

fondée en 1872

PER
U-18

L'Union Médicale du Canada

Volume 113
Numéro 3
Mars 1984

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

Dossier: L'obstétrique
Blessures aux Jeux du Québec
Carcinome bronchique
L'Œdipe féminin
Fracture du V^e métacarpien

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

La fécondation extra-corporelle

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

Ativan*

lorazépam

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

**NOUVELLE
CONCENTRATION:
0.5mg**

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



**Une benzodiazépine
compatible et pratique**

WYETH
100
1883-1983

Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée †Marque déposée des Laboratoires Ayerst

Renseignements thérapeutiques page 150



fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

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 inter-régionales.

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

**Volume 113
Numéro 3
Mars 1984**

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

Hugues Lavallée, *président*
François Lamoureux, *vice-président*
Bernard Leduc, *secrétaire*
Pierre Doucet, *trésorier*

Conseil de rédaction

Marcel Cadotte
Pierre-Maxime Bélanger
Monique Camerlain
Michel Copti

André Dupont
Michel Dupuis
Bernard Hazel
François Laramée

Équipe de rédaction

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

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

Collaborateurs

Paul-Marie Bernard
Georges Bordage
Pierre Boulanger
Martial Bourassa
Jacques Cantin
Claude Caron
Michel Chrétien
Francine Décary
Jacques-E. DesMarchais
Camille Dufault
Robert Duguay
Jean-Jacques Ferland
J.-Mario Giroux

Jean-Gil Joly
René Lamontagne
François Lamoureux
Richard Leclair
Christiane Mascrés
Louise A. Monday
Daniel Myhal
Pierre Rivest
Léon Tétreault
Gérard Tremblay
Maurice Verdy
Pierre Viens
Jean Wilkins

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

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

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

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

membre du   

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

ISSN 0041-6959

DANS LE TRAITEMENT DE
L'HYPERTENSION

**Le
principal
objectif,
c'est le
contrôle**

Offert en
comprimés de



25 mg



50 mg



100 mg

CAPOTEN[®]

(captopril)

donne des résultats

SQUIBB

Innovateurs en
médecine cardiovasculaire

Renseignements thérapeutiques page 2

CCPP

CAP-JA1-284-F

Fondée

Notre pa

La
Notre p
embryo
tules. V
sur la f

Tom

Notre page couverture



Notre page couverture illustre un embryon humain au stade de 4 cellules. Voir l'article de Rioux et coll. sur la fécondation extra-corporelle.

Tribune éditoriale

L'obstétrique à l'aube des années 2000	152
Jacques Lorrain	
Devant l'impatience de nos auteurs	153
Marcel Cadotte	

Dossier

L'obstétrique

L'allo-immunisation. 1 ^{re} partie	154
John Bowman et Jacques Lorrain	
L'ictère néonatal	165
Louis Beaumont et Jacques Lorrain	
Grossesse et chirurgie esthétique	169
André Brodeur et Roland Charbonneau	
Les hémorragies de la délivrance	174
David R. Popkin	
L'immunopathologie de la grossesse	179
J.R. Scott	
La contraception durant le post-partum et le post-abortum	191
A. Albert Yuzpe	

Articles originaux

La fécondation extra-corporelle à Québec : bilan de la phase I (août 1979 - 31 décembre 1982)	203
Jacques-E. Rioux, Raymond-D. Lambert, Diogène Cloutier, Pierre Dupont, Michèle Boulanger, André Lemay, Nacia Faure, Adrien Bastide, Vincent Bergeron et Brigitte Rosenstiel	
Prévalence des blessures et des maladies lors de Jeux du Québec	209
Hugues Lavallée et Micheline P. Goulet	

Concepts nouveaux

Valeur de la polychimiothérapie dans le carcinome bronchique autre que l'indifférencié à petites cellules	222
Francis Laberge, Marc Desmeules, Dollard Bergeron, Jacques La Forge et Yvon Cormier	

Christiane Olivier et l'OEdipe féminin :
une contribution renouvelée à propos de
l'évolution psychologique de la femme 226
Hubert Wallot

Communication

La fracture du cinquième métacarpien 219
Pierre Beaumont

Revue de livre

Vaincre la déprime 232

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

Ativan*
(lorazépam)

Une benzodiazépine compatible

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Renseignements complets sur demande

Wyeth

Wyeth Ltée, Downsview,
Ontario M3M 3A8

PAAB
CCPP

ACIM

*Marque déposée

Our front cover

Our front cover shows a human embryo at the 4-cells stage, illustrating the article by Rioux et al. on in vitro fertilization.



Editorial		Prevalence of Injuries and Diseases during "Jeux du Québec" 209	
Obstetrics in the 1980's	152	Hugues Lavallée and Micheline P. Goulet	
Jacques Lorrain			
The Publication of an Article : Why does it Take so Much Time ? 153		New Concepts	
Marcel Cadotte		Value of Polychemotherapy in Non-Small Cell Bronchogenic Carcinoma	
		222	
		Francis Laberge, Marc Desmeules, Dollard Bergeron, Jacques La Forge and Yvon Cormier	
Special Feature		Christiane Olivier's Contribution to the Understanding of the Women Oedipien Complex	
Obstetrics		226	
Iso-Immunsation	154	Hubert Wallot	
John Bowman and Jacques Lorrain			
Neonatal Jaundice	165		
Louis Beaumont and Jacques Lorrain			
Pregnancy and Plastic Surgery	169	Communication	
André Brodeur and Roland Charbonneau		Fracture of the Fifth Metacarpal	
		219	
		Pierre Beaumont	
Hemorrhage at the Time of Delivery	174	Bulletin de l'Association des médecins de langue française du Canada	
David R. Popkin			
Immunopathology of Pregnancy	179		
J.R. Scott			
Post Partum and Post Abortum Contraception	191		
A. Albert Yuzpe			
Original Articles			
In Vitro Fertilization and Embryo Transfer in Québec : Phase I (August 1979 - December 1982)		203	
Jacques-E. Rioux, Raymond-D. Lambert, Diogène Cloutier, Pierre Dupont, Michèle Boulanger, André Lemay, Nacia Faure, Adrien Bastide, Vincent Bergeron and Brigitte Rosenstiel			

Jacques Lorrain⁽¹⁾

L'obstétrique à l'aube des années 2000

Le présent dossier qu'offre, ce mois-ci, à ses lecteurs l'Union médicale du Canada contient une série d'articles dont les sujets relèvent tous de la pratique moderne de l'obstétrique. Les lecteurs avides de connaître les données récentes d'une science fort ancienne pourront y glaner sans déception. Quelques gynécologues-obstétriciens québécois eurent l'idée de ce dossier et en tracèrent tout d'abord les grandes lignes. Pour le réaliser, ils formèrent un comité et s'adjoignirent en plus des collaborateurs américains⁽²⁾. Ce Comité nord-américain de huit membres réussit à intéresser à ce projet certains auteurs, parmi les plus compétents, qui ne tardèrent pas à livrer les fruits de leurs connaissances et de leurs expériences de cette spécialité médicale. Les lecteurs trouveront au bas de cette page la liste des membres de ce comité ainsi que leurs titres hospitaliers et universitaires. Malheureusement, un des membres est depuis décédé. Il s'agit du docteur Jacques Van Campenhout qui avait participé aux premiers travaux du comité. Nous en soulignons respectueusement la mémoire.

Le comité a colligé 13 articles et assuré la traduction de ceux des auteurs américains et canadiens de langue anglaise.

Les données nouvelles s'additionnent à un rythme rapide dans le domaine des hormones. C'est pourquoi les docteurs M. Welt, T. Wrzesinski et G. Tolis, de l'hôpital Royal Victoria de Montréal, y consacrent un article qui porte sur le rôle de la prolactine dans la galactorrhée et la grossesse. Tant aux États-Unis qu'au Canada, la première cause de mort maternelle demeure encore l'hémorragie de la délivrance. Le docteur David Popkin de l'hôpital Royal Victoria de Montréal en rappelle les causes et les moyens d'y mettre obstacle. L'influence des facteurs immunologiques sur la production des gamètes, la fertilisation, l'implantation et le développement de l'embryon font l'objet d'un travail du professeur James-R. Scott du University of Utah Medical Center. L'immunisation Rh frappe moins souvent de nos jours. Elle n'en exige pas moins une compréhension de ses causes afin de traiter rapidement les femmes qui en sont atteintes. Une surveillance stricte et un traitement préventif en minimisent les effets délétères sur le fœtus. Le docteur John Bowman, pionnier dans ce domaine, et le sous-signé se chargeront de ce sujet. Le docteur Louis Beaumont de l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et le sous-signé présentent aux lecteurs les causes et la physiopathologie de l'ictère néonatal. Les autorités gouvernementales se sont penchées au cours des dernières décennies sur les causes de la mortalité périnatale et maternelle. À cette fin, des comités ont été créés et le docteur Roger Brault du Centre hospitalier universitaire Laval de Québec, membre de ces comités, nous livre ses réflexions sur ce sujet. Le docteur George Ryan du University of Tennessee Center for the Health Sciences, décrit dans son article ce que nos voisins du sud ont tenté pour enrayer les causes de mortalité périnatale et maternelle. Il revient aux lecteurs d'en tirer un parallèle. De l'université du Tennessee nous provient également un travail portant sur la stérilisation et l'avortement aux États-Unis. Le docteur Patrick-J. Sweeney en est l'auteur. Les docteurs André Brodeur et Roland Charbonneau de l'hôpital du Sacré-Coeur traitent de grossesse et de chirurgie esthétique. La contraception à la suite du post-partum ou du post-abortum préoccupe plusieurs médecins; c'est pourquoi, le président de la Société canadienne de fertilité, le docteur Albert-A. Yuzpe, fut invité à participer à ce dossier. Il répondit à notre important problème. Enfin, le docteur Jacques Roux de Jackson, Wyoming, revoit les données récentes sur le développement foetal.

1) Professeur adjoint, département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, Université de Montréal. Gynécologue-obstétricien, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec). Président du comité.

2) **Membres du Comité nord-américain:** Jean Blanchet⁽¹⁾, Denis Cloutier⁽²⁾, André Lalonde⁽³⁾, Gilles Mercier⁽⁴⁾, Frederick Naftolin⁽⁵⁾, George Ryan⁽⁶⁾ et Jacques Van Campenhout⁽⁷⁾ (membre décédé).

1) M.D. Professeur et directeur du département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, Université Laval, Québec (Québec).

2) M.D. Professeur et directeur du département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec).

3) M.D. Professeur agrégé, McGill University, obstétricien-gynécologue, hôpital Royal-Victoria, Montréal (Québec).

4) M.D. Obstétricien-gynécologue, hôpital Lakeshore, Pointe-Claire, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec).

5) M.D. Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University, School of Medicine, New Haven, Connecticut, U.S.A.

6) M.D. Ex-president of the American College of Obstetricians and Gynecologists, Professor and Vice-Chairman, M.P.H., Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tennessee Center for the Health Sciences, Memphis, Tennessee, U.S.A.

7) M.D. Professeur titulaire et directeur, département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, Université de Montréal, chef du département d'obstétrique et gynécologie, hôpital Notre-Dame, Montréal (Québec.).

À cause de sa grande qualité, cette série d'articles deviendra un point de référence pour tous ceux qui exercent l'obstétrique ou des spécialités connexes et saura piquer la curiosité scientifique d'un grand nombre de lecteurs de l'Union médicale. Malheureusement, nous avons dû, à cause de raisons purement techniques, étaler sur plusieurs numéros de l'Union médicale cette série d'articles. La présente livraison en contient six, les autres suivront au cours des prochains mois. Tous de qualité égale, seul le hasard a déterminé que certains articles paraissent avant

d'autres. Les lecteurs sont donc invités à surveiller les prochains numéros qui contiendront la suite de ce dossier.

Au nom du Comité nord-américain, nous désirons remercier l'Union médicale du Canada d'assurer la publication de ces articles d'auteurs québécois, canadiens et américains.

Remerciements

Nous tenons à remercier les compagnies Sandoz, Syntex et Wyeth pour leur aide dans la traduction de certains articles, ainsi que Louise St-Germain pour avoir coordonné la rédaction de ces textes.

TRIBUNE ÉDITORIALE

Marcel Cadotte

Devant l'impatience de nos auteurs...

À l'instar de plusieurs revues scientifiques, l'Union médicale du Canada accuse, entre la soumission d'un texte et sa parution, un délai qui atteint parfois une longueur presque indue. Surpris de l'attente à laquelle ils doivent se plier, certains auteurs nous font part de leur mécontentement. Pourtant, cette situation n'est pas propre à l'Union médicale et les délais dans les meilleures revues médicales américaines dépassent souvent l'année. Les causes peuvent être multiples, mais à l'Union médicale, une fois pondérées, elles se résolvent en une seule. La responsabilité n'en revient pas à nos comités de lecture dont les arbitres nous remettent habituellement leurs rapports dans le mois qui suit notre demande, ni à la rédaction, ni au graphiste, ni aux typographes qui agissent avec célérité.

Sans travestir la vérité, nous pouvons affirmer que seul le manque de publicité en est la cause. En effet, toute revue qui se finance à cette source doit composer avec elle et respecter, lors de l'imposition, un rapport entre pages publicitaires et pages scientifiques. Quand les premières diminuent, les autres inévitablement doivent suivre... sans quoi le déficit.

L'arrivée sur le marché québécois de magazines para-médicaux a produit un déplacement de la publicité pharmaceutique des revues scientifiques vers ce genre de journaux de lecture facile, légère et partant plus populaires. De plus, la majorité de leurs lecteurs se répartissent dans la catégorie la plus susceptible d'être influencée par l'annonce publicitaire. Les annonceurs le savent. La pâture que ces magazines offrent s'avère plus comestible, plus appétissante parce que moins

scientifique que les travaux arides publiés in extenso dans les revues médicales scientifiques. Nous ne luttons donc pas à armes égales.

L'Union médicale, comme d'autres revues semblables mais de langue anglaise, souffre évidemment de ce partage. Ces dernières ont peut-être d'autres modes de financement mais tel n'est pas notre cas.

La déviation du cours de cette source de financement vers les magazines para-médicaux pourrait, si la tendance se poursuit, conduire au tarissement de l'Union médicale du Canada. La médecine canadienne d'expression française perdrait alors son seul véhicule de communication scientifique. Y gagnerait-elle au change ? Nous osons, quant à nous, croire que non. Aveugles vraiment, fussent-ils de notre élite médicale, ceux qui ne voient pas ce problème. Beaucoup plus consolant de constater que certaines industries pharmaceutiques ou plutôt que quelques hommes en place, moins âpres au gain, comprennent ce problème, en sentent la responsabilité sociale, et demeurent solidaires des revues médicales scientifiques. Ils les assurent de leur aide, même si les maisons de sondage à fins toutes mercantiles leur conseillent de faire autre. Nos lecteurs n'ont qu'à lire notre index des annonceurs, habituellement publié en avant-dernière page de notre revue, pour identifier ces industries pharmaceutiques. Grâce à elles, l'Union médicale du Canada peut continuer à refléter la médecine canadienne d'expression française.

L'impatience de nos auteurs trouvera son remède dans l'augmentation des pages publicitaires et conséquemment des pages scientifiques.

L'allo-immunisation

1^{re} partie

John Bowman⁽¹⁾ et Jacques Lorrain⁽²⁾

Résumé

Les auteurs décrivent d'abord les connaissances du système Rh acquises à ce jour. Ils décrivent les mécanismes de l'allo-immunisation et traitent de la pathogénie de l'érythroblastose, de sa classification et de son évolution. Après avoir décrit les critères permettant de reconnaître s'il y a danger pour le fœtus, ils traitent de spectrophotométrie du liquide amniotique et de l'amniocentèse.

L'allo-immunisation de la femme est causée par l'incompatibilité Rh dans 93% des cas, dans 5% des cas il s'agit de l'incompatibilité ABO et finalement dans 2% des cas, ce sont les allo-immunisations atypiques.

Le système du groupe sanguin Rh étant de loin le plus important est le seul qui sera décrit de façon détaillée. Il est évident qu'il existe une famille d'antigènes Rh héréditaires. De plus, la nomenclature et les concepts génétiques fondamentaux de ces antigènes ont donné lieu à une polémique considérable. Bien que le concept de Wiener d'un foyer unique occupé par une paire d'agglutinogènes complexes puisse être exact, la nomenclature et les théories d'hérédité de Fisher et Race sont simples, faciles à comprendre et s'appliquent bien en pratique.

Selon Fisher et Race, le système Rh comporte 6 antigènes déterminés génétiquement, lesquels sont divisés en 3 groupes: Cc, Dd et Ee. La présence ou l'absence de l'antigène D est le facteur qui détermine si une personne est Rh-positif (D-positif) ou Rh-négatif (D-négatif). On doit souligner toutefois que la réciproque du D, d, est hypothétique parce qu'aucun anticorps de caractère spécifique anti-d n'a été découvert. D est l'antigène le plus puissant du système Rh et, normalement, c'est la production d'anti-D chez les femmes Rh-négatives qui entraîne l'érythroblastose chez les fœtus Rh-positifs (D-positifs).

Les antigènes sont hérités en 2 groupes de 3, chaque parent contribuant à un groupe. Certaines combinaisons sont plus fréquentes que d'autres: CDe (ou R¹) cDE (ou R²) et cde (ou r) sont les plus courantes. Toutefois, d'autres combinai-

sons possibles, Cde (ou r¹), cdE (ou r²) et de cDe (ou R³) ne sont pas rares. Les deux autres: CDE (ou R⁴) et CdE (ou r³) sont très rares chez les Caucasiens mais moins rares chez les Indiens de l'Amérique du Nord et les Orientaux respectivement.

Étant donné qu'un individu Rh-positif peut recevoir un groupe d'antigènes renfermant D de l'un des parents, ou des deux, il peut être soit hétérozygote soit homozygote pour D. La zygocité d'un homme Rh-positif pour D est de grande importance s'il est marié à une femme Rh-négative. S'il est homozygote pour D, tous ses enfants seront D-positifs (fig. 1A). D'autre part, s'il est hétérozygote pour D, à chaque grossesse, il existe 50% de chance que le fœtus soit D-positif et une chance égale pour qu'il soit D-négatif (fig. 1B). Étant donné que seuls les fœtus D-positifs stimuleront les mères Rh-négatives à produire l'anti-D et que seuls les fœtus D-positifs seront affectés par l'anti-D qu'elles produiront, la zygocité pour le D de l'époux d'une femme Rh-négative est d'une importance primordiale.

Parce que l'anti-d n'a jamais été trouvé, la zygocité pour le D de l'époux D-positif ne peut être déterminée à moins qu'il n'engendre deux enfants, qui ont chacun hérité de lui une combinaison différente d'antigènes Rh. Étant donné que certaines combinaisons sont plus courantes que d'autres, la détermination des autres antigènes Rh présents peut aider à prévoir la zygocité Rh de l'époux (tableau I).

Il ne faut pas croire qu'avec la description des 6 antigènes courants (y compris le d hypothétique) qu'on ait éclairci tous les mystères du système Rh. Une vingtaine d'autres anticorps ont été découverts, qui décrivent des allèles à l'un ou l'autre des 5 Rh (C, c, D, E, e). C^w n'est pas rare. D^w peut être trouvé à la place du D. Il réagit avec certains sérums anti-D, mais pas tous. L'importance du D^w réside dans le fait qu'en de rares occasions, une mère D^w-positive peut être stimulée à produire l'anti-D par un fœtus D-positif et d'autre part, une mère D-négative peut être stimulée à produire l'anti-D par un fœtus D^w-positif.

1) M.D., professeur de pédiatrie, département de pédiatrie, University of Manitoba. Director of Rh Laboratory, Winnipeg (Manitoba). Directeur, Croix Rouge canadienne. Officier de l'Ordre du Canada.

2) M.D., F.R.C.S. (c), F.A.C.O.G., professeur adjoint, département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, Université de Montréal. Chef du département d'obstétrique et gynécologie, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec).

Article reçu le : 21. 5. 83
Avis du comité de lecture le : 26. 10. 83
Acceptation définitive le : 24. 11. 83

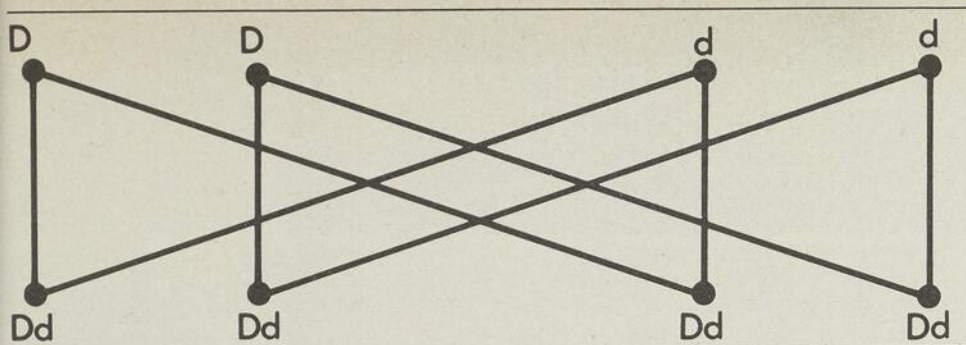


Figure 1A — Le génotype Rh des enfants dont le père est D-positif homozygote, et la mère D négatif : tous les enfants seront Rh (D) positif.

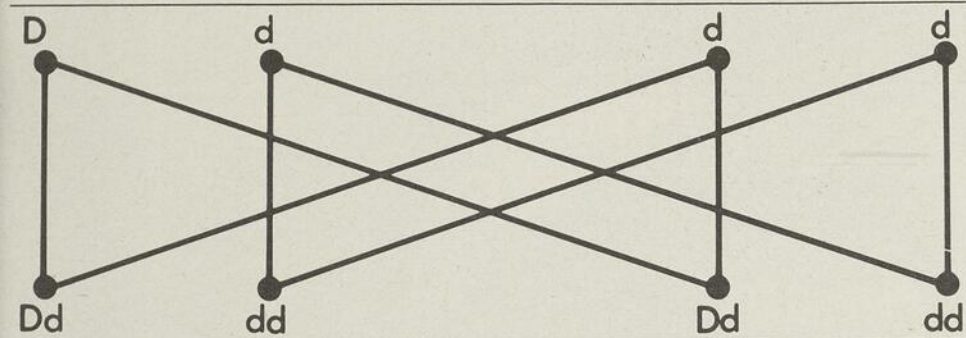


Figure 1B - Le génotype Rh des enfants dont le père est D positif hétérozygote, et la mère D négatif : 50% seront Rh D positif et 50% seront Rh D négatif.

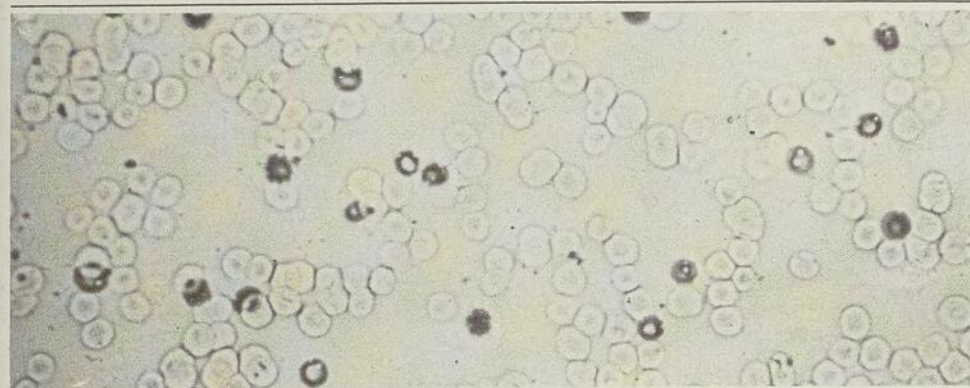


Figure 2 — Technique d'éluion acide du globule rouge foetal par la technique de Kleihauer. Les globules rouges foetaux se colorent à l'éosine (apparaissent foncés), les globules rouges adultes, ne se colorent pas (apparaissent comme des ombrages). Le frottis sanguin maternel contient 11,2% de cellules foetales, ce qui représente une hémorragie transplacentaire d'environ 450 cc de sang.

Tableau I

Zygocité du facteur Rh (D) du mari D+
(Épouse D-négative)

		A	B	C
	Antigène présent chez le mari	Génotype Rh probable	Génotype Rh moins probable	Génotype Rh le moins probable
1.	CDe	CDe.CDe (R ¹ R ¹) Homozygote	CDe.cDe(R ¹ r')	
2.	CDce	CDe.cde(R ¹ r)	CDe.cDe(R ¹ R ⁰)	Cde.cDe(r'R ⁰) Hétérozygote
3.	CDEce	CDe.cDE(R ¹ R ²) Homozygote	Cde.cDE(r'R ²) CDe.dcE(R ¹ r'')	CDE.cDe(R ² R ⁰) Homozygote
4.	DEc	cDE.cDE(R ² R ²) Homozygote	cDE.cdE(R ² r'')	
5.	DEce	cDE.cde(R ² r)	cDE.cDe(R ² R ⁰)	cdE.cDe(r'R ⁰) Hétérozygote
6.	Dce	cDe.cde(R ⁰ r) Hétérozygote	cDe.cDe(R ⁰ R ⁰) Homozygote	

N.B. : Les génotypes 1A et 4A ne peuvent pas se prouver puisque l'enfant sera de seulement 1 génotype (CDe.cde dans 1A et cDE.cde dans 4A). Quand aux autres génotypes possibles du mari, ils peuvent se prouver seulement si leurs enfants ont deux génotypes différents.

Les fréquences du gène Rh se rapportent à des populations caucasiennes. Environ 15 à 16% des Caucasiens sont Rh-négatifs. Toutefois, chez les Basques du sud de la France et dans le nord de l'Espagne, la fréquence du caractère Rh-négatif est environ le double des autres Blancs. D'autres part, les Asiatiques purs (Chinois, Japonais, Indonésiens) et les véritables natifs de l'Amérique du Nord (Amérindiens et Esquimaux) sont tous Rh-positifs. La fréquence de négativité Rh chez les Indo-Eurasiens et les Africains est intermédiaire (plus élevée chez les Noirs de l'Amérique du Nord que chez les Noirs d'Afrique).

A. Mécanisme de l'allo-immunisation Rh

La réponse immunitaire primaire est, d'une façon caractéristique, lente à se développer. Cette lenteur peut être partiellement due à la modification de la capacité de la femme enceinte à produire une réponse immunitaire primaire. Elle peut être aussi due à la lente attrition des globules rouges Rh-positifs dans la circulation maternelle. Depuis les globules destinés à devenir producteurs d'anticorps Rh, un temps considérable s'écoule avant que les macrophages de la rate libèrent une quantité suffisante d'antigène Rh et qu'ils parviennent près des récepteurs antigéniques des lymphocytes de la rate. À la suite de transfusions sanguines Rh incompatibles, faites par inadvertance, la mise en évidence de l'immunisation Rh requiert de 8 à 9 semaines et chez certains individus jusqu'à 6 mois.

La réponse initiale est généralement faible produisant presque essentiellement des IgM. L'IgM anti-D, avec un poids moléculaire de 900 000 ne traverse pas le placenta et ne produit pas l'érythroblastose foetale. Malheureusement, la phase IgM est courte ; la plupart des femmes immunisées passent ensuite à la phase de production prédominante ou exclusive d'IgG anti-D, avec un poids moléculaire de 160 000. L'IgG anti-D traverse immédiatement le placenta et passe dans la circulation foetale.

À la suite d'une première immunisation, l'exposition à une seconde dose d'antigènes Rh produit habituellement une réponse immunitaire secondaire très rapide et très forte. Les taux d'IgM anti-D peuvent augmenter mais la réponse habituelle est une augmentation radicale d'IgG anti-D. Une exposition ultérieure peut produire de nouvelles augmentations dans les taux d'anti-D. De longs intervalles entre l'exposition aux antigènes Rh sont fréquemment associés à des réponses secondaires plus prononcées avec une augmentation de la constante de liaison de l'anticorps pour l'antigène Rh. Un anticorps Rh avec une constante de liaison élevée produira une maladie hémolytique plus grave que le même taux d'anticorps Rh avec une faible constante de liaison, parce qu'une plus grande partie se lie à la membrane du globule rouge.

Progrès en contraception



TRIPHASIL*

Le contraceptif oral de nouvelle génération

WYETH
100
1883-1983

Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8

*Marque déposée

PA
CC

Un contraceptif oral phasique ne peut être considéré comme un véritable progrès que s'il représente une réduction de l'ingestion hormonale totale, comparativement à la pilule combinée renfermant la plus faible dose fixe!

TRIPHASIL*

assure une diminution de 30 pour cent dans l'ingestion hormonale totale et offre:

Efficacité maintenue²
Excellent contrôle cyclique²
Aucun effet significatif au niveau des paramètres métaboliques²
Excellente acceptation par la patiente²



TRIPHASIL
100

Triphasil sera dispensé par le pharmacien dans l'une des six trousse attrayantes.

Triphasil est présenté sous formats de 21 et 28 jours.

Puisque l'hétéro-hémothérapie a disparu et que le sang transfusé aujourd'hui est compatible pour A B O et D, cette cause est pratiquement inexistante de nos jours.

Bien que plusieurs observations aient prouvé que des hémorragies massives transplacentaires produisaient l'immunisation Rh et l'apparition d'anticorps Rh, de tels saignements sont rares. Grâce au développement de la technique d'éluion acide du globule rouge foetal par Kleihauer, Braun et Betke, nous pouvons maintenant dépister la présence de globules rouges foetaux dans la circulation maternelle (fig. 2). Cette technique s'est avérée d'une très grande valeur pour déterminer la fréquence et l'importance des hémorragies transplacentaires.

Environ 50% des mères présentent une hémorragie transplacentaire à un moment de la grossesse ou immédiatement après l'accouchement. La moitié des mères en question ont toujours moins de 0,1 ml de sang foetal dans la circulation. Il devient donc évident qu'un nombre important de femmes Rh-négatives sont immunisées Rh pendant la grossesse ou dans les 3 jours suivant l'accouchement : 62 de 3 533 (1,8%) dans une série (tableau II). Cette observation que 10-12% des femmes destinées à devenir immunisées Rh à la suite d'une grossesse développent leur immunisation aussi tôt, comporte de sérieuses implications quant à la prophylaxie de l'immunisation Rh. Une injection unique d'immunoglobuline Rh après l'accouchement ne protégera pas ces femmes. Des procédés obstétricaux tels que césarienne et délivrance artificielle du placenta produisent une hémorragie transplacentaire de plus de 1 ml dans 11,5 à 20% des cas respectifs. La toxémie de la grossesse, la version par manœuvres externes de même que l'hématome rétroplacentaire, augmentent la fréquence et la quantité de sang des hémorragies transplacentaires.

Il ne faut pas non plus sous-estimer le risque d'allo-immunisation, après une amniocentèse. La localisation placentaire soignée par les méthodes d'ultrasons réduit le risque d'hémorragie transplacentaire mais ne l'élimine pas.

Étant donné que des globules foetaux ont été retrouvés dans la circulation maternelle à la suite d'avortements et que dès le 32^e jour de la grossesse l'antigène Rh est bien développé, l'avortement peut devenir source d'allo-immunisation Rh. Différents rapports établissent ce risque entre 1,1 et 4,3% ; 2-3% est probablement un chiffre plus exact. Les femmes qui deviennent immunisées Rh après un avortement peuvent avoir des foetus très sérieusement atteints par la suite. La femme qui subit un avortement provoqué semble présenter un risque plus élevé d'immunisation Rh que celle dont l'avortement est spontané. Dans le cas de l'injection saline hypertonique intrautérine l'incidence d'hémorragie transplacentaire à plus de 0,1 à 0,2 cc se retrouve dans

10% des cas ou plus, comparativement à 4% dans le cas provoqué par d'autres moyens.

Le risque d'allo-immunisation résultant d'un avortement est très faible dans les premières 6 à 8 semaines et devient beaucoup plus élevé à la 10^e et à la 12^e semaine de gestation.

Tel qu'on peut s'attendre à la suite de travaux expérimentaux, la présence et le volume d'hémorragies transplacentaires influencent le risque d'immunisation Rh. Si l'hémorragie transplacentaire est de zéro ou moins de 0,1 ml, l'incidence d'immunisation Rh 6 mois après l'accouchement est de 3% ; si le volume est plus élevé que 0,1 ml, l'incidence d'immunisation Rh manifestée 6 mois après l'accouchement est de 14% ; si le volume est plus élevé que 4 ml, l'incidence d'immunisation, 6 mois après l'accouchement, est de 20-22%. Même si 75% des femmes ne présentent que très peu de cellules foetales dépistables, la plupart sont immunisées Rh après deux hémorragies foetales faibles ou non démontrables.

L'incidence générale d'immunisation Rh naturelle, précédant l'ère de la prophylaxie Rh, varie entre 0,5 et 1% des femmes enceintes dans une population.

Des essais ont démontré qu'une quantité élevée de globules rouges Rh-positifs n'est pas nécessaire pour produire l'allo-immunisation Rh. Dans une étude, une simple injection de 10 ml de sang Rh-positif produisit l'immunisation Rh chez 3 des 13 volontaires. Dans une autre étude, 5 injections de 3 à 5 ml produisirent l'immunisation Rh chez les deux-tiers des sujets ; une injection de 0,5 ml de globules rouges (1 ml de sang) produisit une réponse immunitaire chez 4 individus sur 5 ; finalement, des doses répétées de 0,1 ml de globules rouges (0,2 ml de sang) immunisèrent 5 sujets sur 16. Après une seule exposition, la réponse reliée à la dose est la suivante : 15% quand 1 ml de globules rouges (2 ml de

sang) est injecté, 33% avec 40 ml de globules (80 ml de sang) et 65-70% avec 250 ml de globules (500 ml de sang). Des injections répétées de 1 ml ou moins de globules rouges produiront un taux d'immunisation maximal de 65-70%. Après qu'une réponse immunitaire primaire a eu lieu, une seconde réponse immunitaire se produira généralement après une exposition à une très faible quantité de sang Rh-positif (0,1 - 0,5 ml).

Enfin, d'autres études prospectives portant sur des essais de prophylaxie Rh ont déterminé le risque d'immunisation et le rapport entre ce risque et le volume d'hémorragie transplacentaire, tel qu'établi par la technique de Kleihauer.

Une première grossesse peut être sensibilisatrice. Le phénomène de "sensibilisation", c'est-à-dire, une réponse immunitaire primaire trop faible pour produire des anticorps démontrables, peut être toutefois suffisant pour inciter la mère à produire rapidement une réponse secondaire d'anticorps lors d'une exposition subséquente à une très faible quantité de globules rouges Rh-positifs durant la grossesse.

En général, le risque d'immunisation Rh démontrable dans les 6 mois qui suivent l'accouchement du premier enfant Rh-positif, ABO compatible est d'environ 8% (tableau III). Le développement d'une réponse immunitaire secondaire lors d'une grossesse subséquente causée par une "sensibilisation" provenant de la première grossesse est aussi de 8%. Le risque total résultant d'une première grossesse Rh-positive, ABO compatible est de 16%. Si des méthodes de dépistage très sensibles sont utilisées, des cas plus apparents d'immunisation seront détectés et moins de femmes "sensibilisées" démontreront tout d'abord une immunisation manifeste au cours de la prochaine grossesse, cependant, l'incidence générale de 16% restera la même.

Tableau II

Rh-ISO-Immunisation durant la grossesse ou dans les 3 jours après l'accouchement chez les patientes traitées

Manitoba, mars, 1967 - décembre 15, 1974.

Groupe sanguin de l'enfant	Parturiente Rh-négative	ISO-Immunisé Rh	
		Nombre	(pourcentage)
1. Rh-positif ABO compatible			
Total	2859	58	(2,0)
Primipare	2257	44	(1,9)
Multipare	602	14	(2,3)
2. Rh-positif ABO incompatible			
Total	674	4	(0,6)
Primipare	511	1	(0,2)
Multipare	163	3	(1,8)
3. Total			
Total	3533	62	(1,8)
Primipare	2768	45	(1,6)
Multipare	765	17	(2,2)

Tableau III

Risque probable d'ISO-Immunsation Rh

	Risque
1. Mari-D-négatif, foetus D-négatif.	0
2. Mari D-positif, homozygote, ABO compatible.	16%
3. Mari D-positif, homozygote, ABO incompatible. ABO de l'enfant inconnu.	7%
4. Bébé D-positif, ABO incompatible.	2%
5. Mari D-positif, hétérozygote, ABO compatible, Rh du bébé inconnu.	8%
6. Mari D-positif, hétérozygote, ABO incompatible, ABO et Rh de l'enfant inconnu.	3,5%

Si une femme échappe à l'immunsation Rh à sa première grossesse, elle court cependant le même risque après une deuxième grossesse Rh-positif ABO compatible. Ceci peut ne pas être entièrement vrai. À mesure que le nombre de grossesses Rh-positives augmentera, le nombre de femmes qui sont de "bonnes productrices d'anticorps Rh" diminuera à cause d'une sensibilisation antérieure et le reste qui est réfractaire aux antigènes Rh sera augmenté proportionnellement. Une fois qu'une femme aura eu 5 enfants Rh-positifs, ABO compatibles, ses chances d'avoir été immunsinée au Rh seront alors d'au moins 50%.

L'incidence d'immunsation Rh est réduite quand le mari Rh-positif est ABO incompatible avec son épouse Rh-négative. Le risque d'une immunsation Rh résultant d'une grossesse Rh-positif, ABO incompatible est de 10-20% du risque avec une

grossesse Rh-positif ABO compatible, c'est-à-dire, environ 2%.

Le mécanisme par lequel l'incompatibilité ABO confère une protection partielle contre l'immunsation Rh est inconnu. Il semble probable que, puisque l'hémolyse de globules rouges par anti-A ou B est intravasculaire et que la membrane des globules rouges contenant l'antigène D est isolée dans le foie, l'antigène dans ce dernier cas n'est pas situé aussi près des cellules susceptibles de former des anticorps.

B. Pathogénie de l'érythroblastose foetale

La formation de sang peut être détectée dans l'embryon humain à compter de la troisième semaine suivant la conception quand des éléments érythropoïétiques sont disséminés dans le mésoderme. L'antigène Rh est présent dans la membrane des

globules rouges à compter de la sixième semaine. Après deux mois de grossesse, l'érythropoïèse est bien établie dans le foie et de façon plus faible dans la rate. L'hémopoïèse est prédominante dans ces organes jusqu'au sixième mois, alors qu'elle passe graduellement dans la moelle des os. Au temps de l'accouchement la production de globules rouges est normalement limitée à la moelle des os. Toutefois, les organes extramédullaires retiennent leur capacité d'érythropoïèse sous l'effet d'un stimulus approprié.

La pathogénie principale de l'érythroblastose foetale est l'hémolyse des globules rouges foetaux Rh-positifs par l'anti-D IgG maternel. Le résultat de cette hémolyse est une anémie foetale et un dégageant d'érythropoïétine dans le liquide amniotique reflètent une circulation accrue d'érythropoïétine foetale. L'érythropoïétine augmente à son tour l'érythropoïèse. Initialement, toutes les ressources médullaires sont mises en jeu, mais si ceci est insuffisant pour maintenir un niveau d'hémoglobine adéquat, des foyers extramédullaires, spécialement le foie et la rate, mais aussi les reins, les glandes surrénales et les muqueuses intestinales, sont reactivés. L'hypertrophie du foie et de la rate est un signe d'érythroblastose foetale.

Le contrôle de la maturation des érythrocytes produits dans les foyers extramédullaires est perturbé et plusieurs formes immatures, aussi bien des normoblastes que des érythroblastes plus primitifs, sont libérées dans la circulation. Des globules rouges nucléés à différents stades de maturation font leur apparition dans le sang du cordon (fig. 3), d'où le nom de la maladie.

Un contraceptif oral phasique ne peut être considéré comme un véritable progrès thérapeutique que s'il représente une réduction de l'ingestion hormonale totale, comparativement à la pilule combinée renfermant la plus faible dose fixe.¹

TRIPHASIL*
Le contraceptif oral de nouvelle génération

30 pour cent de réduction de l'ingestion hormonale totale

**EFFICACITÉ MAINTENUE
EXCELLENTE ACCEPTATION
PAR LA PATIENTE²**



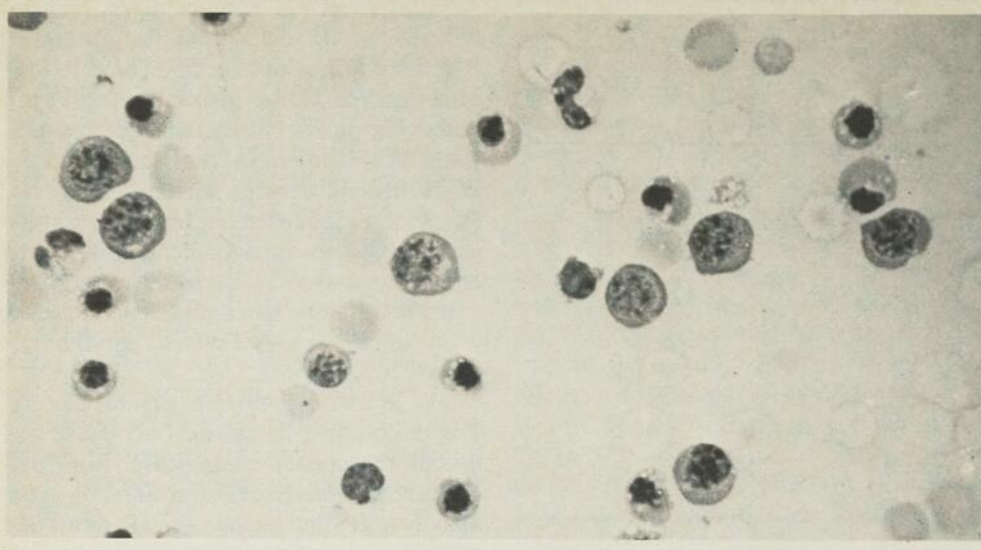


Figure 3 — Photomicroscope du sang du cordon de l'enfant atteint d'érythroblastose Rh foetale sévère. Le foetus a reçu plusieurs transfusions in-utero, en plus de plusieurs ex-sanguino transfusions. Les cellules rouges du donneur apparaissent très peu teintées tandis que les cellules foetales sont foncées et présentent parfois des cellules de la série érythroïde, de l'érythroblaste au normoblaste. (Colorant Wright et technique Kleihauer).

Il y a trois mécanismes fondamentaux de l'hémolyse : 1) les altérations de la perméabilité de la membrane, 2) la phagocytose des globules rouges endommagés, 3) la fragmentation des globules rouges. Le mécanisme de destruction des globules rouges diffère beaucoup selon que le complément se fixe ou non aux anticorps des globules rouges.

Les anticorps qui se fixent au complément, tels anti-A et anti-B, altèrent gravement et de façon caractéristique la membrane des globules rouges. Ils réduisent le potentiel électrique négatif des globules rouges en permettant l'agglutination intravasculaire. L'interaction des anticorps, des antigènes et des composés variés du complément produisent des déficiences majeures dans la membrane. Une perte d'hémoglobine se fait par la membrane des globules rouges, produisant ainsi une hémoglobine et une hémoglobinurie majeures. Les globules rouges agglutinés et les globules rouges gravement endommagés par les anticorps fixés au complément sont surtout isolés dans le foie où les cellules réticulo-endothéliales sinusoidales engouffrent les globules endommagés.

L'anticorps Rh (IgG et IgM) ne se fixe pas au complément. L'effet de l'anti-D IgG sur le globule rouge est subtil, mais finalement tout aussi dommageable. La combinaison de l'antigène Rh IgG à l'antigène Rh sur la membrane du globule rouge réduit la charge SH de la membrane. Toutefois, les globules rouges ne se rapprochent pas à moins de 250 Å les uns des autres, ce qui est nécessaire pour que l'agglutination ait lieu à la suite d'une liaison avec IgG.

L'effet principal de l'anti-D semble être une chimiotaxie accrue, une adhésivité des globules rouges affectés aux monocytes et aux macrophages, et la formation de rosettes. L'érythrophagocytose des globules rouges entiers est variable mais peut ne pas jouer un rôle majeur dans l'hémolyse

produite par l'anticorps Rh. Le facteur le plus important est la formation de rosettes dans la rate avec fragmentation et perte de la membrane du globule rouge, formation de sphères et finalement une lyse spontanée ou osmotique, et une phagocytose de fragments de globules rouges.

Le degré et la gravité de l'érythroblastose varie selon la quantité d'anticorps Rh produits par la mère, leur avidité pour l'antigène Rh des globules rouges foetaux, c'est-à-dire, leur "constante de liaison", et la capacité du foetus à remplacer les globules rouges qui sont détruits.

Bowman et Pollock ont proposé cette classification de la gravité de l'érythroblastose foetale.

a) Le bébé érythroblastotique ne nécessitant pas de traitement

Environ la moitié de tous les bébés affectés ont une hémolyse si faible que l'anémie foetale ne se présente pas. À la naissance, le bébé n'est pas très anémique et n'est que très peu ou modérément hyperbilirubinémique, (le niveau de bilirubine dans le sérum du cordon est moins de 3, 0-3, 5 mg %). Néanmoins, les globules rouges du bébé Rh-positif sont recouverts d'anti-D suffisant pour les rendre positifs au Coombs direct (antiglobuline directe). Un test positif au Coombs direct dans le sang du cordon ou du nouveau-né indique l'érythroblastose foetale.

Le bébé légèrement affecté ne présente pas d'anémie ou d'hyperbilirubinémie grave. Sa bilirubine sérique indirecte demeure à des niveaux sûrs, inférieurs à 20 mg % chez le foetus à terme, inférieurs à 16-18 mg % chez le foetus prématuré. Aujourd'hui tout comme il y a 50 ans lors de la découverte du système Rh, il survit en bonne santé, sans traitement.

b) Ictère grave et ictère nucléaire

Chez les foetus plus gravement atteints, 25-30% du total, l'hémolyse est plus grave. Toutefois, l'érythropoïèse foetale est suffisante pour maintenir un niveau adéquat d'hémoglobine circulante pour que le foetus ne meurt pas in utero mais naisse à terme en assez bon état. Les produits de l'hémolyse in utero ne posent aucun problème pour le foetus parce que le placenta transporte adéquatement ces produits du foetus dans la circulation maternelle.

Après l'accouchement, quand le foetus est séparé de la circulation maternelle, il doit recourir à ses propres moyens pour métaboliser les produits de l'hémolyse. Quand l'hémolyse a lieu et que l'hémoglobine est libérée du globule rouge, la globine est fractionnée, laissant le groupe phosphétique hème. L'hème est converti en biliverdine, puis en bilirubine "indirecte" par l'enzyme, méthyle oxygénase. La bilirubine est "indirecte" parce qu'elle ne produit pas une réaction colorée avec le réactif diazo avant que l'alcool ne soit ajouté.

Une hémolyse accrue entraîne une augmentation de bilirubine indirecte chez le bébé prématuré dont la capacité à en disposer est très limitée. Le foie du nouveau-né manque d'enzyme microsomique - glucuronyl-transférase qui transforme la bilirubine indirecte en bilirubine diglucuronide soluble à l'eau et non-toxique, ou bilirubine "directe". Cette dernière est ainsi appelée parce qu'elle produit une réaction colorée avec le réactif diazo sans addition d'alcool. La bilirubine directe est excrétée facilement à travers les cellules hépatiques dans les canalicules biliaires, puis via les conduits biliaires, dans l'intestin grêle.

Il y a deux protéines dans le cytoplasme des cellules du foie, Y et Z, qui remplissent une fonction importante dans la liaison intracellulaire et le transport de bilirubine comme préliminaire à la conjugaison par la transférase. Certaines espèces de nouveau-nés ont une protéine Y déficiente et ceci peut être un autre facteur important dans la production d'hyperbilirubinémie non-conjuguée.

La bilirubine indirecte, insoluble à l'eau et soluble dans les lipides ne peut circuler que dans le plasma lié à l'albumine. Quand la concentration de bilirubine indirecte dans la circulation du nouveau-né excède la capacité de liaison du plasma à l'albumine, la bilirubine indirecte diffuse dans les tissus à haute teneur en lipides. Les membranes de cellules renfermant des lipides, particulièrement les membranes des cellules neuroniques, sont aussi traversées. La bilirubine liée à l'albumine et la bilirubine diglucuronide ne traversent pas les membranes des cellules. En effet, elles sont virtuellement exclues du système nerveux central.

Le passage de la bilirubine dans les neurones entrave la fonction mitochon-

drique occasionnant un gonflement et un ballonnement de la mitochondrie, et cause finalement la mort de la cellule. Les neurones endommagés par la bilirubine indirecte paraissent jaunes d'où le terme "kernictère".

L'enfant qui présente un kernictère devient très ictérique et le troisième ou quatrième jour après la naissance, manifeste des signes de dysfonction cérébrale, etc. Et, après des périodes d'apnée la mort survient dans la plupart des cas. Certains bébés qui présentent des signes de kernictère s'amélioreront éventuellement. La jaunisse disparaîtra. Ils deviendront moins hypertoniques et peuvent sembler être tout à fait guéris. Avec le temps, cependant, il devient évident qu'ils ont subi des dommages irréversibles au cerveau. La majorité des survivants ont un certain degré de surdité nerveuse, causée par le dommage au noyau du huitième nerf. La surdité peut être profonde. Une infirmité neuromusculaire et de la choréo-athétose peuvent les rendre très invalides. Bien que dans certains cas le retard mental peut être avancé, dans plusieurs cas il ne l'est pas. Toutefois, la surdité et la choréo-athétose diminuent considérablement l'habileté d'apprendre et de fonctionner.

c) Hydrops fœtal et bébés morts-nés

Vingt à vingt-cinq pourcent des fœtus atteints d'érythroblastose Rh présentent une hémolyse tellement grave que, même si toute la capacité de produire du sang médullaire et extramédullaire est mise en branle, l'érythropoïèse ne peut compenser pour la destruction de sang et le bébé

devient de plus en plus anémique. Le stage final de cette forme très grave de la maladie est un oedème universel et une anasarque avec ascites extrêmes. Environ 40% des fœtus érythroblastotiques destinés à être hydropiques le deviendront entre la 22^e et la 33^e semaine de grossesse ; 60% le deviendront entre la 33^e et la 40^e semaine.

Parce que l'hydrops est dû surtout à la malfonction hépatique et non à l'anémie, certains fœtus deviennent hydropiques avec des niveaux d'hémoglobine de 7 g / 100 ml, et d'autres ne sont pas hydropiques avec des niveaux d'hémoglobine inférieurs à 3 g / 100 ml.

C. Identification de la grossesse et du fœtus en danger

Dans le traitement et la prophylaxie de l'immunisation Rh, le médecin doit savoir lesquelles de ses patientes sont en danger. Il doit donc envoyer des échantillons de sang (pour ABO, groupe sanguin Rh et dépistage d'anticorps) de toutes ses patientes dès leur première visite prénatale, sans tenir compte du nombre de grossesses ou de tests de dépistage précédents.

Si une mère est Rh-négative sans anticorps Rh, l'on doit déterminer son groupe ABO, ainsi que le groupe ABO et Rh de son époux. Si le mari est aussi Rh-négatif, tous ses enfants seront Rh-négatifs et la mère n'est pas en danger de s'immuniser au facteur Rh. Étant donné qu'on ne peut éliminer la possibilité de grossesses extramaritales, il est sage de faire un nouvel examen du sang de l'épouse Rh-négative, dont le mari est Rh-négatif, à la 36^e semaine

de la grossesse et de vérifier le statut Rh du bébé à la naissance.

Quand l'époux de la femme Rh-négative est Rh-positif, son phénotype Rh et le groupe ABO sont importants. Si son phénotype est tel qu'il est presque sûr d'être hétérozygote pour D, il y a 50% de chance que chaque grossesse produira un bébé Rh-négatif. Le risque d'immunisation Rh quand l'époux est hétérozygote est donc diminué de moitié. Quand une mère Rh-négative appartient au groupe O et que son époux Rh-positif est A, B ou AB, il y a 70% de chance que le bébé soit ABO incompatible, réduisant ainsi le risque d'immunisation Rh de 16% à 2-3% (tableau III)

Une fois connu le statut Rh et ABO de l'époux dont la femme est Rh-négative sans anticorps, le risque d'allo-immunisation Rh peut être déterminé (tableau III). Dans chaque cas où l'époux est Rh-positif, on doit examiner périodiquement, pendant la grossesse, le sang de la femme Rh-négative. Bien que l'intervalle entre les examens pendant les 20 premières semaines peut être prolongé, des examens doivent être faits à tous les mois après la 20^e semaine. Si un anticorps se développe pendant la grossesse, il apparaît presque toujours pendant la deuxième moitié de la grossesse.

Une bonne expérience obstétricale est importante. La césarienne, ainsi que la délivrance artificielle du placenta, augmentent l'incidence et le volume d'hémorragie transplacentaire et augmentent donc le risque d'immunisation Rh. Si on considère une amniocentèse pour quelque raison que ce soit, e.g. pour déterminer la maturité ou la normalité génétique, on doit tenir compte du risque d'hémorragie transplacentaire.

Un contraceptif oral phasique ne peut être considéré comme un véritable progrès thérapeutique que s'il représente une réduction de l'ingestion hormonale totale, comparativement à la pilule combinée renfermant la plus faible dose fixe.¹

TRIPHASIL*

Le contraceptif oral de nouvelle génération

30 pour cent de réduction de l'ingestion hormonale totale

EXCELLENT CONTRÔLE CYCLIQUE ET RÉDUCTION SPECTACULAIRE DE LA POSOLOGIE PROGESTATIVE²



Les transfusions chez la jeune fille ou la femme en âge de concevoir devraient être gardées à un minimum. Bien qu'il n'y ait aucun risque d'allo-immunisation Rh à la suite de l'administration de sang bien groupé et compatible, la formation d'anticorps atypiques (voir partie II), pouvant causer une érythroblastose grave, survient chez environ 1% des femmes à la suite d'une transfusion.

Après l'accouchement, le sang du cordon et le sang maternel doivent tous deux être examinés. L'on détermine sur le sang du cordon : le groupe, le Rh et le Coombs direct. Le sang maternel doit être examiné pour déceler la présence d'anticorps Rh et la présence de globules rouges foetaux, si le test de Kleihauer est disponible. Bien que la plupart des immunisations Rh surviennent chez des femmes qui n'ont pas de globules foetaux, ou une quantité minime dans leur circulation, la présence de globules foetaux à l'accouchement augmente, de façon sensible, le risque d'allo-immunisation Rh. (Voir prophylaxie).

Étant donné que l'accouchement avant terme et la transfusion foetale comportent des risques importants pour le fœtus, il est essentiel que seuls les fœtus érythroblastotiques, qui ne survivaient pas après 34-35 semaines, soient sujets à une transfusion foetale et que seuls ces bébés et ceux qui seraient morts-nés entre la 34^e et la 40^e semaine soient accouchés avant terme. Il importe également de choisir le moment le plus reculé possible pour la transfusion foetale et l'accouchement avant terme, assurant une survie foetale sans problèmes.

Le risque de la transfusion foetale diminue d'environ 10% à la 22^e semaine, et à 3% après la 28^e semaine de la grossesse. Le risque de mortalité résultant des dangers de prématurité est d'environ 25 à 30% à la 32^e semaine, 15% à la 33^e semaine, 10% à la 34^e semaine et 5% à la 35^e semaine de la grossesse.

L'érythroblastose peut suivre deux cours différents dans les prochains fœtus atteints. Elle peut rester approximativement au même degré de gravité ou devenir progressivement plus grave.

Malheureusement, l'historique ne présente aucune valeur dans une première grossesse sensibilisée où le risque de bébé mort-né, contrairement à l'opinion générale, est d'environ 8%, ou quand il existe des antécédents de maladie grave et que l'époux est hétérozygote pour D. Un historique de bébé mort-né ne révèle pas à quel stage de la grossesse un autre bébé atteint mourra. Le traitement d'un fœtus dont on s'attend à ce qu'il meurt à la 25^e semaine diffère énormément du traitement d'un fœtus dont on s'attend à ce qu'il meurt vers la 37^e semaine de la grossesse.

Le dosage d'anticorps ne peut à lui seul refléter fidèlement la gravité de la maladie, puisque d'autres facteurs, tels la constante de liaison de l'anticorps, le contenu de D-antigène de la membrane de globules rouges foetaux et la capacité du fœtus

à remplacer les globules rouges détruits, sont aussi importants.

Puisqu'il y a des dosages à risque de développer l'hydrops, la femme allo-immunisée doit avoir des dosages d'anticorps Rh à intervalles réguliers pendant sa grossesse ; toutes les 4-6 semaines avant la 20^e semaine de la grossesse et toutes les 2 semaines par la suite. Malheureusement, les titres d'anticorps sont rarement utiles quand l'époux est hétérozygote. Le titre s'élève rarement dans une telle grossesse et, en présence de mauvais antécédents ou d'un titre élevé, on ne sait pas si le fœtus est Rh-positif et gravement atteint ou Rh-négatif et non atteint.

L'évaluation de l'historique maternel et du titre d'anticorps n'est pas suffisamment précise pour servir de base à l'institution d'un traitement.

D. Spectrophotométrie du liquide amniotique et anniocentèse

Depuis plusieurs années, les observateurs notent que le liquide amniotique des femmes immunisées Rh dont les fœtus sont gravement atteints, est jaune. Une spectrophotométrie du liquide amniotique a été faite pour la première fois par Bevis, en 1956, et subséquemment, par plusieurs autres chercheurs, y compris Liley, en 1961. Le pigment produisant la coloration jaune dans le liquide amniotique des grossesses affectées est la bilirubine indirecte. De petites quantités de bilirubine peuvent être déterminées très précisément en mesurant, dans un spectrophotomètre de bonne qualité, l'absorption de lumière à la longueur d'onde où la bilirubine absorbe la lumière, 440-460 mu.

Dans une large mesure, le liquide amniotique est un produit foetal et il ne fait pas de doute que la bilirubine présente dans le liquide amniotique provient du fœtus. La façon dont la bilirubine passe du fœtus à la mère est discutable. Bien que le fœtus élimine dans le liquide amniotique, il n'y a aucune raison de croire que le glomérule foetal soit moins perméable à la bilirubine non-conjuguée que le glomérule du nouveau-né. Il est aussi peu probable que la bilirubine indirecte puisse passer du côlon du fœtus dans le liquide amniotique. La bilirubine peut atteindre le liquide amniotique en tant que transsudat des vaisseaux foetaux sur la surface foetale du placenta. Toutefois, la source la plus probable de bilirubine dans le liquide amniotique sont les sécrétions trachéales et pulmonaires. Ce liquide représente probablement la source principale de bilirubine dans le liquide amniotique.

La méthode de Liley rapporte que la densité optique s'élève à 450 mu. (ΔOD 450) dans des chiffres spécifiques, permettant une comparaison juste des résultats d'un laboratoire à l'autre. Une fois le liquide amniotique obtenu, il est protégé contre la lumière qui oxyde la bilirubine en des

composés incolores in vitro comme in vivo. Il est ensuite centrifugé et filtré. La lecture de la densité optique est faite sur une longueur d'onde variant entre 700 à 350 mu en utilisant un spectrophotomètre de bonne qualité, tel le Beckman DU.

Une élévation caractéristique dans la densité optique à 450 mu est notée. Cette évaluation est proportionnelle au degré de gravité de la maladie Rh chez le fœtus. Une élévation à 450 mu, si elle n'est pas accompagnée de sommets de 540 à 580, est due au pigment hème (fig. 4). Étant donné que d'autres facteurs contribuent à l'absorption optique à travers tout le spectre, l'élévation dans la densité optique, c'est-à-dire, la déviation de la ligne, à 450 mu, est le chiffre d'importance dans le pronostic.

Les niveaux de bilirubine dans le liquide amniotique des fœtus indemnes atteignent leur plus haut point à la 23^e-25^e semaine de la grossesse. Liley divisa son graphique spectrophotométrique en 3 zones (fig. 5). Les chiffres résultant des liquides tombant dans la zone la plus élevée (zone 3) indiquent une maladie grave, entraînant généralement la mort du fœtus ; les liquides tombant dans la zone la plus basse (zone 1), un bébé Rh-négatif ou Rh-positif avec faible anémie mais qui, dans 10% des cas, nécessitera une transfusion d'échange. Les liquides tombant dans la zone médiane (zone 2) indiquent une maladie intermédiaire, devenant plus grave à mesure que l'élévation à 450 mu, dans la densité optique, approche de la zone 3.

Bien qu'un examen unique du liquide amniotique après la 29^e semaine soit assez précis pour prédire la gravité de la maladie, une série d'examen du liquide amniotique donne une idée plus juste de la gravité.

Étant donné qu'une transfusion foetale peut sauver les fœtus qui, autrement, deviendraient hydropiques dès la 22^e-23^e semaine ; il est important de prédire exactement la gravité de la maladie dès la 21^e-22^e semaine de la grossesse. Il semble que la limite entre chaque zone soit parabolique, atteignant son niveau le plus élevé vers la 22^e-24^e semaine de la grossesse. Au début de la grossesse, à moins que l'élévation D.O. soit très élevée, un pronostic exact de la gravité ne peut être fait qu'après une série d'examen. Aux Laboratoires Rh, à Winnipeg, ainsi qu'à l'hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, une élévation unique de 0,4 ou plus dans la densité optique du liquide amniotique, à n'importe quel temps de la grossesse, indique un hydrops fetal au moment de l'anniocentèse dans 65% des cas. L'hydrops fetal peut être présent avec des élévations dans la densité optique du liquide amniotique à 450 mu aussi faible que 0,250 à la 28^e semaine de la grossesse ; exceptionnellement à 0,180.

Si une série d'élévations dans la densité optique du liquide amniotique démontre une courbe ascendante et que le liquide final atteint 80% ou plus de la zone 2 à

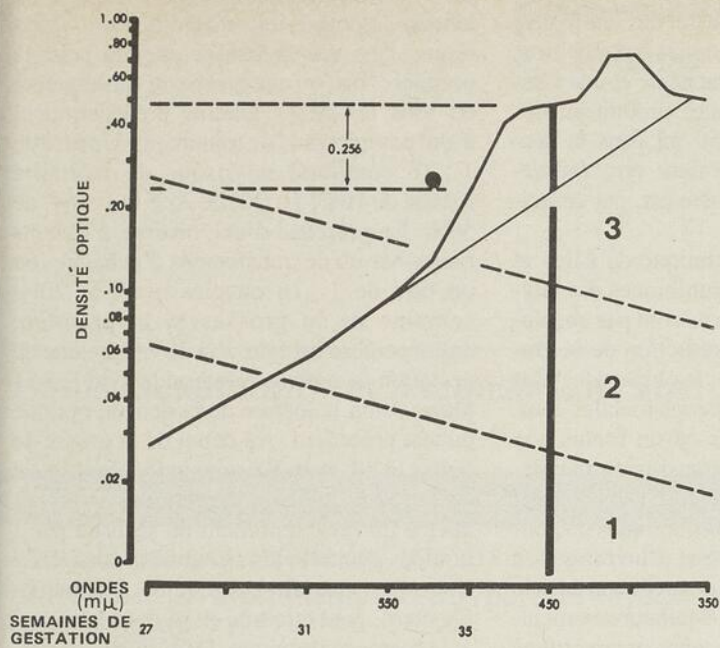


Figure 4 — Élévation de la densité optique à 450, et 405 à 410 millimicrons. La seconde déviation représente le pigment hème, ce qui est l'évidence d'une hémolyse sévère se produisant à une vitesse trop grande pour que tout le pigment hème se convertisse en bilirubine indirecte. L'élévation à 450 mμ indique une très sévère atteinte.

la 28^e semaine, un délai dans la transfusion foetale, jusqu'à ce qu'un nouvel examen du liquide montre une élévation dans la zone 3, résulte fréquemment dans l'apparition de l'hydrops fœtal. Deux patientes dont la première présente une élévation de 0,160 dans la densité optique à 450 mμ à la 23^e semaine, la deuxième, 0,240 à la 27^e semaine, peuvent avoir respectivement une élévation dans la densité optique de 0,385 à la 25^e semaine, et 0,370 à la 29^e semaine,

avec un foetus hydropique au moment du second examen. Dans de rares occasions, une élévation unique dans la densité optique à 450 mμ du liquide amniotique de 0,200 à 0,250 vers la 22^e-24^e semaine de la grossesse peut être associé avec un foetus Rh-négatif.

D'autres méthodes spectrophotométriques sont utilisées par Freda, Robertson, Knox, Fairweather, Whitfield et Connon.

LIQUIDE AMNIOTIQUE SANGUINOLENT

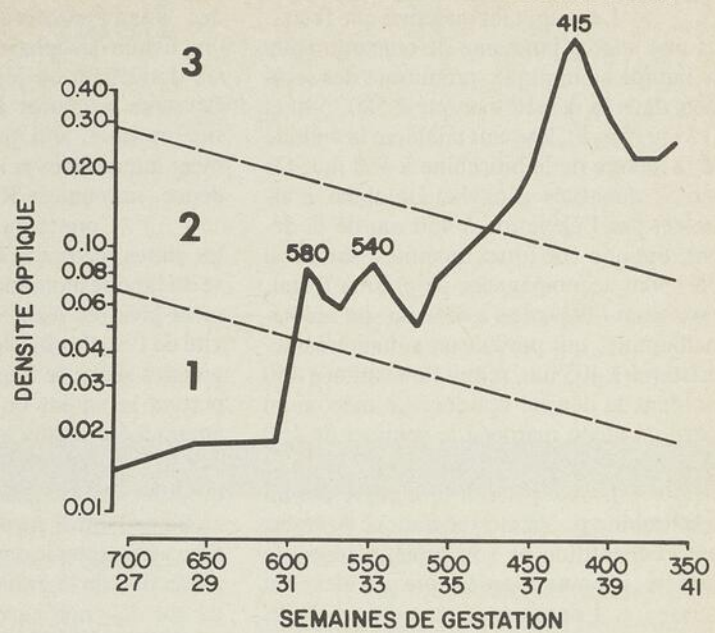


Figure 5 — (Graphique de Liley) Analyses spectrophotométriques d'un liquide amniotique contaminé par le sang. Les élévations à 415, 540 et 580 mμ indiquent la présence d'oxyhémoglobine. Ceci, obscurcit complètement la lecture à 450 mμ rendant impossible l'évaluation de la bilirubine du liquide amniotique.

Bartsch rapporte que ces différentes méthodes donnent des résultats semblables et qu'aucune n'est supérieure à la méthode originale de Liley.

On a aussi employé des méthodes biochimiques de dosage de la bilirubine, de titrage d'anticorps et de dosages d'estriol du liquide amniotique. Aucune de ces méthodes n'est aussi précise que la spectrophotométrie. Il y a toutefois quelques

Un contraceptif oral phasique ne peut être considéré comme un véritable progrès thérapeutique que s'il représente une réduction de l'ingestion hormonale totale, comparativement à la pilule combinée renfermant la plus faible dose fixe.¹

TRIPHASIL*

Le contraceptif oral de nouvelle génération

30 pour cent de réduction de l'ingestion hormonale totale

AUCUN EFFET SIGNIFICATIF AU NIVEAU DES HDL-CHOLESTÉROL, DU MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE, ET DE LA TENSION ARTÉRIELLE²



sources d'erreur possible avec la spectrophotométrie.

Le sang, tant maternel que foetal, est une source puissante de contamination du liquide amniotique, produisant des sommets dans la densité optique à 580, 540 et 415 m μ (fig. 5), lesquels annulent la validité de la lecture de la bilirubine à 450 m μ . De petites quantités d'oxyhémoglobine n'affectent pas l'élévation à 450 m μ de la densité optique ; de fortes quantités, surtout si elles sont accompagnées de plasma foetal, fausseront l'élévation à 450 m μ . La méthémalbumine, qui produit un sommet caractéristique à 405 m μ , réduit l'élévation à 450 m μ dans la densité optique. Le méconium élève de façon marquée le sommet de 450 m μ dans la densité optique.

L'exposition à la lumière détruit la bilirubine par photo-oxydation. À moins que l'échantillon ne soit protégé contre la lumière, il donnera une lecture peu élevée et fautive. À l'occasion, l'aspiration de liquide, autre que le liquide amniotique, lors de l'amniocentèse, sera une source d'erreur. L'urine maternelle ne produit pas de sommets de 450 m μ . Le liquide d'ascite foetal d'un foetus hydropique est d'un jaune vif et clair contrairement au liquide amniotique qui est plus trouble. Les taux de bilirubine sont beaucoup plus élevés dans l'ascite, lequel doit généralement être dilué 2 ou 3 fois pour que la lecture de la densité optique soit possible. L'ascite atteint son plus haut sommet d'absorption à 460 m μ (fig. 6) et l'élévation à 450 m μ dans la densité optique est généralement plus grande que 1,500.

Certaines anomalies congénitales, telles l'anencéphalie et des anomalies des voies gastro-intestinales supérieures, une fistule oesophago-trachéale et une atresie duodénale ou jéjunale, produiront des élévations marquées à 450 m μ dans la densité optique, qui pourraient être faussement interprétées si la mère est, par coïncidence, immunisée Rh.

Comme la technique de Liley et les autres méthodes bilirubiques d'analyse du liquide amniotique ne sont pas absolument précises dans la prédiction de la gravité de l'érythroblastose, la plupart des plus grandes séries de transfusions foetales comportent au moins un cas où un foetus non atteint a été sujet à une transfusion foetale. À cause de ceci, un effort a été fait pour modifier les examens bilirubiques ou pour ajouter d'autres paramètres d'investigation pour augmenter le degré de précision dans la prédiction de la gravité. Malheureusement, tel que déjà noté, aucun autre paramètre ne semble particulièrement utile.

L'amniocentèse avec spectrophotométrie est essentielle pour décider lequel foetus sera observé jusqu'à terme, lequel nécessite un accouchement avant terme et lequel requiert une transfusion foetale.

L'amniocentèse est indiquée chez une femme allo-immunisée qui a accouché au préalable d'un enfant mort-né, ou nécessitant une transfusion d'échange. En l'absence de tels antécédents, les anticorps sont utiles pour décider quel foetus est en danger et lequel ne l'est pas. Dans le laboratoire des auteurs, un titre de 1 : 8 ou moins en albumine ou encore moins de 1 microgramme

par ml à la lecture par auto-analyseur, n'est jamais associé à une maladie grave avant terme dans une grossesse atteinte pour la première fois, ou une grossesse subséquente où tous les bébés atteints précédemment n'ont pas nécessité de traitement. Un titre de 1 : 16 comporte un risque de mortalité foetale de 10%, 1 : 32, de 25% et 1 : 64, de 50%. En présence d'une histoire d'enfants morts-nés ou de transfusions d'échange, ou un titre de 1 : 16 ou plus avant la 20^{ème} semaine de la grossesse, la première amniocentèse est faite à la 20^{ème} semaine de gestation et répétée à intervalles de 5 à 21 jours, selon la lecture de la densité optique du test précédent. Au début de la grossesse (entre la 20^{ème} et la 30^{ème} semaine) si le titre est de 1 : 32 ou plus, on ne doit pas se laisser aller à un faux sentiment de sécurité par 2 liquides amniotiques au bas de la zone 2. Le troisième échantillon de liquide, 2 semaines plus tard, peut être très élevé dans la zone 3 et le foetus hydropique. Dans plusieurs cas, des tests hebdomadaires peuvent être nécessaires pendant une période de 6-8 semaines avant que la fréquence des tests ne puisse être réduite ou un traitement définitif institué.

Dans la deuxième partie de ce travail, qui paraîtra dans le prochain numéro de l'Union médicale du Canada, nous discuterons du traitement de l'allo-immunisation.

Summary

The authors have revised and up-dated the iso-immunisation. They have written on the pathogeny and the screening of the disease.

Bibliographie

La bibliographie paraîtra à la fin de la deuxième partie de ce texte.

suite de la page 171

In this paper, the authors review the most frequent problems and their solutions for the breast and abdomen.

Bibliographie

1. Rees T.D. : Plastic Surgery of the Breast. J.M. Converse (Ed.) Reconstructive Plastic Surgery 2^e éd., Vol. 7, Philadelphia, Saunders, 1977 ; 3661.
2. Strombeck J.G. : Reduction Mammoplasty Grabb W. and Smith J.W. (Eds.) Plastic Surgery. Boston, Little, Brown and Company, 1968 ; 821.
3. Mc Kissor P.K. : Reduction Mammoplasty with a Vertical Dermal Flap. Plast. Reconstr. Surg., 1972 ; 49:245.
4. Pitan Guy I. : Dermolipectomy of the Abdominal Wall. J.M. Converse (Ed.) Reconstructive Plastic Surgery 2^e éd., Vol. 7, Philadelphia, Saunders 1977 ; 3800.
5. Regnault P. : Abdominoplasty By The W. Technique. Plastic Reconstructive Surgery, 1975 ; 55:265.

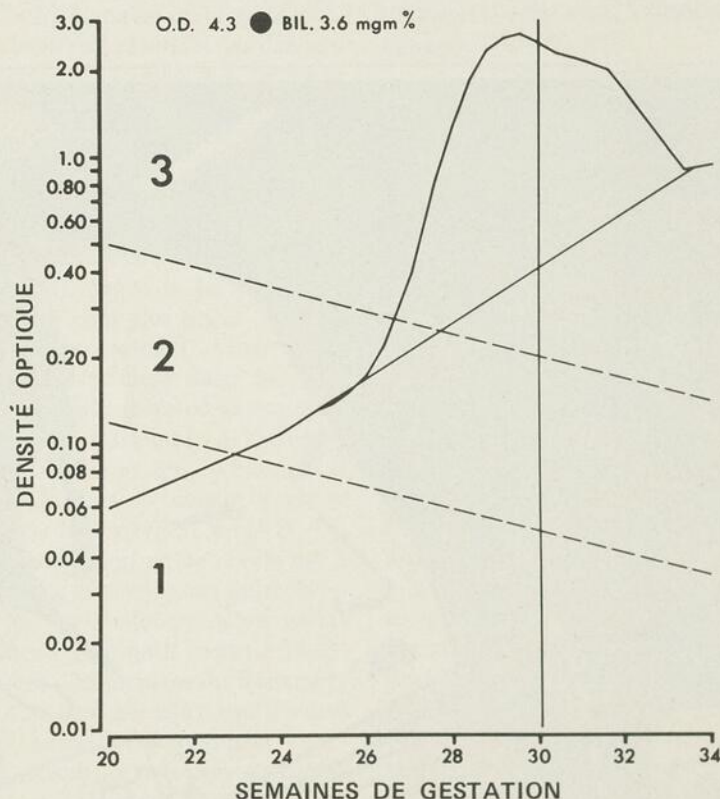


Figure 6 — (Graphique de Liley, extrapolé ad 20 sem.) L'analyse spectrophotométrique de l'ascite donne une élévation très marquée à 450 m μ . La lecture adéquate pourra se faire après dilution, et l'on pourra constater une déviation de la densité maximale à 460 m μ .

L'ictère néonatal

Louis Beaumont⁽¹⁾ et Jacques Lorrain⁽¹⁾

Résumé

Dans le présent article les auteurs révisent le métabolisme de la bilirubine, le mécanisme de l'hyperbilirubinémie et son application clinique.

L'ictère néonatal est l'une des affections les plus fréquentes du nouveau-né. En effet, 60% des bébés à terme et 80% des prématurés présenteront un ictère au cours de la première semaine de vie. Celui-ci est causé par le dépôt dans les différents tissus d'une quantité anormale de bilirubine ; la coloration jaunâtre apparaissant chez le nouveau-né à un taux d'environ 5 mg/100 cc, alors que chez l'adulte un taux de 2 mg% est habituellement suffisant pour poser le diagnostic.

Les causes de l'ictère néonatal sont multiples et pour bien les comprendre il faut faire une revue du métabolisme de la bilirubine.

Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine provient de la dégradation de la molécule d'hème dont la majeure partie provient de la destruction des érythrocytes par le système réticulo-endothélial, mais aussi, à un degré moindre, des systèmes de transport oxygène-dépendants à l'intérieur des microsomes et mitochondries (catalase, cytochrome, etc.) et de la myoglobine. Un gramme d'hémoglobine produit 35 mg de bilirubine.

Le transport de la bilirubine dans le sang se fait par l'intermédiaire de l'albumine. Cette combinaison avec l'albumine se fait dans un rapport de 2 pour 1 et elle dépend directement de la quantité d'albumine disponible dans le plasma sanguin et de la quantité de sites récepteurs libres sur la molécule d'albumine. L'excès de bilirubine non conjugué ou bilirubine libre ira se fixer

sur les tissus où pourra s'exercer son action toxique.

La bilirubine est alors dissociée au niveau de la cellule hépatique et amenée par transport actif à l'intérieur de l'hépatocyte par l'intermédiaire de deux protéines "acceptrices", dénommées Y et Z, situées dans le cytoplasme. Le rôle exact de ces protéines dans la captation de la bilirubine est inconnu, mais leur importance dans le transfert de celle-ci vers le réticulome endoplasmique a été démontrée.

Suit dans les microsomes hépatiques une conjugaison de la bilirubine à l'acide uridine diphosphoglucuronique (AUDPG) sous l'action de la glucuronyl transférase. Il y a aussi formation de sulfate de bilirubine à un degré beaucoup moindre.

Désormais, il s'agit d'une bilirubine dite conjuguée, soluble dans l'eau, donnant une réaction directe au test de Van Den Berg, alors qu'auparavant elle était non conjuguée, donnant une réaction indirecte au test de Van Den Berg, liposoluble et de ce fait dangereuse surtout pour le système nerveux central.

L'excrétion de la bilirubine se fait en deux temps. D'abord il y a une phase active de la cellule hépatique vers les canalicules biliaires, puis vers l'intestin par le canal cholédoque. Ensuite, dans la lumière intestinale, sous l'action des bactéries intestinales, le mono ou di-glucuronate de bilirubine est transformé en urobilinogène et stercobilinogène pour l'excrétion fécale. Cependant, une partie de la bilirubine conjuguée peut être hydrolysée dans l'intestin par une bêta-glucuronidase, rendant la bilirubine libre, non conjuguée, hydrosoluble et réabsorbable : c'est le système entéro-hépatique de la bilirubine.

1) M.D., professeur adjoint, département d'obstétrique et gynécologie, faculté de médecine, Université de Montréal, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec).

Article reçu le : 20.4.83
Avis du comité de lecture le : 19.5.83
Acceptation définitive le : 7.7.83

Mécanisme de l'hyperbilirubinémie

À partir de cette description du métabolisme de la bilirubine, nous pouvons déduire les différentes causes d'excès de bilirubine sanguine.

Production excessive de molécules d'hème

Déjà chez le fœtus à terme, les érythrocytes sont enlevés à 1,5 fois le taux adulte, la durée de vie moyenne de l'érythrocyte étant 88 ± 15 jours comparativement à 120 jours chez l'adulte, d'où une production quotidienne de 8,5 mg/kg/jr comparativement à 3,6 mg/kg/jr chez l'adulte.

La cause principale, et de loin la plus importante pour l'obstétricien, de l'hyperbilirubinémie est l'hémolyse anormale par suite d'incompatibilité des groupes sanguins (Rh, ABO, et autres). Viennent aussi s'ajouter les épanchements sanguins extravasculaires, la polycythémie (diabète, syndrome transfuseur-transfusé, insuffisance placentaire, délai de ligature du cordon, etc.), les enzymopathies érythrocytaires congénitales (sphérocytose congénitale, déficience et glucose-6-phosphate déshydrogénase ou en pyruvate kinase), les médications (excès de vitamine K hydrosoluble), les toxines (naphtalène) et les septicémies (habituellement à gram négatif).

Diminution de la capacité de transport intravasculaire de la bilirubine

Ceci est causé soit par une hypoalbuminémie (prématuré, néphrose congénitale, etc.), soit par la diminution de la capacité de liaison de la bilirubine sur l'albumine causée par l'acidose, le froid, l'hypoxie, l'hypoglycémie, certains médicaments (sulfa, héparine, acide acétylsalicylique, benzoate de caféine, hématine, acide gras non estérifié, etc.).

Déficit en protéines Y et Z dans la cellule hépatique

Il peut être causé par un déficit congénital (maladie de Gilbert), par certains médicaments (novobiocines, rifampicine, produit de contraste radiologique tel l'acide iopanoïque et le bunamiodyl) et par des agents infectieux (septicémie, toxoplasmose, maladie des inclusions cytomégaliqes, rubéole, syphilis, etc.).

Déficit du système de conjugaison intra-hépatique

Il peut être dû à un déficit en glucuronyl transférase (habituellement transitoire), à une hépatite néonatale, au pregnandiol dans le lait maternel, à une persistance du ductus venosus, à la maladie de Crigler-Najjar, etc.).

Diminution de l'excrétion fécale de la bilirubine

Deux mécanismes différents peuvent être en cause, soit :

a) Une obstruction à l'excrétion biliaire (syndrome de bile épaisse, obstruction des canaux biliaires, maladie de Dubin-Johnson et de Rotor, sténose du pylore, etc.).

b) Une augmentation du cycle entéro-hépatique de la bilirubine (retard d'alimentation per os causant une absence de flore intestinale, antibiothérapie causant une destruction de cette même flore, augmentation de la bêta-glucuronidase dans la paroi intestinale du nouveau-né, etc.).

Applications cliniques

Dans les pages suivantes, nous décrirons quelques syndromes d'intérêt pour l'obstétricien pour aborder en deuxième partie une étude plus approfondie de l'immunisation Rh.

L'ictère physiologique du nouveau-né

Les moyens d'excrétion de la bilirubine chez les fœtus sont différents de ceux des adultes : en effet, le fœtus ne peut compter sur l'excrétion fécale ni sur la transformation par la flore intestinale du glucuronate de bilirubine. Le fœtus doit absolument compter sur sa mère pour l'élimination de cette substance toxique. D'où la nécessité absolue que la bilirubine soit maintenue sous sa forme non conjuguée, liposoluble, pour pouvoir passer à travers le placenta. Il n'est donc pas surprenant que le mécanisme décrit chez l'adulte soit inactif durant la vie intra-utérine ou en période de transition lors de l'accouchement.

À la naissance, on note chez le fœtus :

1) Une diminution relative de la transférase hépatique, ou selon l'hypothèse de Bakken la nécessité d'une activation de cet enzyme par la bilirubine non conjuguée (cette hypothèse ayant été proposée parce que certaines

études n'ont pas démontré de manque de transférase hépatique chez l'humain), entraînant une baisse de la conjugaison intrahépatique⁴.

2) Une diminution de la capacité d'excrétion de la bilirubine à partir de la cellule hépatique.

3) Une diminution des protéines Y et Z dans les cellules hépatiques³.

4) Une augmentation du cycle entéro-hépatique de la bilirubine⁵.

5) Une diminution de l'albuminémie surtout chez le prématuré.

Ces différents facteurs joints à la production augmentée du précurseur "hème" provenant et de la dégradation de l'hémoglobine et des sources non érythrocytaires entraînent forcément chez le nouveau-né un taux de bilirubine supérieur à celui de l'adulte. Ce taux devrait varier sur le sang du cordon entre 1,8 et 2,8 mg/100 ml dû à l'excrétion placentaire et augmenter au cours des premiers jours de vie à un rythme de moins de 5 mg/100 ml par 24 heures. Chez le nouveau-né à terme, le taux de bilirubine atteint un maximum le 2^e ou 3^e jour et dépasse rarement 12 mg/100 cc (5% à 8% des cas) puis devrait être de moins de 2 mg/100 cc à la fin de la première semaine de vie ; chez le prématuré, le processus de maturation est plus long de telle sorte que le taux de bilirubine pourra continuer de s'élever pendant les 6 et 7 premiers jours pour atteindre un pic de plus de 15 mg/100 cc dans 10% à 18% des cas. La bilirubine directe ou conjuguée ne doit jamais dépasser 1 mg/100 ml.

Dans ces conditions, l'ictère se manifestant à un taux d'environ 5 mg/100 cc de bilirubine est dit physiologique, et cette description nous permet de définir un ictère non physiologique, soit :

Un ictère apparaissant dans les premières 24 heures de vie.

Une bilirubine sérique de plus de 12 mg/100 ml chez le bébé à terme.

Une bilirubine sérique de plus de 15 mg/100 ml chez le prématuré.

Persistance de l'ictère après une semaine.

Une élévation de la bilirubine directe.

Le diagnostic est habituellement facile, mais fait par exclusion des autres causes d'ictère en présence d'un nouveau-né en bonne condition physique apparente. Cet état ne demande pas de traitement, sauf la photothérapie recommandée si le taux de bilirubine dé-

passé 12 mg/100 ml. Le diagnostic différentiel déjà mentionné dans les causes d'hyperbilirubinémie sera posé à l'aide de :

- 1) L'histoire périnatale.
- 2) L'examen clinique.
- 3) L'âge d'apparition de l'ictère.
- 4) Les examens de laboratoire suivants : ● groupe sanguin de la mère et du bébé ● test de Coombs ● l'hémoglobine du bébé ● taux de bilirubine du bébé
- 5) Les examens de laboratoire spécifiques aux différentes conditions pathologiques mentionnées, si on doit pousser plus loin l'investigation.

Ictère par septicémie ou infection

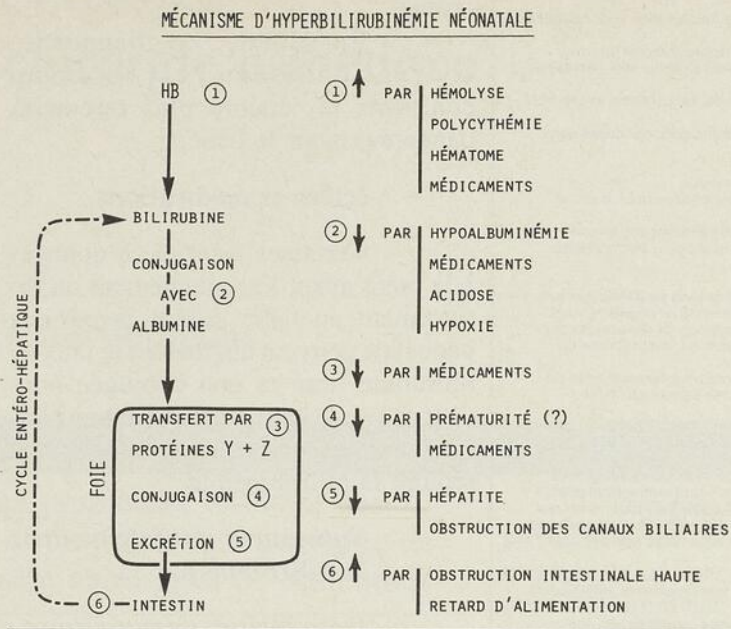
Après exclusion d'une incompatibilité sanguine, la cause la plus probable d'ictère chez le nouveau-né de tout âge est l'infection. Cette infection peut avoir été acquise durant la vie intra-utérine comme la rubéole, la maladie à inclusions cytomégaliennes, l'herpes simplex, la toxoplasmose, la syphilis, ou plus souvent à la période néonatale où il s'agit habituellement d'infection bactérienne à gram négatif. Ces différentes maladies causent une hépatite avec diminution de la fonction hépatique entraînant une baisse de la conjugaison et surtout de l'excrétion de la bilirubine ; il y aura donc augmentation de la bilirubine directe ou conjuguée. Par ailleurs, comme le processus infectieux s'accompagne habituellement d'une composante hémolytique, il y a surcharge de la capacité de conjugaison hépatique déjà limitée et apparition aussi d'un excès de bilirubine indirecte ou non conjuguée.

La clef du diagnostic est souvent de la soupçonner car les signes spécifiques d'infection sont souvent frustrés. L'histoire périnatale, l'examen du nouveau-né, les cultures multiples (sang, urine, liquide céphalo-rachidien) vont permettre d'identifier le pathogène responsable et d'instituer une antibiothérapie appropriée.

Ictère au lait maternel

Newman et Gross ont rapporté en 1963 une association entre l'ictère néonatal et l'allaitement maternel⁷. Dans leurs études, la jaunisse pouvait être sévère et prolongée, habituellement d'apparition tardive (10 à 19^e jour de vie), avec des taux de bilirubine revenant rapidement à la normale lors de

Tableau I



l'arrêt de l'allaitement maternel, puis arrêt de la chute ou augmentation de la bilirubine sérique s'il y avait reprise de l'allaitement. Certains de ces laits maternels ont provoqué l'inhibition de la conjugaison hépatique de la bilirubine chez le cobaye. Le 3 alpha, 20 bêta pregnandiol isolé dans ces spécimens a été incriminé comme agent responsable, mais son rôle inhibiteur n'a pu être démontré chez l'humain.

Plusieurs auteurs ont contesté cette entité par la suite. Certains ont prétendu que l'incidence exagérée d'hyperbilirubinémie observée lors de l'allaitement maternel était due à une quantité trop faible d'apport de lait entraînant :

- 1) Une hypoglycémie
- 2) Une augmentation du cycle entéro-hépatique de la bilirubine.

D'autre part, on a démontré que :

- 1) Le jeûne et l'hypoglycémie étaient associés à la formation accrue de bilirubine à partir de l'hème, probablement par stimulation de l'hème oxygénase par le glucagon produit en réponse à l'hypoglycémie.
- 2) L'uridine diphosphoglucose est nécessaire à la formation de l'acide uridine diphosphoglucuronique servant à conjuguer la bilirubine et dépend des apports en carbohydrates.
- 3) D'autres processus de conjugaison de la bilirubine impliquant directement les carbohydrates (glucose,

xylose, etc.) sont actifs sans qu'on connaisse leur importance véritable.

4) Les bébés nourris tôt et abondamment ont une augmentation de la motilité intestinale qui réduit la possibilité de réabsorption de la bilirubine par la muqueuse intestinale, l'importance du cycle entéro-hépatique étant elle-même prouvée par l'hyperbilirubinémie néonatale des enfants avec stase biliaire due à un blocage gastro-intestinal haut et sa prévention par l'administration d'agents qui absorbent ou lient la bilirubine, tels le charbon de bois ou l'agar⁵.

Cependant, il ressort des études plus récentes mais non définitives que :

- 1) La fréquence de l'ictère est plus fréquente chez les nourrissons au sein que ceux nourris à la bouteille.
- 2) Certains de ces enfants sont plus ictériques que ne le laisserait croire un simple facteur de jeûne.
- 3) Un facteur hormonal, peut être différent du pregnandiol, joue un rôle dans la prolongation de l'ictère.

Le diagnostic à l'heure actuelle repose sur l'excès de bilirubine indirecte, le dosage du pregnandiol dans le lait maternel, l'essai thérapeutique de l'arrêt de l'allaitement. Cependant, celui-ci ne sera pas nécessaire si l'hyperbilirubinémie n'atteint pas des taux dangereux, comme certains nouveau-nés ont montré une baisse de la bilirubine à la longue ; d'autre part, certains bébés chez qui on a arrêté l'al-

BactrimTM Roche^R

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
- pneumonie 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 triméthoprimine 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). A l'occasion, on fait état de: glossite, oligurie, hématurie, tremblements, vertige, alopecie et élévation de l'azote uréique sanguin, de l'azote non protéique sanguin et de la créatinine sérique.

Altérations hématologiques: neutropénie et thrombocytopenie 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 triméthoprimine 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:

1/2 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 1 comprimé pour adultes, deux fois par jour.

Posologie maximale (infections graves): 1 1/2 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.

Pneumonie à *Pneumocystis carinii*: 20 mg/kg/jour de triméthoprimine et 100 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole en quatre doses fractionnées pendant 14 jours.

Présentation

Comprimé pour adultes: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE C sur une face, rainuré et gravé BACTRIM DS sur l'autre, dosé à 80 mg de triméthoprimine et 400 mg de sulfaméthoxazole.

Flacons de 100 et 500. Conditionnement unitaire, boîtes de 100.

Comprimé DS: Comprimé blanc, capsuliforme, biconvexe, gravé ROCHE C sur une face, rainuré et gravé BACTRIM DS sur l'autre, dosé à 160 mg de triméthoprimine et 800 mg de sulfaméthoxazole.

Flacons de 100 et 250.

Suspension: Aromatisée à la cerise, contenant 40 mg de triméthoprimine 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 triméthoprimine et 100 mg de sulfaméthoxazole.

Flacons de 100.

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

Monographie disponible sur demande.


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

Référence

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

Can. 3035

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

 Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

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

168

laiteusement durant quelques jours ont pu reprendre la tête sans récurrence du syndrome.

En somme, ce diagnostic, souvent entretenu, est rarement confirmé; et, encore plus rarement, dangereux pour le bébé.

Ictère et médicaments

Certaines substances données à la mère avant l'accouchement ou directement au bébé durant la période néonatale peuvent augmenter le taux de bilirubine libre et non conjuguée pouvant causer le kernictère. D'autres part, certains autres médicaments peuvent réduire la bilirubinémie.

Substances qui augmentent la bilirubine par :

Dépression enzymatique :

Ces agents diminuent la formation de glucuronate, non toxique et éliminable. Il s'agit de la novobiocine, de dérivé anormal du pregnandiol (ictère au lait maternel), stéroïdes de la grossesse (estriol, estradiol). Wong, en 1971, a rapporté un facteur ictérogénique dans le lait de mères traitées aux contraceptifs oraux avant la grossesse⁹.

Activation de l'hémolyse :

Ces agents augmentent la destruction des globules rouges et de ce fait la production de bilirubine. Il s'agit des analogues synthétiques de la vitamine K et des médicaments causant l'hémolyse chez les enfants déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase tels les antimalariaux, les sulfones, les sulfonamides, les antipyrétiques, les nitrofuranes, la naphthalène, le bleu de méthylène, etc.

Compétition pour l'albumine et/ou la conjugaison hépatique : Ces agents bloquent les sites récepteurs sur l'albumine et/ou ont le même processus de dégradation hépatique. Il s'agit de sulfonamides, salicylates, hématine, graisses I.V., chloramphénicol, caféine ou valium avec benzoate de soude, préparation hydrosoluble de vitamine K, digoxine, hydrocortisone, gentamycine, furosémide, etc. Le plus grand danger de ces substances est dû au fait qu'il facilite le passage de la bilirubine indirecte vers les tissus de telle sorte qu'on peut parfois assister à des dommages cérébraux avec des taux de bilirubine peu élevés.

Mécanisme inconnu : Delamerans et coll.¹¹ ont rapporté une augmentation de la bilirubine avec les dérivés de la phénothiazine et Gosh¹² a

noté le même phénomène avec l'oxycine.

Substances qui accélèrent le métabolisme de la bilirubine :

Par réduction du cycle entéro-hépatique de la bilirubine : L'alimentation hâtive, l'agar, le charbon de bois. (cf : ante).

Par induction enzymatique de la glucuronyl-transférase : Ces agents donnés à la mère avant l'accouchement stimuleraient la glucuronyl-transférase hépatique, permettant de métaboliser une plus grande quantité de bilirubine plus rapidement. Il s'agit du phénobarbital, alcool, héroïne, diéthylnicotinamide (Coramine) et acide orotique. Ces agents ne sont pas actuellement recommandés pour thérapie ou prévention de l'ictère sur une base courante. Ils agissent mieux si administrés à la mère avant l'accouchement, puis au bébé par la suite puisque la phase d'activation est assez longue, la diminution de la bilirubine est limitée, les effets secondaires peuvent être importants et finalement nous ne connaissons pas les effets sur les autres systèmes enzymatiques du fœtus.

Ictère tardif et prolongé

Il s'agit de maladie congénitale (hypothyroïdie, Crigler-Najjar, Rotor, Dubin-Johnson, galactosémie, etc.) ou d'obstruction biliaire dont l'étude est souvent compliquée et relève de services pédiatriques spécialisés.

Summary

In this article, the bilirubin metabolism, the mechanism involved in the production of hyperbilirubinemia and its clinical application are revised.

Bibliographie

1. Maisels M.J. : Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. J. Clin. Invest, 1971 ; 50 : 1-8.
2. Odell G.B. et coll. : Studies in kernicterus III. The saturation of serum proteins with bilirubin during neonatal life and its relation to brain damage at five years. J. Pediat, 1970 ; 76 : 12.
3. Livi A.J. et coll. : Deficiency of hepatic organic anion-binding protein, impaired organic anion uptake by liver and physiologic jaundice in newborn monkeys. New. Engl. J. Med., 1970 ; 283 : 1136.
4. Bakken A.F., Frog J. : Bilirubin conjugation in the newborn. Lancet, 1967 ; 1 : 1280.
5. Poland R.L., Odell G.B. : Physiologic jaundice : the enterohepatic circulation of bilirubine. New. Engl. J. Med., 1971 ; 284 : 1.

► page 220

Grossesse et chirurgie esthétique

André Brodeur⁽¹⁾ et Roland Charbonneau⁽²⁾

Résumé

Les auteurs décrivent les principaux problèmes résultant des modifications physiques des seins et de l'abdomen à la suite de la grossesse. Ils revoient le traitement chirurgical de ces entités.

La grossesse entraîne des changements physiologiques importants au cours de son développement. Non moins importantes sont les modifications physiques des seins et de l'abdomen en particulier (fig. 1).

Malgré les répercussions psychologiques sérieuses, les médecins sont généralement réticents à conseiller des corrections de nature esthétique. Par contre, au cours des dernières années, de plus en plus de patientes ont consulté le plasticien, cherchant une amélioration de leur silhouette alourdie par une ou plusieurs grossesses. Il faut bien comprendre que c'est souvent l'équilibre psychologique de la patiente qui est l'enjeu d'une telle démarche.

Dans cet article, nous verrons les principaux problèmes rencontrés et leurs solutions, d'abord aux seins puis à l'abdomen.

L'hypertrophie de la glande mammaire, au cours de la grossesse, est un phénomène physiologique bien connu ; qu'il suffise de rappeler quelques-unes de ses conséquences : hypertrophie de l'aréole, hypertrophie des mamelons, vergetures, ptose des seins avec atrophie de la glande et parfois hypertrophie.

Hypertrophie de l'aréole

L'hypertrophie de la zone aréolaire se rencontre le plus souvent chez la multipare et est une conséquence de la distension des tissus de la région. Habituellement associée à l'hypertrophie mammaire, son traitement fait partie de la technique de réduction mammaire.

Lorsqu'elle est associée à une ptose mineure ne requérant qu'une augmentation par prothèse, l'aréole peut être diminuée par résection circulaire en sa périphérie.

Hypertrophie du mamelon

L'hypertrophie du mamelon semble être une déformation familiale qui apparaît après la puberté et devient plus évidente après la grossesse. Son traitement consiste en une excision péricylindrique des tissus à la base du mamelon ou une résection à l'emporte-pièce de la partie supérieure.

Vergetures

Les vergetures bien connues à l'abdomen se rencontrent également au sein qui a été soumis à la distension pendant la grossesse. On les rencontre au pôle supérieur du sein, cette zone étant soumise à la traction. Aucun traitement chirurgical ne doit être envisagé étant donné la rançon cicatricielle d'une telle approche dans la zone la plus exposée du sein. Le traitement demeure préventif, soit le port d'un soutien adéquat au cours de la grossesse.

Ptose mammaire

La ptose mammaire peut se définir comme étant le relâchement des tissus cutanés enveloppant la glande, de telle sorte que le mamelon se retrouve de plus en plus bas.

Elle peut être associée à une glande atrophiée, normale ou hypertrophiée. Une ptose mineure avec atrophie peut être corrigée par augmentation mammaire. Une ptose majeure nécessite un "lifting" mammaire avec ou sans prothèse. Quant à la ptose avec hypertrophie, son traitement est la réduction mammaire avec transposition ou greffe libre du mamelon.

Service de chirurgie plastique, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.

1) M.D., F.R.C.S.(c), chef du service de plastie, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal. Professeur adjoint de clinique, département de chirurgie, Université de Montréal.

2) M.D., F.R.C.S.(c), professeur adjoint de clinique, département de chirurgie, Université de Montréal.

Article reçu le : 7.2.83
Avis du comité de lecture le : 19.4.83
Acceptation définitive le : 16.5.83

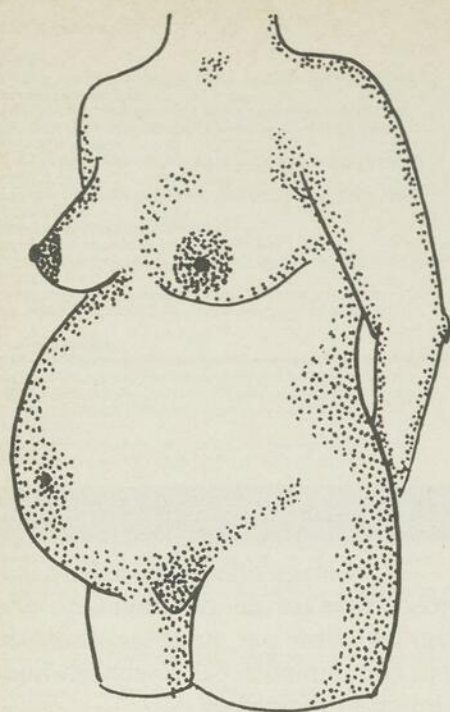


Figure 1 — Modifications physiques des seins et de l'abdomen durant la grossesse.

Traitement chirurgical

L'augmentation mammaire se pratique à l'aide d'une incision de 3 à 5 cm habituellement dans le pli sous-mammaire. Une loge est disséquée à la région rétro-mammaire et une prothèse de silicone est introduite. L'intervention laisse une cicatrice relativement mineure, située dans un pli naturel (fig. 2). La prothèse étant située derrière la glande, toute masse peut être détectée rapidement par l'auto-examen du sein, selon la technique usuelle. Aucune étude n'a encore démontré de relation entre l'implant de silicone et le cancer du sein. En cas de grossesse, les modifications physiologiques de la glande sont normales et l'allaitement demeure possible.

La réduction mammaire est une opération plus complexe, avec rançon cicatricielle plus importante. Il existe plusieurs techniques visant les deux mêmes objectifs. Le premier est esthétique, soit la restauration d'un volume et d'un contour plus élégant ; le deuxième est fonctionnel, soit le confort et la conservation du mamelon avec sa sensibilité et sa fonction normale.

Il en résulte une cicatrice circulaire autour du mamelon en continuité avec une autre en "T" inversé (fig. 3), ou en "L" à la base du sein. La glande mammaire conserve sa fonction normale et les modifications physiologiques en cours de grossesse sont les mêmes. La plupart des techniques per-

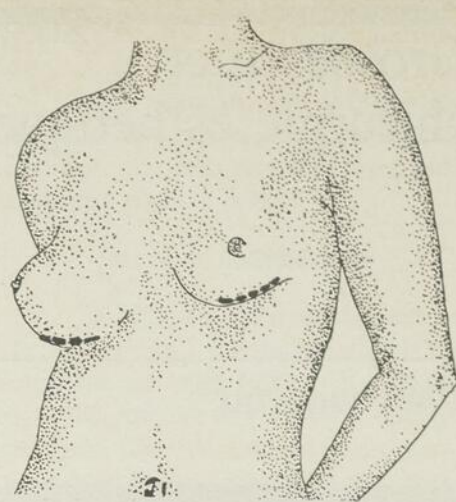


Figure 2 — Localisation de l'incision dans un pli naturel pour l'opération d'augmentation mammaire.

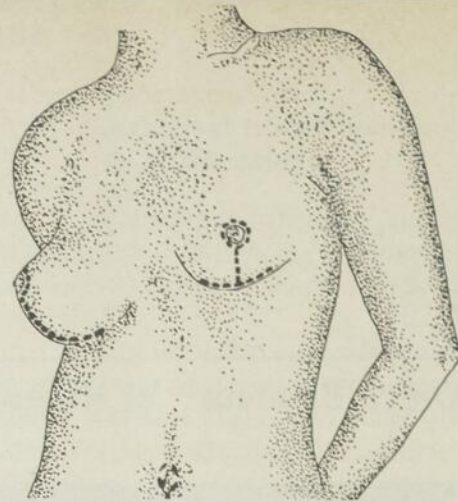


Figure 3 — Localisation des cicatrices à la suite d'une réduction mammaire.

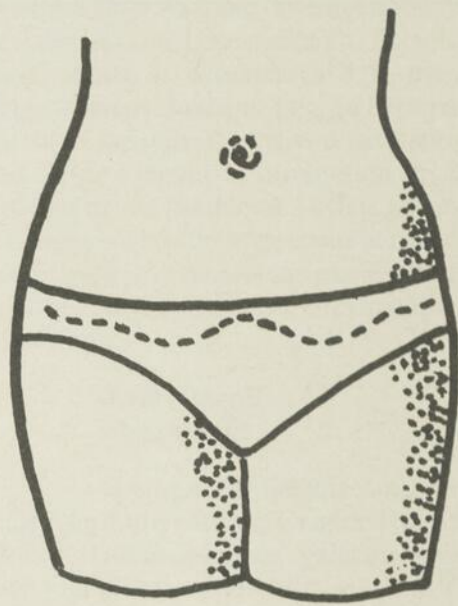
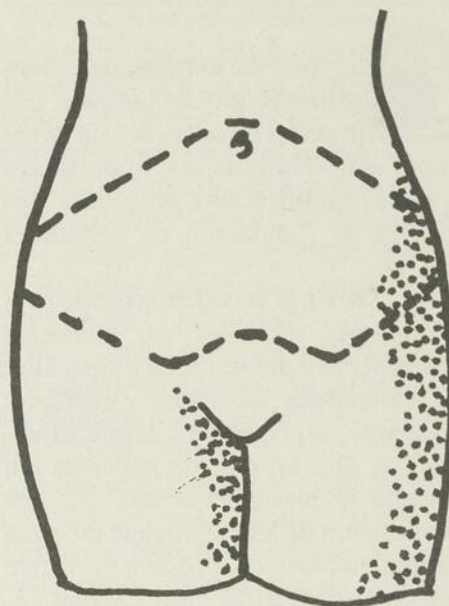


Figure 4 — Localisation horizontale basse de la cicatrice à la suite d'une excision basse du tablier graisseux.

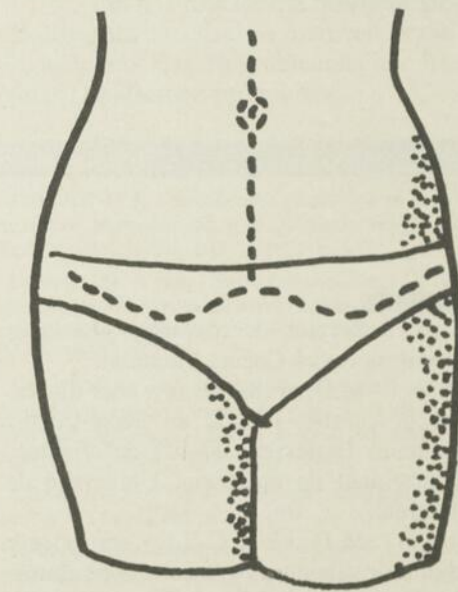
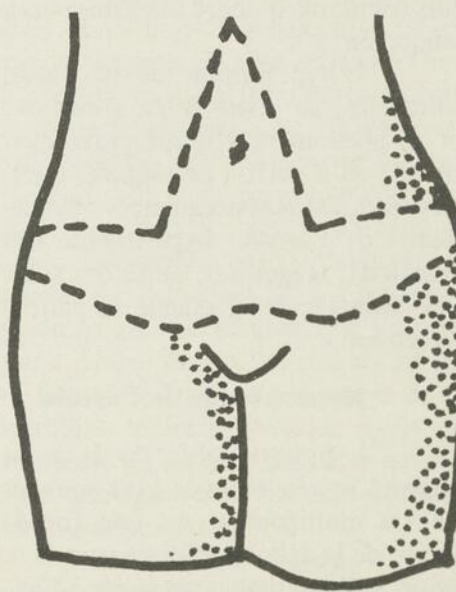


Figure 5 — Localisation horizontale et verticale de la cicatrice à la suite d'une excision combinée du tablier graisseux.

mettent de conserver la fonction d'allaitement.

Le "lifting" mammaire, opération moins extensive, fait appel aux mêmes tracés que la réduction mammaire. Il en résulte des cicatrices similaires, mais moins étendues. Lorsqu'indiquée, une prothèse de silicone peut être introduite au cours de la technique pour augmenter le volume du sein. Cette opération n'entraîne pas de modifications physiologiques du sein.

L'abdomen

La distension de l'abdomen au cours de la grossesse laisse également des séquelles importantes, surtout chez la multipare : vergetures, dermachalasis, tablier cutané-adipeux, diastasis des grands droits.

Vergetures et dermachalasis

Les vergetures sont des cicatrices cutanées dues à la rupture des fibres élastiques du derme mises sous tension par l'utérus gravide. Elles apparaissent chez la plupart des patientes et augmentent avec le nombre de grossesses. Elles sont souvent associées au diastasis des grands droits.

Le dermachalasis abdominal est le relâchement des tissus cutanés avec formation de replis. La grossesse et la perte de poids constituent les principales causes de cette déformation. Presque toujours, on y trouve associé l'écartement des grands droits. Le traitement de ces deux conditions est le même : la dermolipéctomie abdominale selon une technique d'excision horizontale basse, transposition de l'ombilic et correction du diastasis des grands droits.

Tablier adipeux

Le tablier cutané-adipeux est constitué par un lambeau de tissus cutanés et adipeux de l'abdomen qui couvre le pubis en position debout. La principale cause de cette déformation est l'obésité, les grossesses multiples constituant un facteur aggravant important.

On y retrouve presque toujours une atteinte de la paroi musculaire sous forme de diastasis des grands droits jusqu'à la hernie franche. Le traitement est la lipectomie selon une technique d'excision verticale et horizontale combinée, avec réfection de la paroi musculo-aponévrotique.

Traitement chirurgical

Les techniques de lipectomie sont multiples. On peut les classer en deux catégories, selon la direction des excisions et les cicatrices résultantes.

L'excision horizontale basse est indiquée pour les corrections purement esthétiques : les vergetures et le dermachalasis. Ces techniques permettent l'excision de tous les tissus cutanés pathologiques situés entre l'ombilic et le pubis. La cicatrice finale est basse et complètement camouflée par une culotte bikini (fig. 4).

L'excision combinée, horizontale et verticale, est indiquée pour les corrections fonctionnelles des tabliers cutané-adipeux. Ces techniques permettent une excision horizontale sous l'ombilic, combinée à une excision verticale en "V" inversé, partant de l'appendice xiphoïde. Il en résulte une cicatrice en "T" inversé, dont seulement la partie inférieure peut être camouflée (fig. 5).

La dermolipéctomie peut être pratiquée conjointement avec d'autres opérations abdominales : diastasis des grands droits, hernies, hystérectomie, ligature de trompe, etc. Elle est indiquée, habituellement, chez les patientes qui n'envisagent pas de grossesses ultérieures.

Conclusion

En somme, la chirurgie esthétique des seins et de l'abdomen est une chirurgie de restauration des formes. Elle trouve ses indications surtout après la période de vie reproductive. Le but de cette chirurgie n'est pas de corriger une lésion au sens où on l'entend habituellement, mais bien d'améliorer le bien-être physique et psychologique de celles qui y ont recours.

Summary

Major physiological changes happen during pregnancy. The physical modification to the female breast and abdomen are at least as dramatic.

Even though there are serious psychological side effects due to these physical modifications, physicians are usually quite reluctant to send those women for reconstructive procedures.

More and more women do consult the plastic surgeon seeking for his opinion. We have to understand that the sight of saggy breast and pendulous abdomen do have physiological influences.

► page 164

Slow-Fe®

(sulfate ferreux) hématinique

Indications:

Traitement des états de carence martiale et de l'anémie.

Contre-indications:

La thérapie martiale est contre-indiquée en présence d'hémochromatose, d'hémossidérose et d'anémie hémolytique.

Mise en garde:

Ne pas mettre à la portée des enfants.

Réactions secondaires:

Les réactions gastro-intestinales comme les nausées et l'irritation du tube digestif sont rares. Les autres réactions, également rarement signalées, sont les suivantes: vomissements, constipation, diarrhée, douleurs abdominales, et éruptions cutanées.

Précautions d'emploi:

Comme toutes les préparations martiales à administration orale, le Slow-Fe peut aggraver l'ulcère gastro-duodénal, l'entérite, régionale et la colite ulcéreuse. Lorsqu'il est administré avec les tétracyclines, le fer se fixe dans une proportion équimoléculaire, ce qui abaisse le taux d'absorption de ces substances.

Posologie:

Traitement préventif: un comprimé par jour est suffisant pour maintenir l'apport en fer nécessaire durant la grossesse et dans les cas de carence martiale simple.

Traitement curatif: suivant le degré de gravité de la carence martiale, un ou deux comprimés Slow-Fe par jour, habituellement en une seule prise. Dans les anémies légères, un comprimé par jour est en général suffisant. Dans les anémies modérées et graves, on donnera deux comprimés par jour jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine soient revenues à la normale.* Dans les cas particulièrement graves, on pourra donner jusqu'à 4 comprimés par jour.

Enfants: un comprimé Slow-Fe par jour est la dose qui convient chez les enfants pouvant avaler un petit comprimé.

*Il peut falloir jusqu'à huit semaines environ pour que le processus physiologique de stockage du fer rétablisse le bilan hémoglobinique. La dose d'entretien peut ensuite être ramenée à un comprimé par jour et on continuera ensuite l'administration durant encore 12 à 16 semaines pour reconstituer les réserves de fer.

Présentation:

Chaque comprimé blanc-jaunâtre, enrobe d'une pellicule, renferme 160 mg de sulfate ferreux desséché (équivalent à 50 mg de fer élémentaire) dans une matrice de formulation spéciale. Plaquettes de 30 comprimés: boîtes de 30 et 120.

Bibliographie:

1. Monographie.
Renseignements complets sur demande.

C I B A

Mississauga, Ontario L5N 2W5

PAAB
CCPP

C-2015F

De plus en plus, les
un traitement anti-articulaire



les médecins prescrivent
que "qui se prend bien."

Orudis E-50. Un choix logique après l'AAS entéro-soluble.

Un produit qui se prend bien. Un produit qui fait du bien.

C'est l'Orudis E-50, avec son enrobage entéro-soluble. Bien entendu, un choix logique après l'AAS entéro-soluble dans le traitement au long cours de l'arthrose d'intensité légère ou moyenne.

Le comprimé Orudis E-50 est petit: voilà pourquoi les patients l'avalent si facilement, sans protester.

L'Orudis agit bien, à court et à long terme: l'expérience clinique le prouve. C'est un remarquable anti-inflammatoire, un remarquable analgésique.^{1,2,3,4}

Tolérance? Innocuité? Depuis 14 ans, dans le monde entier, Orudis fait ses preuves.

Orudis E-50 — Un produit de plus en plus recherché par les médecins, en thérapeutique anti-arthritique. Cela se comprend.

Orudis® E-50

(kétoprofène entéro-soluble)

se prend bien



Les hémorragies de la délivrance

David R. Popkin⁽¹⁾

Résumé

L'auteur fait une revue des causes les plus fréquentes d'hémorragie survenant lors de l'accouchement. De plus, il insiste sur le traitement de ces différentes conditions.

Les hémorragies de la délivrance posent des risques graves et demeurent une cause importante de mortalité liée à la maternité. Toutefois, on peut très souvent prévenir ces hémorragies. En décelant à l'avance les cas qui présentent les plus grands risques, le médecin peut se préparer à toute urgence éventuelle par un diagnostic et un traitement rapides et mettre un terme à des complications qui pourraient être fatales.

Il est souvent difficile de calculer avec précision la perte réelle de sang à la suite d'un accouchement ; le médecin ne peut donc, dans le meilleur des cas, que parvenir à une approximation. Selon une définition arbitraire, l'expression hémorragie de la délivrance désigne une perte de sang de 500 ml ou plus pendant les 24 heures suivant la naissance. Des méthodes précises de mesure de la perte de sang à la délivrance ont été proposées par Newton et coll., Miller, Pritchard ; ces méthodes sont toutefois rarement utilisées parce qu'elles ne sont pas pratiques en milieu clinique. À l'aide de ces méthodes, il a été démontré qu'une perte de 500 ml de sang n'est pas nécessairement anormale lors d'un accouchement par voie vaginale. Une femme de poids moyen en bonne santé peut supporter à l'accouchement une perte de 500 ml de sang sans qu'il y ait de retentissement sur son état général. Dans plusieurs hôpitaux, on a constaté que de 5 à 7% des accouchements par voie vaginale s'accompagnaient de pertes de sang supérieures à 500 ml. Certes, les hémorragies de la délivrance sont rarement mortelles dans les hôpitaux nord-américains modernes, disposant de banques de sang et d'un personnel conscient de l'importance que revêt la surveillance étroite de l'état de la parturiente pendant la troisième phase de l'accouchement ; les cas de décès sont toutefois courants lorsque les conditions sont moins favorables. Heureusement, la grossesse s'accompagne d'une

augmentation d'environ 1000 ml de la masse sanguine ; une perte de 500 à 700 ml ne pose donc pas de problème grave. Toutefois, les pertes de sang supérieures à ce volume entraînent souvent une hypovolémie suffisante pour provoquer l'apparition des signes et des symptômes du choc. L'anomalie fondamentale inhérente à l'état de choc consiste en une irrigation sanguine insuffisante. Cette irrigation insuffisante entraîne une anoxie tissulaire et des lésions cellulaires, qui, à leur tour, provoquent diverses modifications secondaires, ces modifications entretiennent l'état de choc qui est fatal si l'on n'y remédie pas. Nous examinerons dans cet article les causes les plus fréquentes d'hémorragie lors de l'accouchement ; nous traiterons également du syndrome du choc hypovolémique.

Les trois causes les plus fréquentes d'hémorragie de la délivrance sont l'atonie utérine, les lacérations à la filière pelvi-génitale et la rétention placentaire. Les causes moins fréquentes sont l'inversion utérine, la coagulopathie de consommation, la maladie de von Willebrand, le purpura thrombopénique, la leucémie et le traitement aux anticoagulants.

Atonie utérine

L'atonie utérine résulte d'une insuffisance des contractions musculaires coordonnées de l'utérus. Les vaisseaux du myomètre n'étant pas comprimés par les muscles utérins, le sang s'épanche dans la cavité utérine dont il provoque la distension.

Voici la liste des états qui prédisposent à l'atonie utérine :

- 1) surdistension de l'utérus :
 - a) hydramnios
 - b) grossesse multiple
 - c) gros nourrisson
- 2) myomes de l'utérus
- 3) anesthésie prolongée par inhalation
- 4) travail prolongé
- 5) déclenchement du travail par l'administration d'ocytocine

1) M.D., C.M., F.R.C.S. (C), F.A.C.O.G. Professeur agrégé d'obstétrique et de gynécologie, directeur, division de gynécologie et d'oncologie gynécologique, hôpital Royal Victoria, Montréal (Québec).

Article reçu le : 31.3.83
Avis du comité de lecture le : 19.4.83
Acceptation définitive le : 16.5.83

Les hémorragies dues à l'atonie utérine se produisent généralement après le troisième temps du travail. Il convient de procéder à l'extraction du placenta si l'hémorragie se produit avant son expulsion. En cas d'atonie utérine, les premières interventions à pratiquer sont le massage utérin et les compressions manuelles. La façon la plus efficace de masser l'utérus consiste à insérer une main dans le vagin ; la main appuyée contre le col, on repousse alors le fond de l'utérus vers le haut, contre l'autre main qui masse le fond de l'utérus à travers la paroi abdominale antérieure. On peut ensuite par des massages occasionnels maintenir la contraction du fond de l'utérus. Pendant le massage de l'utérus, il convient d'administrer un médicament ocytocique par voie intraveineuse ou intramusculaire. La voie intraveineuse est plus efficace puisqu'elle permet au médicament d'agir plus rapidement. Pendant qu'on procède au massage, on peut également examiner la cavité utérine afin de s'assurer que tous les cotylédons et membranes en sont enlevés.

Il est préférable d'utiliser l'ocytocine synthétique (Pitocin ou Syntocinon). Le médicament peut être administré par voie intramusculaire, en une dose de 5 à 10 unités qui suffit pour déclencher de bonnes contractions rythmiques. L'effet ocytocique peut être maintenu au moyen de 10 unités de Syntocinon administrées par voie intraveineuse dans une solution de 500 ml. Un bol de 2 à 5 ml de Syntocinon peut être administré par voie intraveineuse sans produire d'effets indésirables importants. Toutefois, à plus forte dose, ce médicament peut provoquer l'hypotension, la tachycardie et des sueurs profuses.

On peut également administrer de l'Ergotrate (maléate d'ergonovine). Toutefois, un lien a été établi entre ce médicament ocytocique et des poussées imprévisibles d'hypertension et de violentes céphalées. L'Ergotrate peut être administré par voie intramusculaire ou intraveineuse en une dose de 0,2 mg, que l'on peut répéter 30 minutes plus tard. À des doses convenables, ces deux types d'ocytocine sont aussi efficaces l'un que l'autre pour provoquer les contractions utérines. En raison de l'hypertension que suscitent parfois de façon imprévisible les préparations à base d'ergot, il nous semble préférable d'administrer systématiquement du Syntocinon dès que le placenta a été expulsé. Nous déconseillons d'administrer du Syntocinon au moment du passage de l'épaule antérieure et ce pour trois raisons. Premièrement, l'administration hâtive d'ocytocine peut provoquer des contractions du col qui retiendraient le placenta à l'intérieur de l'utérus. L'utérus ne peut alors plus se contracter, ce qui entraîne une hémorragie du post-partum. Deuxièmement, il reste toujours possible, même si cela est peu probable, qu'il s'agisse de jumeaux ; la contraction tétanique serait alors néfaste pour l'autre nourrisson. Enfin, il n'a pas été démontré que l'administration hâ-

tive d'ocytocine dès la délivrance des épaules abrège la troisième phase de l'accouchement ou réduise la perte de sang de façon appréciable.

Si l'atonie utérine et l'hémorragie persistent malgré le recours à l'ocytocine, au massage et à la compression de l'utérus, il faut procéder à une laparotomie afin d'assurer l'hémostase. Toutefois, avant de procéder à la laparotomie, on examinera le col de l'utérus et le vagin afin de s'assurer que l'hémorragie n'est pas due à des lacérations de la filière pelvi-génitale inférieure. On installera immédiatement un dispositif de perfusion muni d'une aiguille de fort calibre permettant l'administration rapide de solutions sous pression au besoin. On administre alors rapidement de la solution de Ringer ou du sérum physiologique au taux de 600 ml/h. On ajoute 20 unités de Syntocinon par flacon d'un litre. En présence d'une hémorragie persistante, il faut commencer les transfusions dès que possible. On peut gagner du temps en procédant, dès l'entrée dans la salle d'accouchement, à une étude de compatibilité croisée chez toutes les mères présentant un risque d'hémorragie de délivrance. Dès que le volume sanguin commence à se rétablir, le chirurgien pratique une incision médiane et verticale dans l'abdomen. Il clampet et suture immédiatement les artères utérines. Cette mesure suffit normalement à réprimer l'hémorragie ; toutefois, s'il n'est pas sûr que l'hémorragie a cessé, il ne doit pas hésiter à procéder à une hystérectomie. Il ne doit pas tenter de ligaturer l'artère iliaque interne, à moins de bien connaître la méthode utilisée pour exposer ces vaisseaux. Le chirurgien évitera de porter atteinte à l'uretère disposé de façon adjacente et médiane par rapport à l'artère, ainsi qu'à la veine iliaque interne, adjacente et latérale par rapport à l'artère.

Lacérations à la filière pelvi-génitale

Si l'écoulement sanguin persiste dans la filière pelvi-génitale après une délivrance accompagnée de bonnes contractions utérines, et que l'on a constaté que le placenta est intact et que la cavité utérine est vide après expulsion du placenta, on doit conclure que l'écoulement sanguin résulte de lacérations à la filière pelvi-génitale.

La plupart des lacérations sont dues à une délivrance rapide et incontrôlée, ou à un prolongement d'épisiotomies. Les lacérations de la vulve peuvent n'être que superficielles et ne saigner que très peu ; elles ne nécessitent même parfois aucune intervention. Par contre, les lacérations profondes des petites lèvres et de la région du clitoris peuvent provoquer d'abondantes pertes sanguines étant donné la vascularité du tissu érectile. Il faut alors suturer immédiatement les lacérations au moyen de catgut et d'une aiguille atraumatique. On peut à cette fin utiliser du catgut chromé 000.

Toutes les lésions de la vessie et de l'urètre doivent être suturées immédiatement avec du catgut chromé 000, même si ces lésions provoquent rarement d'importantes pertes sanguines. La majorité des cas de délivrance spontanée provoquent des hématomes de la vulve et du vagin, qui peuvent en outre être dus à de mauvaises suturations des épisiotomies ou à des lacérations de vulve et du vagin. Lorsqu'il y a saignement dans les tissus autour du vagin, l'accouchée se plaint de douleurs extrêmes et d'une sensation de pression dans le rectum ; à l'examen, on note une masse mobile et dure qui peut obstruer presque totalement le vagin. L'hémorragie peut être assez importante pour déterminer des symptômes d'hypovolémie tels que l'hypotension et la tachycardie. Les hématomes de la vulve sont souvent spontanément résolutifs car ils n'affectent le diaphragme pelvien que superficiellement. On peut dans ce cas appliquer des compresses de glace ou comprimer l'hématome. Si des signes d'hypotension apparaissent ou que l'hématome continue de s'accroître, il faut examiner la situation sous anesthésie générale. À cette fin, l'on rouvrira l'épisiotomie ou l'on pratiquera une incision sur la surface la plus distendue. Après avoir enlevé les caillots, on suturera tous les points d'écoulement. Dans de nombreux cas, on n'en remarquera aucun. On recouvrira alors la plaie de gaze, que l'on enlèvera dans les 48 heures. Il est souvent possible de refermer l'incision au moyen d'une suture à points séparés au catgut chromé 00 et d'insérer une mèche dans la plaie au lieu de la tamponner avec de la gaze. C'est la méthode normale à suivre si l'hématome s'est déclaré dans les douze heures suivant la délivrance. L'hématome du vagin ou de la vulve peut entraîner des pertes de sang considérables ; une transfusion de sang peut alors s'avérer nécessaire. C'est pourquoi on doit effectuer des déterminations sériées de l'hématocrite, toutes les heures, et prendre le pouls et la tension sanguine, toutes les 15 minutes, dans les cas d'hématome de la vulve traités par application de vessies de glace et par compression.

Si l'hématocrite tombe en-dessous de 30 et que l'hypotension se déclare, il faut immédiatement commencer la transfusion et préparer le malade à une évacuation de l'hématome sous anesthésie générale. Le meilleur traitement des hématomes de la vulve et du vagin reste la prévention. Il faut notamment apporter une attention particulière aux sutures de l'épisiotomie et inspecter la vulve et le vagin après la délivrance pour y détecter toute déchirure.

Saignement dû à des déchirures du col de l'utérus

Les déchirures du col de l'utérus sont dues habituellement à l'emploi des forceps. Toutefois, elles peuvent aussi résulter

d'une délivrance rapide et incontrôlée, ou de la déchirure de lacérations provoquées par un accouchement précédent. On peut comprimer le col de l'utérus entre la tête du fœtus et la symphyse s'il y a disproportion céphalo-pelvienne, puis amputer la lèvre antérieure. Dans ce cas, on réprime l'écoulement sanguin en suturant le col au moyen de points séparés disposés en huit, en prenant garde de ne pas endommager la vessie.

Le diagnostic de déchirure du col de l'utérus n'est posé qu'après inspection de cet organe ; cet examen doit toujours être effectué après l'expulsion du placenta, qu'il s'agisse d'une délivrance spontanée ou d'un accouchement par césarienne. On saisit le col au moyen de forceps coussinés et on en examine toute la circonférence. Si l'on détecte une déchirure, on applique les forceps de part et d'autre de la lésion en prenant soin d'exposer suffisamment de tissu, et l'on suture la lacération à l'aide de points passés avec du catgut chromé 00, la suture étant appliquée en direction céphalique vers le sommet de la déchirure.

Les déchirures étendues du col utérin peuvent atteindre le paramètre et lacérer la branche descendante de l'artère et de la veine utérines. Dans ces cas, l'hémorragie peut se produire dans le ligament large de l'utérus et passer inaperçue jusqu'à l'apparition de l'état de choc. Il faut alors administrer une transfusion suffisante ; en outre, la laparotomie s'impose si les signes vitaux ne se stabilisent pas. L'hématome est expulsé par ouverture du ligament large et on procède à la ligature de toutes les lésions saignantes. Il faut habituellement ligaturer l'artère utérine en amont de sa bifurcation afin de stopper l'écoulement sanguin, toutefois, l'hématome déforme souvent la conformation de l'artère utérine et il peut être difficile d'en retrouver le point d'origine sur l'artère iliaque interne. La ligature de cette dernière artère doit être faite du côté de l'hématome ainsi que de l'autre côté ; toutefois, si cela est impossible et que l'hémorragie continue, il se peut que l'hystérectomie totale par voie haute reste le seul moyen de sauver la vie de la patiente. Heureusement toutefois, les cas d'hématome du ligament large sont rares.

Rupture de l'utérus

La rupture de l'utérus constitue une autre cause rare, mais très grave, d'hémorragie de la délivrance. La fréquence de ces cas serait d'un pour deux mille accouchements. Avant l'avènement des banques de sang et à l'époque où les césariennes classiques étaient pratiquées couramment, le taux de mortalité due à la rupture de l'utérus était d'environ 50 pour cent ; quant au taux de mortalité périnatale, il aurait même été plus élevé, variant de 75 à 100 pour cent selon plusieurs sources. De nos jours, le taux de mortalité maternelle et de mortalité périnatale dues à la rupture de l'utérus seraient de 5 à 8 pour cent et de 15 à

20 pour cent respectivement. La cause la plus courante de rupture de l'utérus est la césarienne classique pratiquées lors d'un accouchement antérieur. Aussi la césarienne classique est-elle rarement utilisée de nos jours. Les ruptures de l'utérus peuvent être classées de diverses manières : selon la cause — rupture spontanée ou traumatique, selon le moment où la rupture se produit — avant le travail ou après le travail, ou selon les symptômes — asymptomatique ou symptomatique.

La rupture spontanée chez des parturientes n'ayant subi aucune intervention chirurgicale à l'utérus peut résulter d'une disproportion céphalo-pelvienne, particulièrement chez des femmes ayant accouché plusieurs fois, ou d'une anomalie utérine, comme un utérus bicorne.

Une rupture spontanée de l'utérus peut se produire chez une femme ayant subi préalablement une opération césarienne, une myomectomie, une hystérectomie, un cerclage du col, une ligature des trompes comprenant une résection interstitielle (corne) ou une réimplantation des trompes.

Une rupture traumatique de l'utérus peut se produire lors de l'application des forceps, le mode d'application le plus susceptible de blesser l'utérus étant la méthode classique de Kjelland. Les manœuvres de version et d'extraction, l'enlèvement manuel du placenta (en présence de placenta accreta) et la dilatation manuelle du col sont d'autres causes de rupture utérine due à un traumatisme.

Dans les cas d'une rupture complète de l'utérus, les symptômes de choc deviennent rapidement évidents. S'il s'agit d'un accouchement difficile par voie vaginale, une hémorragie vaginale de sang rouge clair sera le premier signe laissant soupçonner le problème. La présence de l'intestin ou de l'épiploon dans le vagin pourra confirmer les doutes, de même qu'un examen minutieux de l'utérus.

Le traitement doit porter principalement sur la prévention, qui comprend l'utilisation surveillée de l'ocytocine, une prise en charge efficace du travail et une utilisation restreinte de la version et de l'opération césarienne classique. La dilatation manuelle du col est à déconseiller.

Une fois le diagnostic posé, il faut immédiatement prendre des mesures pour remplacer la masse sanguine et pour pratiquer une laparotomie afin de réprimer l'hémorragie artérielle. Dans certaines circonstances, il sera possible de réparer la déchirure et ce traitement doit être choisi tout particulièrement si l'on désire préserver la fonction reproductrice. Si la rupture s'étend jusqu'au col ou au vagin, il faut pratiquer une hystérectomie. En présence d'un hématome important dans le ligament large ou d'une hémorragie qu'on n'arrive pas à réprimer, on procède à la ligature bilatérale de l'artère iliaque interne. On a signalé des cas de grossesse menée à bien à la suite d'une ligature de l'artère iliaque interne.

Hémorragies associées à la rétention placentaire

Normalement, le placenta se décolle de son emplacement au cours des dix minutes qui suivent l'accouchement. Aucune hémorragie ne se produit à moins qu'une partie seulement du placenta ne se décolle et que celui-ci soit retenu à l'intérieur de l'utérus. Si le placenta ne se détache pas ou n'est pas évacué de l'utérus dans les dix minutes suivant l'accouchement, un examen manuel de la cavité utérine doit être effectué et le placenta retiré manuellement. Si la quantité de sang perdu dépasse 400 ml, la cavité utérine doit être examinée immédiatement afin d'en retirer le placenta et d'écartier la possibilité de lésion de l'utérus susceptible d'être la cause de l'hémorragie.

L'extraction manuelle systématique du placenta immédiatement après l'accouchement est à déconseiller lorsqu'il n'y a pas de traces d'hémorragie. En attendant le décollement du placenta, on examine le fœtus ainsi que la partie inférieure du canal génital afin de détecter toute rupture. Un examen systématique de la région vulvaire et périurétrale, visant à détecter toute extension de l'épisiotomie et toute lésion du sphincter de Hyrtl, de même qu'un examen du vagin et du col doivent être pratiqués couramment dans tous les accouchements, qu'ils soient spontanés ou par césarienne. Si, après une dizaine de minutes, le placenta n'a pas été expulsé, un décollement manuel doit être effectué sous anesthésie locale ou générale. Comme pour l'accouchement, il est impératif de maintenir des conditions stériles. Il faut nettoyer la vulve et le vagin avec une solution antiseptique, bactéricide et fongicide (Proviodyne). Une main est insérée le long du cordon dans le vagin puis dans l'utérus, l'autre main saisit le fond de l'utérus afin de contrôler le mouvement de ce dernier et applique une pression opposée. Les bords du placenta sont localisés et les doigts sont introduits entre le placenta et les parois utérines. Lorsque tout le placenta est décollé, il est saisi et retiré délicatement de l'utérus. La main placée sur le fond masse l'utérus à mesure que le placenta est extrait et une injection de Syntocinon est administrée à raison d'une dose de 10 U.I. dans 500 ml de soluté glucosé à 5%, à 120 ml par heure. La main placée sur l'abdomen permet également de déterminer si l'utérus se contracte et s'il ne se produit pas d'inversion. Lorsqu'il est retiré, le placenta est examiné avec soin. S'il semble manquer certaines membranes ou un cotylédon, la cavité doit être réexaminée.

Dans certains cas, le placenta adhère de façon anormale à la paroi utérine et ne peut pas être décollé manuellement. Appelé placenta accreta, ce problème n'est généralement pas décelé avant qu'une tentative ne soit faite pour décoller le placenta. Lorsque des difficultés surviennent lors d'une tentative d'enlèvement manuel du

placenta, il faut envisager l'éventualité d'un placenta accreta avant que l'hémorragie ne devienne trop grave. Il faut poser, si ce n'est déjà fait, une intraveineuse avec une aiguille A14-16 et administrer à la malade quatre unités de sang après qu'une épreuve de compatibilité croisée ait été effectuée. Aussitôt que le sang est prêt et que des mesures ont été prises pour procéder immédiatement à une laparotomie, une deuxième tentative peut être faite pour retirer le placenta. Si cette deuxième tentative échoue, il convient de pratiquer une hystérectomie afin d'ennayer l'hémorragie. Si l'hémorragie s'aggrave dès la première tentative d'extraction du placenta, une laparotomie doit être immédiatement pratiquée et une dose de lactate de Ringer doit être aussitôt administrée par voie intraveineuse. La rapidité est essentielle dans ces cas et dès que la cavité abdominale est ouverte, les artères utérines ascendantes doivent être clampées. Cette opération permet généralement de réprimer l'hémorragie au besoin et l'on peut procéder à l'hystérectomie en même temps que l'on remplace le sang.

Une hémorragie se produisant plus de 24 heures après le décollement du placenta porte le nom d'hémorragie tardive ou d'hémorragie de la délivrance retardée. Bien qu'elle soit généralement provoquée par une atonie utérine inexplicée ou par une involution anormale du site placentaire, elle peut également être due à la rétention d'une partie du placenta. Il semble que l'examen systématique de la cavité utérine après l'expulsion du placenta permette de réduire la fréquence des hémorragies de la délivrance retardées sans augmenter la morbidité puerpérale, dans la mesure où des techniques stériles sont utilisées pendant l'intervention.

Les malades qui présentent une hémorragie de la délivrance retardée doivent être examinées afin d'éliminer des causes de saignement impliquant d'autres

parties du canal génital. Un examen de l'utérus aux ultrasons peut indiquer la présence de tissu placentaire dans la cavité utérine. Des études sur la coagulation doivent être effectuées afin de dépister une éventuelle diathèse hémorragique.

À titre de premier traitement, on prescrit le repos au lit et l'administration d'ocytociques si l'hémorragie n'est pas trop grave. On procède à une épreuve de compatibilité croisée sur le sang de la malade si l'hémorragie s'aggrave ainsi qu'à des déterminations sériées de l'hématocrite. Si le saignement persiste, il convient de pratiquer un examen sous anesthésie et de le faire suivre d'un curetage de la cavité utérine. Il faut faire bien attention de ne pas perforer l'utérus, les parois étant généralement molles. Il arrive qu'en dépit du curetage, l'hémorragie persiste et qu'il faille tamponner l'utérus. Sous anesthésie générale, cinq mètres de gaze sont entassées fermement dans l'utérus. Une sonde de Foley est introduite dans la vessie afin de faciliter le passage de l'urine et d'enregistrer le débit urinaire à l'heure. Le sang est remplacé selon la quantité perdue. Si l'hémorragie semble réprimée, la malade garde le lit pendant 24 heures et l'on retire le tampon utérin après avoir administré 25 mg de Demerol par voie intraveineuse comme analgésique. On ne doit rien donner à la malade par voie buccale, au cas où l'hémorragie persisterait et qu'une laparotomie doive être pratiquée. Des antibiotiques doivent être administrés à ces malades afin de prévenir l'infection. Si l'hémorragie persiste, un traitement chirurgical plus radical telle qu'une ligature de l'artère utérine ou une hystérectomie peut être envisagé.

Choc hypovolémique

Comme le savent tous les obstétriciens qui ont à faire face à une hémorragie au moment de l'accouchement, le

choc associé à une perte de sang massive nécessite une démarche diagnostique et thérapeutique systématique puisqu'ils n'ont que très peu de temps à consacrer à l'étude du problème.

Le principe premier le plus important du traitement du choc est l'élimination des sources évidentes de l'hémorragie principale et le second principe est le remplacement immédiat du sang perdu. Une perte importante de sang provoque l'hypovolémie et la chute de la pression sanguine. Lorsque la tension artérielle baisse, des systèmes neurologique et endocrinien complexes réagissent pour tenter de ramener la pression sanguine à un niveau normal. Substances vasomotrices puissantes, l'adrénaline et la noradrénaline provoquent une augmentation de la résistance périphérique par vasoconstriction périphérique. Au même moment, le débit cardiaque est amélioré par une augmentation du taux et de la force des contractions du myocarde. Le sang est détourné de l'intestin, des membres et des reins vers les régions plus vitales du coeur et du cerveau par une constriction des systèmes circulatoires périphériques. Lorsque le choc se prolonge, une mauvaise irrigation sanguine du tissu périphérique entraîne une ischémie. L'anoxie cellulaire force les cellules à un métabolisme dans des conditions anaérobies. L'acide lactique qui ne peut plus être transformé en acide pyruvique par déshydrogénation s'accumule. Il en résulte une acidose métabolique accompagnée d'une baisse du pH sérique. Lorsqu'il y a une acidose accrue, les sphincters artériolaires perdent leur tonus et la constriction artériolaire n'est plus maintenue. Cependant, la constriction veineuse se maintient, permettant au sang de s'écouler dans la circulation périphérique, mais l'empêchant également de retourner rapidement au coeur ; le sang s'accumule donc dans la circulation périphérique. L'augmentation de la pression hydrostatique qui en résulte

Lorsqu'il s'agit de:

- Sûreté relative**
- Efficacité**
- Economie**

Considérez

Isordil* d'abord

Quand on a pour but la prophylaxie de l'angine

force la pénétration du sang du système vasculaire dans les tissus, abaissant ainsi davantage la masse sanguine circulante. L'évolution du choc est marquée ensuite par l'agglutination vasculaire disséminée ou la formation de microthrombi sous l'action thromboplastique des produits métaboliques, ce qui altère encore davantage l'irrigation sanguine. Des complications hémorragiques peuvent survenir lorsqu'il y a consommation importante de substances favorisant la coagulation.

Certains paramètres doivent être surveillés quand on procède à l'évaluation de la malade en état de choc. En effet, l'état de choc étant un syndrome qui survient à la suite d'une réduction de l'irrigation sanguine, aucun paramètre ne peut être utilisé seul. Le débit urinaire reflète l'irrigation sanguine dans les reins et doit être mesuré toutes les heures. Le débit urinaire doit être maintenu à 30 cc/h.

La surveillance de la pression veineuse centrale sert d'indicateur de l'aptitude du système cardiovasculaire à se charger de la masse sanguine intravasculaire. Il faut éviter une hypervolémie résultant de transfusions excessives se traduisant par une pression veineuse centrale de 15 cm ou plus. Une digitalisation ainsi qu'une veinotomie ou des garots peuvent se révéler nécessaires pour éviter un oedème pulmonaire important. Il peut être utile, lorsqu'une hémorragie massive se produit, de déterminer la masse sanguine à l'aide de l'albumine sérique radio-iodée ; cependant, la pression veineuse centrale étant un indice de l'aptitude cardiaque potentielle, son utilité semble plus grande.

Des tests de coagulation doivent être effectués d'emblée, puis à intervalles réguliers afin que les modifications secondaires d'une coagulation intravasculaire disséminée puissent être détectées. Les plaquettes, le fibrinogène, le facteur V et le facteur VIII doivent être contrôlés en mesurant la numération plaquettaire, la quantité de fibrinogène, le temps de Quick, le temps de céphaline et le temps de thrombine.

Il importe d'analyser les gaz sanguins afin d'empêcher une acidose grave pouvant entraîner une arythmie.

Le traitement du choc vise à corriger l'anomalie hémodynamique et à améliorer ainsi l'irrigation sanguine des tissus. Pour ce faire, la première étape importante consiste à corriger l'hypovolémie. Le sang constitue le meilleur traitement supplétif chez les malades qui ont subi une perte de sang et un choc hypovolémique. Il faut se rappeler qu'en général la quantité de sang transfusé doit être supérieure à la quantité perdue selon les estimations, afin de rétablir les signes vitaux normaux, puisqu'une partie du sang est retenue et ne circule pas. Dans de nombreux cas d'hémorragies de la délivrance, le recours aux transfusions a été prévu, de sorte que le sang est disponible et qu'aucun retard n'est dû à la détermination du groupe et à l'épreuve de compatibilité croisée. Les problèmes associés à l'utilisa-

tion de sang total comprennent les réactions transfusionnelles l'hépatite sérique et, lorsqu'on transfuse d'importantes quantités, l'acidose due au citrate. Si l'on ne dispose pas de sang rapidement, comme c'est généralement le cas, on opte pour une solution cristalloïde isotonique tel que le lactate Ringer ou une solution saline normale, deux choix traditionnels. Ces solutions sont rapidement éliminées lorsque la masse vasculaire redevient normale. Une excellente substance d'expansion du volume sanguin est le dextran de faible viscosité en solution à 10 pour cent dont le poids moléculaire moyen est de 40 000. Il est normalement évacué en 1 à 2 heures. Ce liquide réduit la viscosité relative du sang. Il accroît le débit cardiaque, réduit la résistance périphérique, augmente le débit sanguin hépatique et le débit urinaire.

La rétrocession de l'état de choc se manifeste par un retour à la normale du débit urinaire, de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ainsi que des niveaux d'acide lactique. La transfusion de liquide ne suffit pas toujours à rétablir la physiologie normale. La digitalisation peut se révéler nécessaire si des signes de décompensation cardiaque se manifestent. L'isoprénaline (Isuprel) est une amine sympathomimétique qui stimule le mécanisme de conduction cardiaque et la contractilité. Ce médicament augmente sensiblement le débit cardiaque. Il semble stimuler les sites des bêta-récepteurs qui produisent la vasodilatation. Il ne doit pas être utilisé si la fréquence du pouls est supérieure à 100 battements à la minute. Le principal avantage de ce médicament est son effet inotropique positif. L'acidose métabolique peut être corrigée par l'administration intraveineuse de doses de 44,6 mEq de bicarbonate de sodium. Les gaz sanguins doivent être analysés chez les malades en état de choc et si le pH artériel est inférieur à sept, des agents d'alcanilisation doivent être administrés afin de prévenir toute instabilité cardiaque. Bien que dans l'état de choc, une mauvaise oxygénation des tissus soit due à des modifications hémodynamiques, l'administration d'oxygène peut augmenter légèrement la pO_2 . L'oxygène peut être administré par le nez ou par un masque facial à raison de 6 litres à la minute. La malade doit être gardée au chaud et il convient de lui surélever les jambes de 15 à 20 degrés avant de lui prodiguer les soins. Il n'est pas nécessaire de lui baisser la tête, cette position aggravant souvent les mouvements respiratoires et réduisant ainsi l'efficacité des poumons.

Les hémorragies associées à la délivrance peuvent représenter un danger mortel. Cependant, il existe d'autres complications qui ne se manifestent pas immédiatement. Les transfusions de sang peuvent voir des effets indésirables. Une réaction hémolytique résultant d'une incompatibilité entre le sang du donneur et celui du receveur peut provoquer une insuffisance rénale grave. Une hépatite sérique

tardive peut se produire à la suite de l'administration de sang total, de fibrinogène ou de plasma. L'incidence est de 0,5 à 1,5 pour cent lorsqu'il y a transfusion de sang total. Le syndrome de Sheehan ou syndrome d'hypopituitarisme est une complication rare du choc hémorragique grave qui s'accompagne de nécrose de la glande antéhypophysaire.

Summary

In this article, the most frequent causes of hemorrhage at the time of delivery as well as the syndrome of hypovolemic shock have been revised. Their causes and their practical management have been outlined.

Bibliographie

1. Conger S.B., Paternite C.J. : Massive intra-abdominal hemorrhage from utero-ovarian vein rupture following delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1954 ; 67:426.
2. Douglas R.G. et Stromme W.B. : *Operative Obstetrics* 3rd Edition - Appleton-Century-Crofts. 1976 ; New York.
3. Duckman S., Suarey J., Andia C. : Delayed postpartum uterine hemorrhage. *Obst. & Gynec.*, 1970 ; 36:568-573.
4. Geoffery E. : Risk of posttransfusion hepatitis in the United States : a prospective cooperative study. *JAMA*, 1972 ; 220:692.
5. Grady G.E., Bennett A.J.E. : Risk of posttransfusion hepatitis in the United States : a prospective cooperative study. *JAMA*, 1969 ; 220:152.
6. Isreal S.L., Blazar A.A. : Obstetric behavior of the grand multipara. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965 ; 91:326.
7. Miller W.G. : A clinical and pathological study of placenta accreta. *J. Obst. & Gynec. Brit. Emp.*, 1959 ; 66:353.
8. Newton M., Mosey L.M., Egli G.E., Gifford W.B. et Hull C.T. : Blood loss during and immediately after delivery. *Obst. & Gynec.*, 1961 ; 17:9.
9. Pritchard J.A., MacDonald P.C. : *Williams Obstetrics* 15th Edition. Appleton-Century-Crofts. 1976.
10. Pritchard J.A., Baldwin R.M., Dickey J.C. et Wiggins K.M. : Blood volume changes in pregnancy and the puerperium.
11. Quinlivan W.L.G., Brock J.A., Sullivan H. : Blood volume changes and blood loss associated with labor. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970 ; 106 : 843-849.
12. Schneeberg N.G., Perloff W.H., Isreal S.H. : Incidence of unsuspected Sheehan's syndrome. *JAMA*, 1960 ; 172:20.
13. Thomas W.O. : Manual Removal of the placenta. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 1963 ; 86:600.
14. Waters E.G. : Surgical Management of Postpartum Hemorrhage with particular reference to ligation of uterine arteries. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1952 ; 64:1143.
15. Talbert L.M., Blatt P.M. : Disseminated intravascular coagulation in obstetrics. *Clin. Obst. Gyn.*, 1979 ; 22(4) : 889-900.

L'immunopathologie de la grossesse

J.R. Scott⁽¹⁾

Résumé

L'auteur fait une revue des facteurs immunologiques qui concernent la production des gamètes, la fertilisation et l'implantation, le développement normal de l'embryon ainsi que des divers états pathologiques de la grossesse.

Il revoit également les implications immuno-génétiques de la toxémie gravidique et entrevoit certaines considérations immunothérapeutiques. Puis il décrit les cancers maternels et leurs transmissions au fœtus. Il termine par l'étude du chorio-carcinome et de la participation immunitaire de l'hôte.

Il est intéressant de noter que la première transfusion sanguine réalisée avec succès, (ce qui correspond à une allogreffe cellulaire) fut administrée par un obstétricien à une patiente victime d'une hémorragie du post-partum ; de même, la première tentative de transplantation rénale en clinique humaine fut effectuée chez une jeune femme à la suite d'une infection intra-utérine compliquée d'un choc septique. En effet, l'obstétricien est dans une position unique pour étudier la seule greffe tissulaire d'un individu à un autre qui soit naturelle et complètement réussie : la grossesse. Tandis que les greffes de tissu échangées entre la mère et l'enfant après l'accouchement sont vouées à l'échec, les mécanismes immunologiques qui permettent à la relation mère-enfant d'être prospère pendant neuf mois sont les plus étonnants (fig. 1 et 2). Le système expérimental naturel qu'est la grossesse est un modèle pour les chercheurs qui étudient la variété des désordres immunologiques. Néanmoins, l'intérêt de l'immunologie en obstétrique ne s'est développé que lentement jusqu'à ce que ce motif d'étude soit légitimé par la compréhension, le traitement et enfin la prophylaxie d'une remarquable efficacité appliquée à l'immunisation Rhésus. Ce désordre montra aux médecins, pour la première fois, que l'immunologie de la grossesse n'avait pas seulement un intérêt académique mais qu'elle suggérait que d'autres problèmes de la grossesse pouvaient être analysés sous l'angle immunologique. Par conséquent, durant la dernière décennie, il y a eu un fantastique regain d'intérêt pour l'immunologie de la reproduction. Ceci a permis de mettre à jour les facteurs immunologiques qui concernent la production des gamètes, la fertilisation et l'implantation, le dé-

veloppement normal de l'embryon ainsi que les divers états pathologiques de la grossesse.

Infertilité

Des phénomènes immunologiques ont été suspectés dans les cas d'infertilité de cause inconnue. De l'ovulation à la fertilisation, de nombreuses étapes, vulnérables d'un point de vue immunologique, sont potentiellement présentes (fig 3). De même, le spermatozoïde et le liquide séminal sont porteurs de nombreux allo-antigènes (fig 4), qui peuvent induire la formation d'anticorps anti-sperme. Cependant, tandis que le col utérin produit des immunoglobulines, il est possible qu'une immunisation locale ou transvaginale puisse avoir des conséquences cliniques sans pour autant donner une réponse systémique, humorale ou cellulaire, mesurable.

En expérimentation animale, on a décrit plusieurs genres de diminution de fertilité après immunisation par une substance séminale ou testiculaire. Mais ceci est difficile à envisager chez l'homme car de nombreuses injections parentérales et l'emploi d'adjuvants sont nécessaires en principe.

L'infertilité chez la souris femelle ne semble pas être due à une présensibilisation par le moyen de greffe de peau de type paternel, et l'introduction intra-utérine directe de spermatozoïdes augmente le pourcentage d'implantation des oeufs.

L'étude de l'incompatibilité sanguine ABO des deux membres du couple n'a pas montré un plus fort pourcentage d'infertilité dans les couples ABO incompatibles par rapport aux couples ABO compatibles. Cette analyse, bien que d'utilité douteuse, est néanmoins conseillée.

L'histoincompatibilité dans le système HLA entre mari et femme, pas plus que l'existence d'anticorps anti-HLA sur les lymphocytes du mari et ses spermatozoïdes, (détectés par le test de migration des leucocytes), sont causes d'infertilité.

De nombreux essais pour mesurer la réponse des anticorps sériques aux antigènes du sperme chez les femmes infertiles n'ont pu donner de conclusions en raison de la multiplicité des techniques et des résultats. Les quatre principaux tests utilisés en clinique paraissent dans le tableau I. Cependant, il a été montré par la mesure d'un conjugué lipoprotéique stéroïdien que l'importance du pourcentage des

1) M.D., professeur et chef du département d'obstétrique et gynécologie, University of Utah, Medical Center, Salt Lake City, Utah, U.S.A. Ex-rédacteur en chef du Yearbook of Obstetrics and Gynecology.

Article reçu le : 19.4.83
Avis du comité de lecture le : 21.9.83
Acceptation définitive le : 20.10.83

grossesses poursuivies chez les couples, étudié par cette méthode, est douteuse.

De plus, il est possible que les taux d'anticorps IgG ou IgM antisperme mesurés soient le reflet de la réponse humorale aux multiples antigènes du sperme comme le sont les anticorps anti-HLA mesurés après une grossesse.

On a aussi suggéré que les anticorps antisperme sont le résultat de réactions croisées avec diverses bactéries avant l'exposition au sperme. Il existe aussi une faible corrélation entre les tests d'anticorps antisperme et le test post coïtal mesurant le "facteur cervical" impliqué dans une réaction immunitaire locale contre le spermatozoïde. Néanmoins, le test post coïtal est critiquable, car de nombreux spermatozoïdes sont retrouvés dans la cavité péritonéale alors que le test est négatif ou faiblement positif.

Néanmoins, les patientes non fertiles, sans cause autre qu'un taux élevé d'anticorps antisperme, ont été soumises au traitement par le condom pour diminuer l'exposition aux antigènes du sperme, et favoriser les chances de grossesse lors d'une insémination. On obtient, dans les cas traités comme dans les cas non traités, un tiers de grossesses allant à terme sans nécessité d'autre traitement. Actuellement aucune cause immunologique ne peut être retenue pour expliquer l'infertilité. Néanmoins, on a observé quelques femmes présentant des réactions anaphylactiques au sperme mais si une présensibilisation paraît nécessaire, on ne peut mettre en évidence une diminution de fertilité en rapport avec la multiparité.

Avortement

Alors que les mécanismes permettant la tolérance foeto-maternelle sont mal connus, il est difficile d'établir comment un défaut de cette relation peut entraîner l'avortement.

Une étude expérimentale au cours de laquelle des oeufs fécondés de mouton sont placés dans un utérus de chèvre, a montré, qu'après l'implantation, l'avortement survenait au sixième jour de la grossesse. Quelques embryons mal implantés ont peu érodés l'endomètre, mais la plupart ont envahi, plus largement, la paroi utérine.

L'invasion du trophoblaste est suivie d'une nécrose des tissus maternels et foetaux. Les tissus adjacents, infiltrés de lymphocytes, supposent une réaction immunitaire cellulaire locale induite par les antigènes spécifiques d'espèces. L'avortement peut aussi être obtenu chez les rongeurs et les primates par une immunisation active ou passive vis-à-vis d'une variété d'antigènes placentaires.

Des arguments épidémiologiques suggèrent qu'une incompatibilité foeto-maternelle puisse être un facteur prédisposant à l'avortement.

On a mis en évidence que :

- peu d'enfants du groupe sanguin A naissent de mères O et de pères A ;
- il existe un taux d'avortement plus élevé dans les grossesses ABO incompatibles par rapport à la population générale ;
- les mères porteuses d'anticorps cytotoxiques contre les antigènes HL-A ont plus d'a-

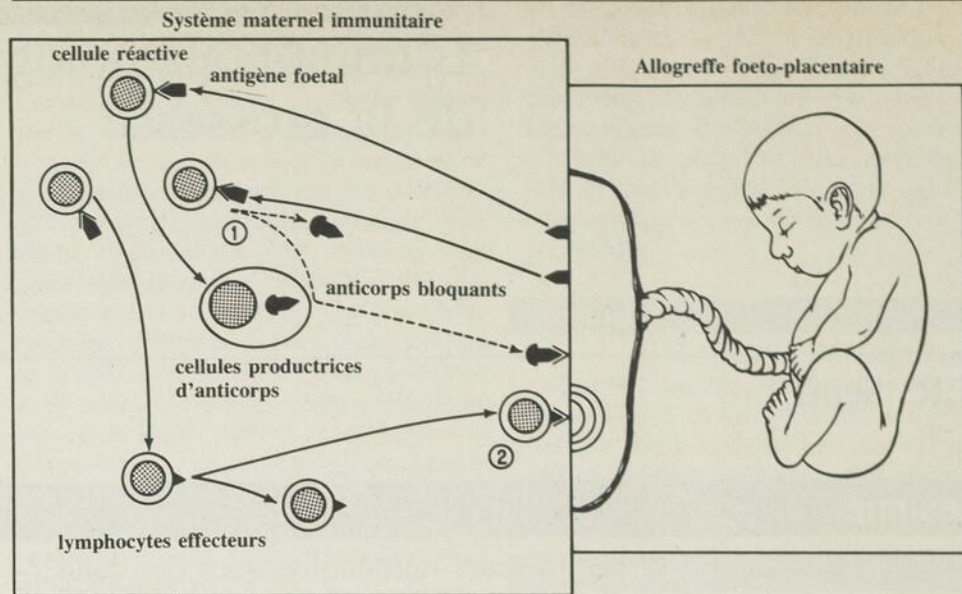


Figure 1 — Mécanisme postulé pour expliquer la protection normale de l'allogreffe foeto-placentaire par la sécrétion d'anticorps bloquant (réf : Scott J.R. et Beer A.E. ; Am. J. Obstet. Gynecol., 1976 ; 125:418).

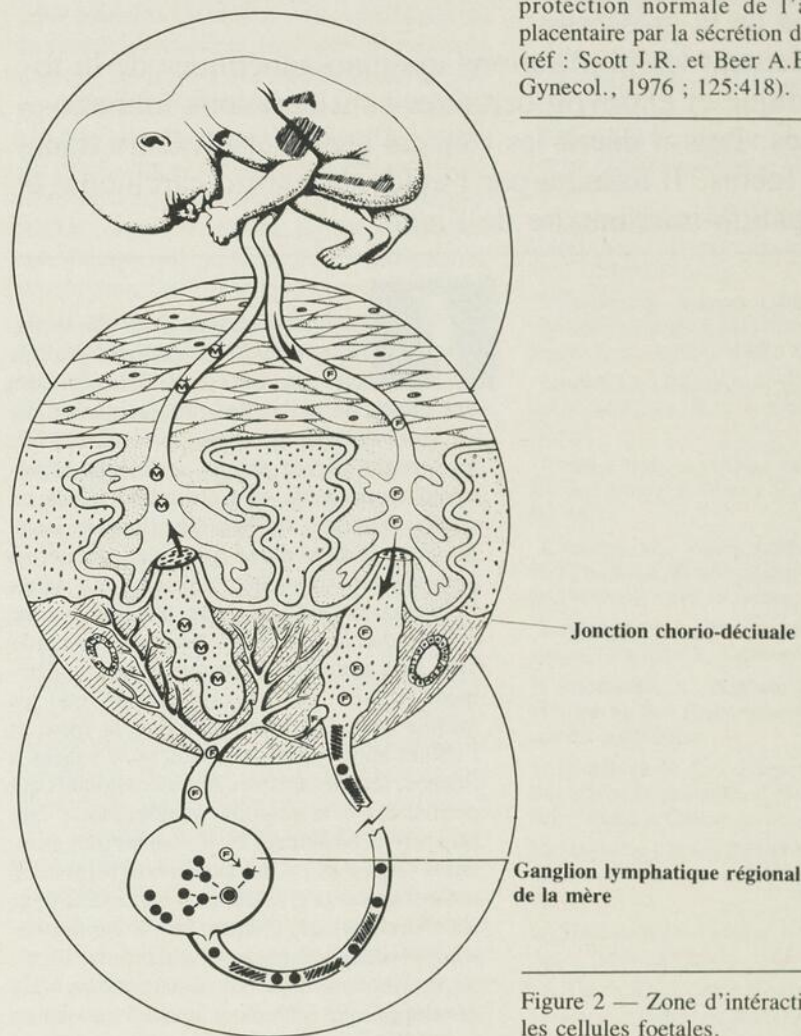


Figure 2 — Zone d'interaction maternelle avec les cellules foetales.

vortements ou d'enfants atteints d'anomalies congénitales, que les mères non porteuses ;

- des cultures mixtes de lymphocytes faites chez 22 femmes ayant avorté, révèlent une forte histoincompatibilité entre mari et femme et un pourcentage de transformation blastique élevé, indiquant que dans bien des situations, la mère montre plus de réaction que de tolérance vis-à-vis le conceptus ;

- enfin, les femmes qui font des avortements habituels rejettent plus tôt une greffe de peau du mari qu'une greffe de peau d'un homme étranger, ce qui suggère un état anormal d'hyper-sensibilité aux antigènes paternels.

L'étude histologique du placenta, après avortement à répétition ou accouchement prématuré d'enfants morts-nés, montre un infarcissement de la couche basale maternelle et une accumulation de lymphocytes et de plasmocytes autour de villosités dénudées en l'absence d'infection virale ou bactérienne.

Récemment, on a montré que les femmes faisant des avortements à répétition manquent du facteur bloquant sérique présent chez les multipares qui ont des grossesses réussies.

Toutefois, dans les avortements avec perturbations immunologiques, le foetus présente souvent une anomalie chromosomique. De plus les primipares n'ont pas été testées et le facteur bloquant sérique est peut-être plus le résultat que la cause de la grossesse réussie. Néanmoins, si on montre que le facteur bloquant du sérum est important pour le succès de la grossesse, on pourra l'administrer à des femmes avortant à répétition, après sa cueillette chez des femmes ayant une grossesse normale.

Il faut insister sur le fait que :

- le taux d'immunoglobulines maternelles ne s'élève pas ;
- les lésions histologiques du produit de conception comme l'incompatibilité HLA ou ABO n'ont pas été retrouvées par tous les auteurs.

Enfin, on obtient plus de grossesses réussies en croisant des animaux de souches différentes qu'en croisant des animaux de souches pures. Les grossesses transférées entre souris étrangères se poursuivent normalement, chez des mères présensibilisées par des greffes de peau du père nourricier et de la mère dont l'oeuf a été transféré.

Il semble donc que de nombreux travaux restent à faire pour prouver l'échec de la reproduction par perte de la protection immunologique normale.

Retard de croissance foeto-placentaire

L'étude des réactions immunologiques de la mère aboutissant au complet développement de son foetus a souvent été négligée.

Chez les rongeurs, les placentas et les foetus sont d'autant plus gros que l'histocompatibilité foeto-maternelle est grande, et que les mères sont sensibilisées par des greffes de peau du père et non pas rendues tolérantes aux antigènes paternels (fig. 5).

L'étude histologique n'a pas montré de troubles morphologiques des placentas et des foetus, mais un faible poids dû au petit nombre de cellules plus qu'à leur petite taille. En fait, l'influence du croisement consanguin ou bien de la différence antigénique foeto-maternelle est continuellement controversée par bien des auteurs.

Dans l'espèce humaine, l'étude est difficile à faire en raison de l'hétérogénéité de la population et de la multiplicité des facteurs tels que : les antigènes ABO, Rhésus, HLA, et les antigènes spécifiques d'organes. Une étude du poids du placenta en fonction de la relation ABO mère-enfant, n'a pas permis de conclusion reproductible d'un auteur à l'autre. Une étude récente semble montrer que le placenta est d'autant plus lourd que l'histoincompatibilité mère-enfant est plus grande.

Paradoxalement, il semble que des foetus "rabougris" soient nés de mères sensibilisées vis-à-vis des antigènes paternels. Il semble exceptionnel qu'un passage transplantaire de lymphocytes maternels chez le foetus entraîne une réaction du greffon contre l'hôte, sauf lorsque le foetus présente un déficit immunitaire héréditaire.

Tableau I

Comparaison de méthodes utilisées pour détecter des anticorps anti-spermatiques circulant chez la femme infertile

	Microagglutination (Franklin-Dukes)	Macroagglutination (Kibrick)	Immobilisation du sperme	Immuno-fluorescence
Anticorps détectés	aucun (B-lioprotéine)	1gG	1gG, 1gM	1gG, 1gM
Antigène spermatique	?	surface cellulaire	surface du sperme acrosome partie intermédiaire	acrosome, partie intermédiaire, queue
Dépendant du complément	non	non	oui	non
Corrélation avec les autres tests	aucune	aucune	aucune	aucune

(Scott J.R. : Seminars Perinat., 1977 ; 1:149).

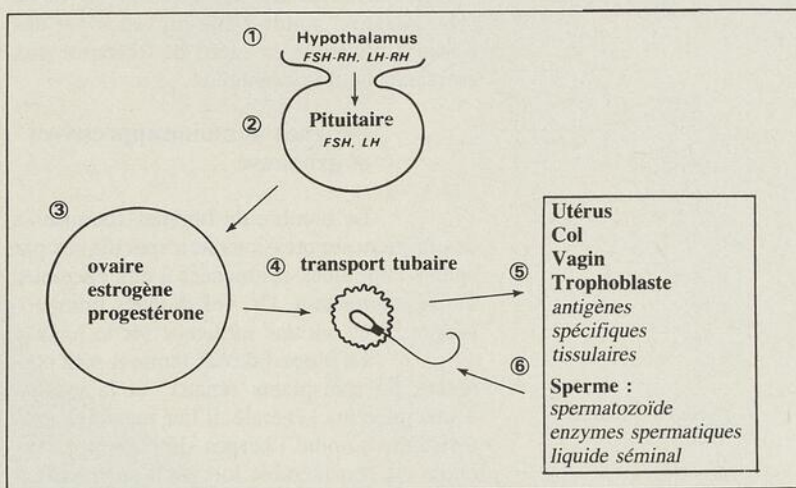


Figure 3 — Localisation au niveau desquelles la fertilité peut être inhibée de façon immunologique.

Antigènes spermatiques identifiés	
	<u>Autoantigènes</u>
tête →	Membrane spermatotoxique T
cou →	Acrosome autoclavé
partie intermédiaire →	Hyaluronidase
	Protéinase acrosomique
	L'inhibiteur de la protéinase acrosomique
	Protéine acrosomique de l'acrosome
	Neuraminidase spermatique
	Pénétration de la corona
queue →	Protéine nucléaire
	Immobilisant le sperme
	Liquide séminal
	L D H - X
	<u>Isoantigènes</u>
	A B O
	Histocompatibilité

Figure 4 — Divers types d'antigènes présents dans le sperme, (réf : Scott J.R. : Seminars Perinat., 1977 ; 1:149).

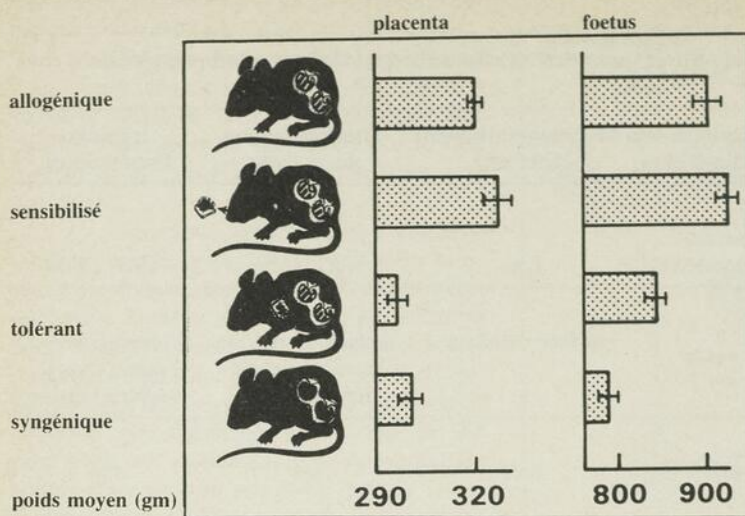


Figure 5 — Effet sur le placenta et sur le poids de l'enfant de la manipulation maternelle et immunologique.

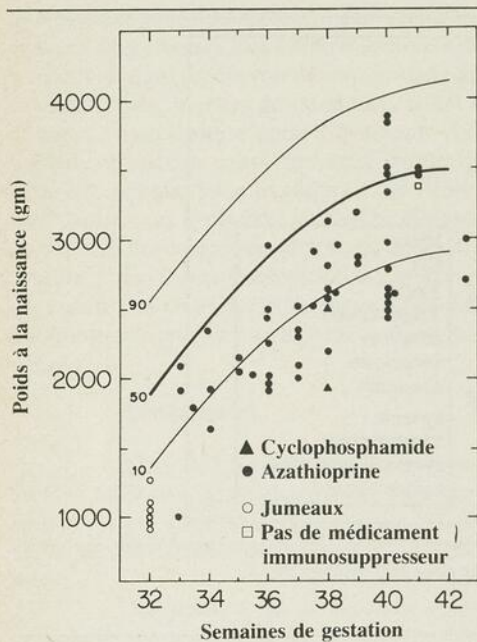


Figure 6 — Poids d'enfants nés de mères prenant Azathioprine ou Cyclophosphamide durant la grossesse. Toutes les patientes qui prennent Azathioprine sont des femmes qui ont subi des transplantations rénales tandis que les deux mères qui recevaient de la Cyclophosphamide étaient atteintes respectivement de myélomes multiples et de Hodgkin (réf : Scott J.R. : Seminars Perinat., 1977 ; 1:149).

Mais une transfusion intrautérine a pu entraîner un retard de croissance ou une mort foetale sans que l'incapacité du foetus à rejeter les cellules étrangères ait été expliquée.

On ne sait pas si les bébés "rabougris" ou morts in utero, ont été victimes d'une infiltration par les lymphocytes maternels, mais leur aspect est celui engendré expérimentalement chez l'animal. Certains enfants petits pour l'âge de la grossesse ont des déficits immunitaires et deux enfants ayant reçu une transfusion intrautérine ont développé une leucémie. On a suggéré que des maladies malignes du système lymphoïde, chez l'enfant, se sont développées lors d'une réaction du greffon contre l'hôte due au passage materno-foetal de lymphocytes comportant des virus

oncogènes latents non masqués. La gravité de cette situation pourrait être prévenue par des essais d'induction in utero de tolérance aux antigènes de transplantation.

Drogues immunosuppressives et grossesse

Le nombre de femmes soumises à des immunosuppressions non spécifiques par agents chimiques et amenées à être enceintes va en augmentant. Or, ces drogues immunosuppressives ont une influence sur le foetus.

La plupart de ces femmes sont porteuses de transplants rénaux, et la gravité d'une infection générale, d'une maladie virale résistante comme l'herpes simplex ou la rubéole est considérable lors de la grossesse.

La rupture prématurée des membranes, la prématurité, le retard de croissance intrautérin et le nombre d'enfants petits pour l'âge sont fréquents chez ces femmes mais on ne sait pas si ces phénomènes sont dus à l'état maternel non immunologique ou aux drogues immunosuppressives (fig. 6).

À part ces problèmes de prématurité ou d'hypotrophie, les nouveau-nés sont pour la plupart bien portants à la naissance. Cependant, le risque de lésion chromosomique doit faire considérer la grossesse chez ces patientes comme une contre-indication relative. Trois enfants sur quatre, nés de mères traitées par le cyclophosphamide pendant le premier trimestre de grossesse, pour des troubles hémato-logiques ou une glomérulonéphrite, présentaient de multiples anomalies dont : l'ectrodactylie, la hernie ombilicale, l'hémangiome cutané, l'artère coronaire unique, la fente palatine, l'aplatissement de la crête nasale et des hernies bilatérales. On peut aussi penser que la thalidomide avait une action immunosuppressive, (en plus de son action tératogène) prévenant le rejet de l'enfant mal formé.

Chez les petits animaux, l'influence tératogène des corticoïdes et de l'azathioprine n'est pas constante, alors qu'elle est reconnue chez l'homme, où l'on a décrit une sténose de l'artère pulmonaire et des aberrations chromosomiques : "pontages", délétions, translocations et cassures. Hypoplasie thymique, apla-

sie surrénalienne et infections à cytomégalovirus ont été rapportés chez ces enfants. Malheureusement, la littérature donne peu d'informations sur le devenir de ces enfants. Théoriquement, il est possible de retarder les effets dus au passage transplacentaire de ces drogues.

Le cyclophosphamide est connu pour être toxique pour la gonade ; et le traitement corticoïde au long cours entraîne un retard de croissance. Le passage de la plupart de ces drogues dans le lait pose le problème de l'opportunité de l'allaitement au sein.

Bien plus, la survenue d'une adénose vaginale ou d'un cancer du vagin chez les jeunes filles nées de mères traitées par le diéthylstilboestrol a fait prendre conscience de l'effet de l'exposition in utero aux drogues dont l'effet se révèle après plusieurs années.

Cet ensemble de complications rend impérative la surveillance soignée du système immunitaire à la naissance, et à long terme, des enfants nés de mères traitées par les immunosuppresseurs.

Maladies autoimmunes lors de la grossesse

Lors de certaines circonstances pathologiques, un individu peut s'immuniser contre ses propres tissus par l'action d'anticorps ou de lymphocytes.

La survenue occasionnelle de cette maladie lors de la grossesse peut influencer sur celle-ci, et réciproquement, la maladie auto-immune peut être modifiée dans son évolution par la grossesse. Ainsi, l'effet bénéfique de la grossesse sur l'arthrite rhumatoïde a conduit au développement du traitement aux corticoïdes. Les anticorps IgG autoimmuns de la circulation maternelle passent chez le foetus mais n'entraînent pas de manifestations particulières.

Pupura thrombocytopénique immunologique

La découverte récente d'une immunoglobuline IgG anti-plaquettes induit une thrombopénie à des sujets sains auxquels on l'injecte. Les complexes IgG-plaquettes sont détruits par le système réticuloendothélial plus vite que la moelle osseuse ne restaure le pool plaquettaire ; ceci conduit à la thrombopénie avec ses conséquences hémorragiques.

Cette maladie a sa fréquence maximum chez la femme jeune ce qui pose un problème lorsqu'une grossesse survient. La grossesse n'influe que légèrement sur le cours de la maladie. De même, l'influence d'une grossesse normale sur le taux de plaquettes est très controversée. Il faut, par contre, considérer l'influence de la thrombopénie sur la mère et le foetus.

Chez la mère, la thrombocytopénie entraîne un risque hémorragique lors des déchirures vaginales, des épisiotomies, des opérations césariennes. L'hémorragie de la délivrance n'est pas plus accentuée que normalement en raison de l'efficacité de la contraction du myomètre. Néanmoins, il a déjà été rapporté 5,5% de mort maternelle quoique de grandes séries récentes n'aient fait état d'aucun décès.

Le passage transplacentaire d'anticorps anti-plaquettes entraîne une thrombopé-

mégali-
ts. Malhe-
d'informa-
Théorique-
effets des
drogues.
est connu
et le traite-
tine un re-
plupart de
blème de
m.
une adé-
a chez les
es, sur le
cience de
drogues
s années.
lications
neuse du
et à long
es par les

stances
mmiser
d'anti-

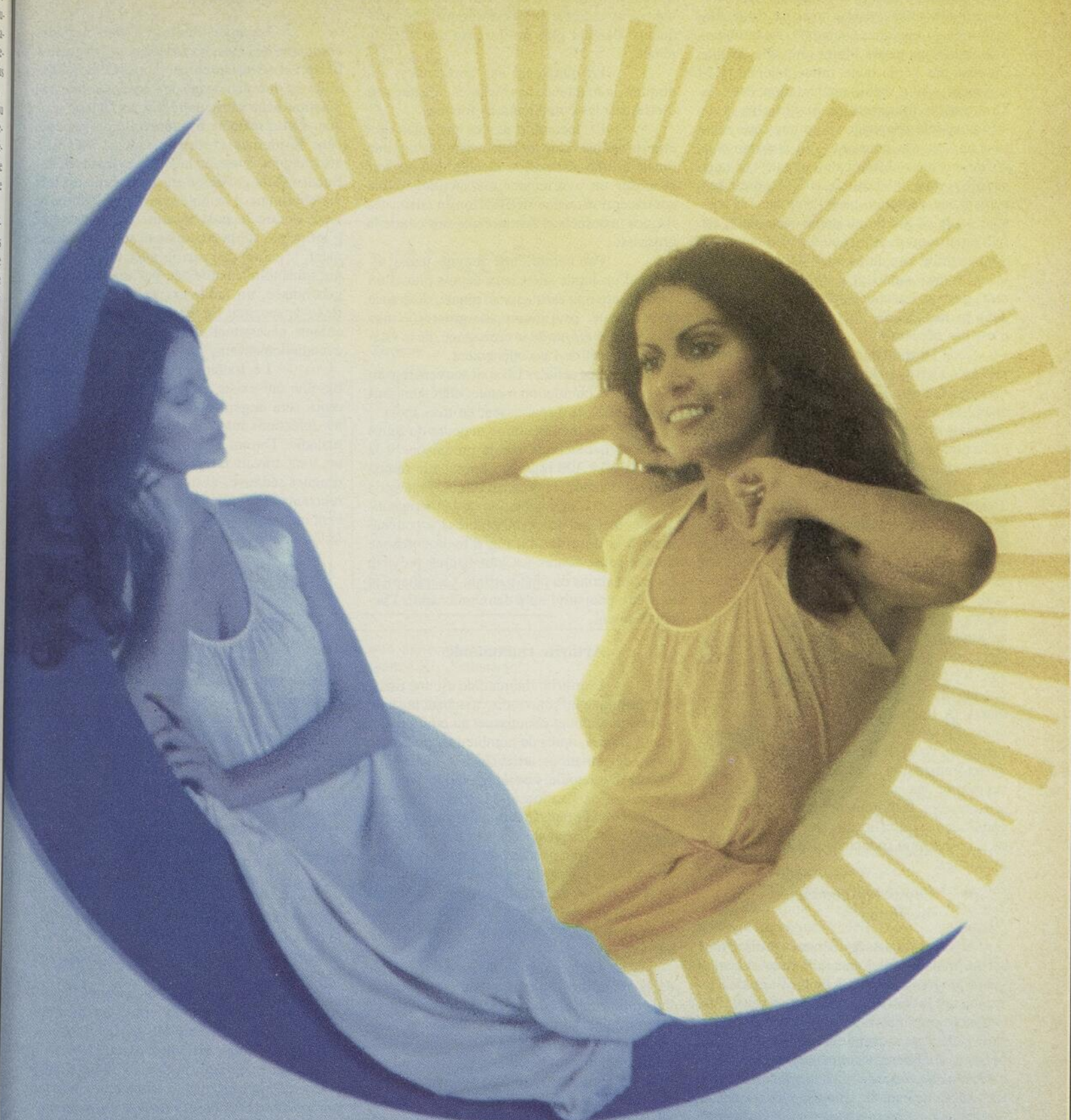
de cette
uer sur
die au-
évolu-
néfrique
roide a
ent aux
uns de
foetus
parti-

que

mmu-
t une
s ont
sont
plus
pool
topé-
es.
axi-
e un
La
ours
une
est
idé-
ère

mie
de-
gé-
ji-
de-
on
ap-
de-
ur-

ti-
de-
A



Dans le traitement de l'insomnie, le réveil importe autant que le sommeil

un hypnotique à "demi-vie quasi idéale"* (2.5 à 5 heures) pour un sommeil profond et reposant et un minimum d'effet sur la vigilance au réveil

Halcion[®] comprimés
(triazolam)

*Pharmacological Basis of Therapeutics (1980) Eds: Gilman AJ, Goodman LG, Gilman A, Sixth Ed, Macmillan Publishing Company Inc New York p 369

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE SNC

828 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION / CF 3093.1

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

MEMBRE
ACIM

PAAB
CCPP

Renseignements thérapeutiques page 188

nie foetale dans plus de la moitié des cas mais ces troubles disparaissent avec la chute des anticorps en quelques semaines. Néanmoins, la mortalité néonatale atteint 15 à 20%, le plus souvent par hémorragie intracrânienne. Récemment, on a établi une relation entre la numération plaquettaire maternelle et la thrombopénie néonatale. Bien que cette relation ne soit pas constante, on a proposé la conduite à tenir obstétricale suivante : un taux de plaquettes inférieur à 100,000/mm³ fait choisir une opération césarienne dans la mesure où le risque de mortalité maternelle est faible par rapport au risque foetal d'hémorragie cérébrale lors du passage de la voie génitale. Un taux supérieur à 100,000 plaquettes/mm³ permet l'accouchement par voie basse dans la mesure où l'application de forceps n'est pas nécessaire.

Le traitement de la maladie chez la mère n'est raisonnable que si le risque hémorragique est élevé. La corticothérapie, à la dose de 40-80 mg de prednisone pendant 2 à 4 semaines et à doses dégressives ensuite, est l'essentiel du traitement ; son efficacité se manifeste en une à deux semaines. La splénectomie, difficile pendant la grossesse, risquant d'entraîner un accouchement prématuré, ne sera proposée qu'aux femmes résistantes à la corticothérapie ou à celles qui développent les complications de ce traitement. La transfusion plaquettaire ne se conçoit qu'en cas d'hémorragie mettant la vie en danger ou bien, en traitement pré-opératoire. Les drogues immunosuppressives peuvent être exceptionnellement utilisées chez les patientes résistantes aux traitements conventionnels en tenant compte des risques foetaux dus à ces médicaments. À l'égard du nouveau-né, la surveillance régulière de la numération plaquettaire s'impose. Dans de rares cas, sévères, l'exsanguino-transfusion peut être nécessaire pour supprimer les anticorps anti-plaquettes. Le plus souvent, le traitement est inutile. La corticothérapie est d'efficacité douteuse en raison de la disparition spontanée des anticorps anti-plaquettes.

Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie chronique inflammatoire atteignant progressivement la peau, l'appareil locomoteur, le rein et le système nerveux. Elle évolue par périodes d'aggravation et de rémission. On a découvert chez les malades, la présence d'anticorps antinucléaires, plus précisément anti-acide désoxyribonucléique (DNA). Cette maladie atteint le plus souvent la femme jeune d'où sa fréquence lors de la grossesse.

L'influence de la grossesse sur la maladie est difficile à apprécier du fait de l'évolution par accès du lupus. Il ne semble pas que la grossesse aggrave le lupus. Par contre, le réveil de la maladie est fréquent dans le post-partum, période durant laquelle des morts maternelles ont été signalées.

Par contre, l'influence de la maladie lupique sur la grossesse est grande, essentiellement en fonction de l'atteinte rénale. L'atteinte rénale, dont il existe plusieurs formes, doit être reconnue histologiquement après biopsie rénale. L'avortement spontané,

la prématurité, le retard de croissance intra-utérin, la maladie pré-éclampsique sont fréquents d'autant plus qu'il existe une atteinte rénale.

Le traitement aux corticoïdes, s'il diminue la fréquence des rechutes, n'a que peu d'effet sur les complications foetales.

La fécondité de ces patientes doit être surveillée. Une malade ayant une atteinte rénale et une acutisation récente doit se voir proposer un avortement thérapeutique, une contraception ou une stérilisation en raison des risques maternels et foetaux que fait courir la grossesse.

Par contre, une femme jeune atteinte d'un lupus silencieux depuis plus d'un an, sans atteinte cardiaque ni rénale, désireuse de maternité, peut mener une grossesse sous surveillance étroite de la croissance, de la vitalité foetale et de l'accouchement.

Les cellules LE sont souvent retrouvées dans la circulation foetale, elles sont sans conséquence et disparaissent en trois mois.

La thérapeutique majeure du lupus est la corticothérapie par la prednisone à la dose de 60 à 100 mg/jour. Lorsque la rémission est obtenue, la dose est diminuée jusqu'à 15 mg/jour. L'augmentation de la thérapeutique dès le début du travail et après l'accouchement à la dose de 100 mg d'hydrocortisone intraveineuse toutes les huit heures prévient les acutisations du post-partum. Ce traitement doit être poursuivi un à deux mois après l'accouchement.

Arthrite rhumatoïde

L'arthrite rhumatoïde est une maladie chronique inflammatoire touchant la synoviale articulaire et aboutissant au bout de plusieurs années, après de nombreuses poussées, à des déformations articulaires typiques. Le facteur rhumatoïde, une antiglobuline détectée par le test de fixation au latex, est fréquemment retrouvée dans le sérum des patientes. La maladie est fréquente chez la femme et elle peut se déclarer pendant la grossesse. Typiquement, la grossesse favorise l'amélioration ou la rémission de la maladie rhumatoïde dans 80% des cas dès le début et jusqu'au terme. L'aggravation peut survenir dans le post-partum.

Le mécanisme de l'effet favorable de la grossesse est mal connu ; on propose l'élévation du taux de cortisol libre et conjugué à la protéine porteuse. Mais parfois la grossesse aggrave la maladie. Les conséquences de l'arthrite rhumatoïde sur la grossesse sont mineures, représentées le plus souvent par une anémie légère. L'atteinte grave de la hanche et des membres inférieurs empêchant l'accouchement par voie basse est rare. Le retentissement sur l'enfant est nul.

Le traitement de l'arthrite rhumatoïde est essentiellement anti-inflammatoire : l'aspirine de 4 à 6 g par jour est le meilleur traitement avec la cortisone en cas d'acutisation sévère. Les autres médicaments immunosuppresseurs, antimalariques, phénylbutazone et or radio-actif ne sont pas utilisables pendant la grossesse.

Myasthénie

La myasthénie est une maladie chronique des muscles striés qui se fatiguent à l'effort et se restaurent au repos. Cette fatigabilité est due au blocage de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire par un facteur sérique. Cette maladie a une évolution variable dans la journée et au cours de la vie. Elle affecte plus souvent la femme jeune. L'influence de la grossesse sur la maladie est très variable mais il semble que l'aggravation se fasse durant le post-partum. La myasthénie n'influe pas sur la grossesse ni sur l'accouchement. L'enfant naît parfois avec une myasthénie transitoire manifestée par une hypotonie généralisée, un faible cri, et un mauvais réflexe de succion. La mort peut survenir et les enfants nécessitent alors une surveillance et éventuellement une réanimation respiratoire.

Le traitement repose sur la prostigmine qui existe aussi en forme retard. Le repos sera largement prescrit. On préviendra les infections intercurrentes qui aggravent la maladie. Durant l'accouchement, on évitera un long travail fatiguant, de même que les drogues sédatives et tranquillisantes, les myorelaxants et le sulfate de magnésium qui peuvent induire une crise myasthénique par annulation de l'effet de l'acétylcholine.

Prééclampsie — Éclampsie

La toxémie gravidique dont la fréquence a beaucoup diminuée grâce à la surveillance de la grossesse reste encore une cause majeure de mortalité maternelle. La cause de cette maladie reste encore mal connue et le traitement est essentiellement symptomatique. Récemment, des facteurs immunologiques susceptibles d'induire la maladie ont été étudiés.

Les implications immunogénétiques de la toxémie gravidique

Certains auteurs ont retrouvé des familles dont certaines femmes étaient atteintes d'éclampsie, mais d'autres auteurs ont infirmé cette relation. En fait, la variété des facteurs économiques, nutritionnels et autres s'intriquent et rendent difficile l'appréciation des faits.

Statistiquement, on a trouvé des associations pathologiques entre les groupes sanguins, les antigènes HLA (fig 7) d'une part, et certaines maladies d'autre part, en particulier, l'éclampsie ; on a donc espéré pouvoir estimer le risque toxémique chez les primigestes. En fait, les résultats varient suivant les auteurs ; malgré un typage soigneux des antigènes HLA et de leur répartition, ainsi qu'une étude des facteurs de groupes sanguins ABO et de groupes rares, il n'a pas été possible d'affirmer que l'éclampsie ait une origine immunogénétique.

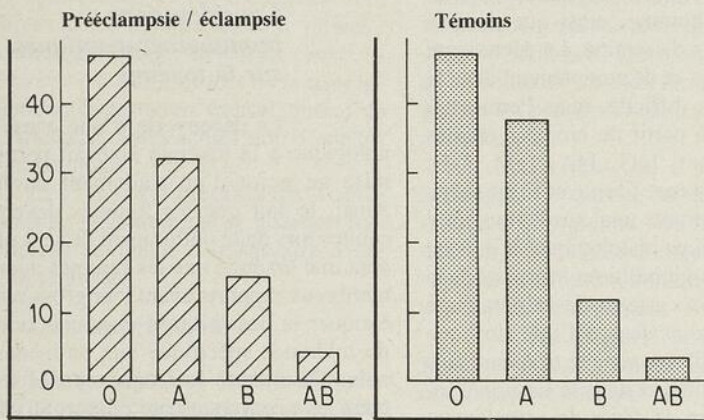
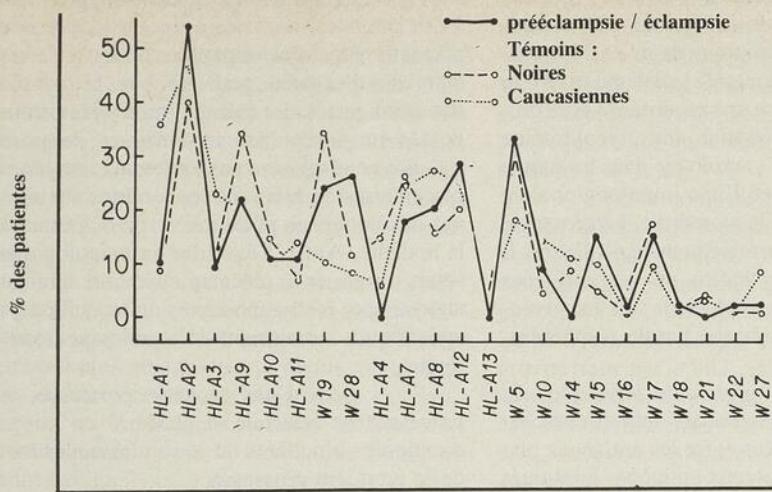


Figure 7 — HL-A et groupe sanguin de mères avec pré-éclampsie et éclampsie comparés à la population normale (réf : Scott J.R. : Seminars Perinat., 1977 ; 1:149).

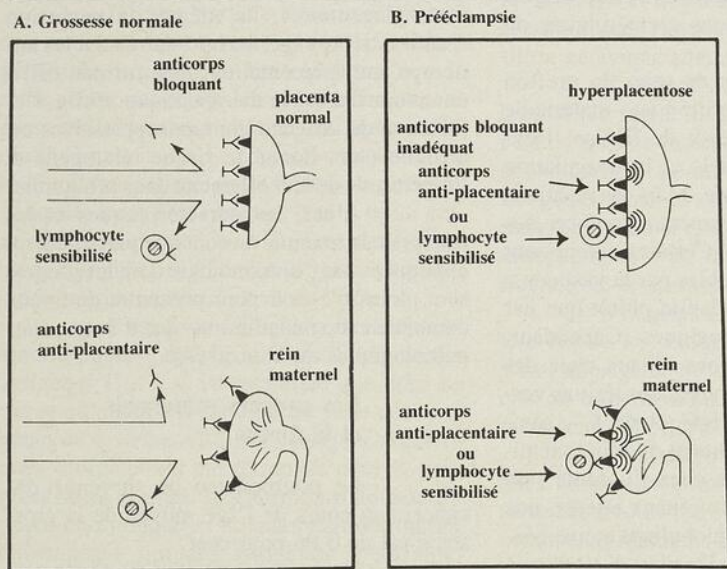


Figure 8 — Système immunitaire maternel altéré chez la femme pré-éclampsique (réf : Scott J.R. : Seminars Perinat., 1977 ; 1:149).

Incompatibilité foeto-maternelle et éclampsie

On a supposé qu'une grande incompatibilité entre l'unité foeto-placentaire et la mère était un facteur essentiel au développement de l'éclampsie.

Dans certaines populations turques, qui ont un haut degré de consanguinité, l'é-

clampsie survient plus souvent chez les femmes ayant un mari non consanguin.

Des différences dans le système érythrocytaire ABO entre foetus et mère, susceptibles de favoriser une éclampsie, n'ont pas été retrouvées par tous les auteurs.

De plus, l'histoincompatibilité mère-foetus dans le système HLA est la règle et la mère s'immunise contre son foetus comme le montre la présence d'anticorps anti-HLA.

Enfin, l'étude des anticorps leucocytotoxiques du sérum maternel, ou celle de la réactivité des cultures mixtes de lymphocytes entre cellules maternelles et foetales, est identique chez les femmes éclampsiques comme chez les femmes ayant une grossesse normale.

L'influence de la différence de sexe sur le comportement des transplantations de trophoblaste, la proportion plus élevée de mâles nés de mères toxémiques, a suggéré la participation d'une histoincompatibilité liée à un antigène dépendant du chromosome Y. Mais ces faits sont controversés suivant les auteurs.

En fait, l'interaction de plusieurs facteurs immunitaires rend difficile l'appréciation des différences foeto-maternelles. Par contre, la réponse maternelle aux antigènes spécifiques d'organes ou aux antigènes spécifiques du père n'est pas altérée.

Par exemple, des fractions d'une glycoprotéine acide sérique perturbant certaines réactions d'immunité cellulaire sont plus élevées chez les femmes toxémiques que chez les femmes normales.

Antigènes placentaires et prééclampsie (fig. 8)

La délivrance étant le traitement efficace de l'éclampsie, maladie survenant uniquement dans l'espèce humaine, on a suggéré que les propriétés particulières du trophoblaste interviennent dans la genèse de la maladie.

L'intimité de la relation hôte-greffon au niveau de la jonction utéroplacentaire, l'interpénétration des villosités placentaires et des artérioles spiralées les lymphatiques de l'utérus, ainsi que le passage des cellules foetales dans la circulation maternelle, sont autant de causes qui augmentent l'interaction entre cellules foetales et cellules maternelles immunocompétentes.

Les lésions histologiques du placenta de femmes éclampsiques ne sont pas pathognomoniques : vieillissement prématuré pour les unes, modifications vasculaires analogues à celles observées dans la réaction de rejet de greffe pour Robertson.

Kitzmillier et Benirscke ont observé, chez les femmes éclampsiques, des traînées fluorescentes d'antigrammoglobulines et d'anti-complément sur les vaisseaux décidaux comportant des lésions qui réduisent le flux sanguin. Ces lésions d'artériolite diffuse ont été retrouvées par d'autres auteurs. Le fait que l'éclampsie soit plus souvent associée avec la môle hydatiforme, le diabète sucré ou les grossesses multiples qui comportent de grands placentas, a permis de suggérer que la masse importante d'antigènes placentaires favorisent la maladie d'autant que le nombre de cellules trophoblastiques contenues dans la veine utérine est augmenté chez les femmes éclampsiques.

Cependant, l'augmentation initiale du taux de sulfate de déhydroépiandrostérone (proportionnel à la masse placentaire) chez les futures éclampsiques ne se maintient pas lors des semaines précédant l'éclampsie. De plus,

contrairement à une idée répandue, on a prouvé récemment que le poids du placenta de femmes éclamptiques n'est pas plus faible que celui du placenta normal.

Dans les maladies autoimmunes, le lieu de l'atteinte dépend de la spécificité de l'anticorps vis-à-vis de l'antigène contre lequel il réagit. De plus, un anticorps fixant le complément engendre des lésions nécrosantes sévères alors qu'un anticorps ne fixant pas le complément produit une réaction inflammatoire subaiguë. Ainsi, un complexe immun anticorps-antigènes placentaires se trouvera dans les lésions placentaires, mais aussi de façon diffuse, en particulier au niveau du filtre physiologique qu'est le glomérule du rein.

Chez l'animal, une injection d'anticorps antiplacentaires induit des lésions placentaires qui peuvent conduire à l'avortement ou à un syndrome pseudo-éclamptique avec protéinurie et hypertension.

On a décrit un anticorps circulant anti-polysaccharide placentaire et une globuline maternelle spécifique antisyncytiotrophoblaste, rendue fluorescente, dans le sérum des accouchées. Cet anticorps spécifique apparaît à des titres plus élevés et plus tôt en fin de grossesse chez les patientes prééclamptiques par rapport aux patientes normales.

Par ailleurs, deux autres antigènes placentaires présents dans le tissu conjonctif placentaire des femmes prééclamptiques ne sont pas retrouvés dans les placentas normaux.

À notre connaissance, la maladie toxémique n'a pu être produite ni chez l'animal, ni chez l'homme par un transfert passif d'anticorps anti-placentaires de femmes prééclamptiques.

Anticorps, réaction croisée et toxémie

La mise en évidence de la nature et de la distribution d'antigènes partagés apparemment par le placenta et par le rein a fait l'objet de nombreuses études utilisant soit des homogénéisats frais, soit des fractions définissables. La spécificité de l'anticorps produit a été testée de multiples façons.

Les résultats sont les suivants :

- Des anticorps antiplacentaires et anti-membrane basale des glomérules rénaux localisés *in vitro* sont apparus de façon identique sur la membrane basale du glomérule, le tubule, la capsule, les capillaires intertubulaires, et dans certains sites extracellulaires comme la média et l'adventice des artères.
- Des échantillons d'antisérum exposés à la fois sur les tissus placentaires et sur la membrane basale du trophoblaste se fixent de façon identique.
- Des antigènes solubles sont mis en évidence par immunodiffusion et dans quelques cas, immunohistologiquement.
- Des antigènes communs sont découverts dans les fractions microsomiales et mitochondriales du trophoblaste et de l'épithélium du tube proximal du rein.
- Un groupe d'anticorps isolés par immunodiffusion montre que le rein et le placenta ont plusieurs antigènes communs.

L'expérimentation animale a montré que des anticorps de lapin anti-glycoprotéine chorionique de rat et d'homme injectés à une rate durant le troisième trimestre de grossesse entraîne une protéinurie avec présence d'immunoglobuline anti-glycoprotéine et d'un fragment C₃ autologue dans les parois capillaires du rein et d'une immunoglobuline IgG autologue dans le glomérule. La grossesse s'est poursuivie normalement par ailleurs. Il semble donc qu'au moins un des antigènes communs au rein et au placenta soit une glycoprotéine de la membrane basale trophoblastique.

Des multiples caractéristiques du rein des femmes toxémiques ont fait chercher des réactions croisées entre les antigènes placentaires et les nombreux antigènes impliqués dans la glomérulonéphrite à médiation immunologique chez l'homme, ainsi que dans le lupus érythémateux disséminé. La découverte d'immunocomplexes et de complément dans le rein toxémique est difficile, mais Petrucco a pu les objectiver à partir de biopsies rénales soumises à des anti IgG, IgA, IgM, IgE, complément, albumine, fibrine et fibrinogène fluorescents. Il a trouvé une corrélation entre la sévérité de l'atteinte histologique, la densité du dépôt d'immunoglobuline et la gravité de la toxémie. Dans les cas graves, des dépôts assez denses d'IgM et moins denses d'IgG ainsi que de la fibrine et du fibrinogène se trouvent dans les boucles capillaires et dans le tissu mésangial, où par ailleurs, le dépôt de complément est faible alors qu'il est dense sur les parois des artéoles afférentes et efférentes. Les dépôts de matériels immunofluorescents disparaissent dans les 3 mois qui suivent l'accouchement. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour affirmer la spécificité de ces dépôts dans la genèse des lésions glomérulaires du rein des toxémiques.

Des réactions de rejet du greffon dues à l'incompatibilité foeto-maternelle peuvent expliquer le dépôt de fibrine, l'hypoxie des tissus maternels et la coagulation intravasculaire disséminée. Mais ces réactions de rejet sont rares relativement au nombre des grossesses allogéniques. Certains auteurs ont même expliqué ces troubles par la vasoconstriction de la microcirculation plutôt que par des processus immunologiques. Cependant, les rejets aigus de greffons rénaux chez des hôtes présensibilisés montrent des lésions vasculaires avec dépôts d'IgG et de C₃ semblables à celles du placenta et du rein toxémiques chez le rat comme chez l'homme ; on retrouve dans les greffons rénaux rejetés, une séquestration d'immunoglobulines et une coagulation intravasculaire. De plus, l'éclampsie peut survenir chez des femmes enceintes qui ont reçu une greffe rénale. Malgré la présence d'anticorps anti-placentaires néphrotoxiques, le rein greffé est paradoxalement très bien supporté. Ainsi, dans certains cas, la thérapeutique immunosuppressive peut être ralentie ou arrêtée durant la grossesse.

La toxémie, maladie des primigestes

Des causes métaboliques comme le jeûne, la sous-alimentation, les carences vitaminées peuvent engendrer chez les rongeurs des lésions comparables à la prééclampsie.

L'immunodépression en partie due à ces carences, associée à une grande masse placentaire histoincompatible, porteuse de ses antigènes d'organes, peut expliquer la toxémie des primigestes. Le fait que toutes les primigestes ne soient pas toxémiques suppose qu'elles ne réagissent pas toutes aux antigènes placentaires ou bien que les femmes atteintes ont des antigènes placentaires prédisposant à la maladie. Ainsi, l'équilibre immunologique serait rompu et le placenta et le rein seraient attaqués par les lymphocytes ou les anticorps spécifiques entraînant le syndrome toxémique.

Lors d'une seconde grossesse, le processus ne pourrait se produire en raison d'anticorps bloquants du sérum fabriqués lors de la première grossesse.

Considérations immunothérapeutiques sur la toxémie

La découverte d'une cause immunologique à la toxémie pourrait permettre la mise au point d'un traitement étiologique. Ainsi, le fait que les femmes devenant enceintes lors de la défloraison fassent plus souvent une toxémie que les femmes ayant eu de nombreux rapports avant leur grossesse, a fait évoquer la possibilité d'une induction active de tolérance spécifique aux antigènes paternels. De même, la fréquence des toxémies chez les primigestes par rapport aux femmes ayant déjà avorté, a conduit à l'idée d'une induction de tolérance aux antigènes placentaires.

La possibilité d'une immunisation passive par le recours aux facteurs bloquants qui protègent la mère vis-à-vis des antigènes foeto-placentaires, de même, la perfusion d'anti-anticorps IgG ou IgM détruisant les anticorps anti-placentaires déjà formés offrirait une ressource thérapeutique. Enfin, l'utilisation de drogues immunosuppressives est difficile étant donné le risque tératogène et l'incertitude de leur efficacité dans la toxémie.

Ainsi, les caractéristiques et les causes de la toxémie ne sont que partiellement expliquées par l'immunologie dont les progrès sont pleins d'espoir pour permettre de mieux connaître cette maladie ainsi que d'autres états pathologiques de la grossesse.

Les cancers maternels et le fœtus

Le pourcentage de survenue des cancers au cours de l'âge moyen de la grossesse est de 0,06 pour cent.

La grossesse ne modifie pas le taux de survie à 5 ans des femmes atteintes de leucémie, maladie de Hodgkin et même de cancer du sein contrairement à une idée répandue.

Par contre, les femmes ayant subi une greffe rénale et qui sont sous immunosuppression ont, à âge égal, un risque cancérogène multiplié par cent.

Les métastases foeto-placentaires d'un cancer maternel sont rares dans les leucémies, maladies de Hodgkin et cancers du sein et inconnues dans le cancer du col. Ceci est surprenant notamment pour les cancers hématologiques où les cellules circulent ; dans le

cas, le taux de transmission au fœtus est de 2 sur 400 fœtus.

L'extension du cancer au placenta est rare (31 cas relevés dans la littérature). Les métastases de mélanomes représentent 8% des tumeurs ; viennent ensuite les cancers hématologiques. Dans 26 cas, les cellules tumorales sont retrouvées dans les espaces intervillositaires, et dans 6 cas, ont retrouvé un envahissement des villosités.

On n'a pas pu retrouver, expérimentalement, aucun passage de la barrière placentaire par les cellules tumorales dans le sens mère-fœtus, ni dans le sens fœtus-mère (dans les rares cas de cancers congénitaux décrits).

Cependant, certaines cellules malignes passent dans la circulation fœtale et sont habituellement séquestrées dans le foie.

Les causes de ces métastases sont mal connues et les hypothèses sont variées : prédisposition génétique, cancer de cause virale où le virus est transmis lors de la conception ou pendant la gestation, transplantation de cellules étrangères après acquisition d'une tolérance antigénique.

Les cas de métastases foeto-placentaires de mélanomes avec guérison fœtale spontanée semblent correspondre à des rejets d'homogreffe.

Choriocarcinome

L'importance de l'étude immunologique du choriocarcinome repose sur deux anomalies apparentes. D'une part, comme la plupart des cancers, le choriocarcinome possède des antigènes spécifiques différents des antigènes des tissus de l'hôte, sans que cet hôte ne rejette apparemment ces cellules étrangères.

D'autre part, le tissu trophoblastique malin comporte pour moitié le matériel génétique du père qui, bien qu'étranger à la mère, n'est pas rejeté. Avant d'affirmer sans preuves suffisantes l'absence de réponse immunitaire de la mère contre le trophoblaste malin, il faut insister sur le fait que la guérison complète peut être obtenue par la seule chimiothérapie et que l'on a observé des régressions complètes spontanées suggérant la participation immunitaire active de l'hôte.

L'étude des antigènes du choriocarcinome montre que la mise en évidence des antigènes HL-A n'est rapportée que dans un cas et qu'aucune mention n'est faite des antigènes du système ABO. Des antigènes spécifiques d'organe ont été retrouvés dans le tissu placentaire normal. Les hormones gonadotrophine chorionique et somatomammotrophine chorionique ont des antigènes spécifiques d'espèces partagées avec les hormones hypophysaires analogues. Les antigènes tumoraux induits par les virus et les carcinogènes ont été soigneusement étudiés ; le choriocarcinome contient un tel antigène absent dans les tissus placentaires normaux objectivé par immunoelectrophorèse, immunodiffusion, cytotoxicité d'un antisérum ; et culture in vitro de cellules choriocarcinomateuses.

Bien que le choriocarcinome ne survienne que dans l'espèce humaine, un modèle expérimental a pu être mis au point. Un choriocarcinome humain est transplanté dans la poche jugale du hamster, site immunologiquement privilégié ; sa croissance débute après

une période de latence et atteint 50 à 150 fois le volume initial. Après dix jours de croissance rapide, elle est infiltrée par les cellules mononucléaires de l'hôte et se nécrose à cause d'un envahissement franchissant les limites de la poche jugale, ce qui entraîne une réaction immunitaire de rejet.

On a comparé par différents tests (taille, aspect histologique, dosage d'HCG) l'effet du méthotrexate sur les individus de deux groupes ; l'un traité par sérum antilymphocyte (SAL), l'autre non traité par le SAL. Le plus mauvais résultat a été obtenu dans le groupe traité par le SAL, laissant supposer que la participation immunitaire de l'hôte est nécessaire au traitement de la tumeur. Cependant, cette conclusion doit être prudente car on connaît certains choriocarcinomes du testicule ou de la grossesse qui sont résistants au traitement chez le malade alors qu'ils sont sensibles chez le hamster. On a montré, de même, qu'une intense réaction mononucléaire chez le patient est proportionnelle au succès de la chimiothérapie.

De plus, on a montré statistiquement que la fréquence du choriocarcinome est d'autant plus grande que les partenaires ont des antigènes d'histocompatibilité HL-A plus semblables. Cette relation génétique n'est cependant pas constante.

Par ailleurs, la population esquimaude des U.S.A. présente plus souvent de choriocarcinomes que les Caucasiens américains. On a montré que la fréquence de la fraction HLA9 ou l'absence de la fraction HLA1. Le système ABO joue un plus grand rôle dans le développement du choriocarcinome que le système HL-A. Les patients atteints de choriocarcinomes sont plus souvent A, B ou AB et leur mari est plus souvent O. Il semble que cette association ou cette prédisposition génétique soient peu connues.

Comme l'incompatibilité ABO protège de la sensibilisation anti-Rhésus, on a postulé qu'une incompatibilité ABO et HLA pouvait tendre à éliminer l'association de ces antigènes avec le choriocarcinome. Cependant, on a montré que ces deux systèmes sont indépendants l'un de l'autre dans leur influence sur le choriocarcinome.

Plusieurs essais d'immunisation active contre les antigènes du mari (greffe de peau, transfusion de leucocytes du mari) associés au traitement classique ont été pratiqués mais sont difficiles à interpréter.

On a décrit 6 cas de métastases fœtales de choriocarcinomes survenus chez les mères et révélés entre un et six mois de vie et conduisant rapidement à la mort. La surveillance immunitaire est utilisée pour apprécier la destruction continue des cellules anormales par une réaction immunitaire de rejet. Cette réaction ne s'effectue pas si le nombre de cellules anormales est très faible et elle est dépassée si le nombre de cellules anormales est excessif. Ainsi, la chimiothérapie doit être utilisée pour permettre à la réaction de rejet de s'exercer. L'immunothérapie ne peut être envisagée que comme traitement complémentaire de la prévention des récurrences ou des métastases.

On peut aussi espérer d'un puissant antisérum hétérologue dirigé contre les antigènes tumoraux soit un traitement ultime du

choriocarcinome à condition qu'il soit sans risque. Il pourrait aussi rendre plus efficace l'action cytotoxique des lymphocytes antichoriocarcinome. Néanmoins, le traitement chimiothérapeutique reste avec les réactions immunitaires de l'hôte, l'association efficace le plus souvent suffisante pour amener la guérison.

Summary

The author makes a review of the immunological factors which interact in gametes production, fertilization and implantation, development of the normal embryo and of other pathological conditions seen in the pregnancy.

The author also revises the immunogenetic implications of toxemia of pregnancy and presents some immunotherapeutic considerations. The author describes the maternal cancers and their transmission to the foetus and finally reviews the choriocarcinoma and the immunological reaction of the mother.

Bibliographie

1. Moore F.D. : The Give and Take of Tissue Transplantation. New York, Simon and Schuster, 1972 ; 39.
2. Billingham R.E. : The Transplantation Biology of Mammalian Gestation. Am. J. Obstet. Gynecol., 1971 ; 111:469.
3. Intrauterine Infections (Birth Defects Original Article Series Vol. 4, No. 7). D. Bergsma (ed.), New York, The National Foundation, 1968.
4. Silverstein A.M. : Immunologic maturation in the foetus : Modulation of the Pathogenesis of Congenital Infectious Diseases. Ciba Symposium On Ontogeny of Acquired Immunity. New York, American Elsevier Publishing Co., 1972 ; 17.
5. Billingham R.E. : The Transplantation Biology of Mammalian Gestation. Am. J. Obstet. Gynecol., 1971 ; 111:469.
6. Gall S.A. : The Maternal Immune System During Human Gestation. Perinat. Seminars. (sous presse).
7. Sever J.L. : Effects of Infections on Pregnancy Risk. Clin. Obstet. Gynecol., 1973 ; 16:225.
8. Rebello R., Green F.H.Y., Fox H. : A study of the secretory immune system of the female genital tract. Brit. J. Obstet. Gynaecol., 1975 ; 82:812.
9. Solisch G.I., Gershowitz H., Behrman S.J. : Occurrence of titer of isohemagglutinins in secretions of the human uterine cervix. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961 ; 108:645.
10. Ahrons S. : Leukocyte Antibodies. Occurrence in primigravidae. Tissue Antigens, 1971 ; 1:178.
11. Evans T.J., McCollum J.P.K., Valdimarsson H. : Congenital Cytomegalovirus infection after maternal renal transplantation. Lancet, 1975 ; 1:1359.
12. Saarikoski S., Sepalla M. : Immunosuppression during pregnancy : transmission of Azathioprine and its Metabolites from the mother to the fetus. Am. J. Obstet. Gynecol., 1973 ; 115:1100.
13. Fuich S.C., Castro O., Cooper M. et coll. : Immunosuppressive Therapy of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Am. J. Med., 1974 ; 56:4.
14. Humphries J.L. : Occurrence of Hypertensive Toxemia of Pregnancy in Mother-Daughter Pairs. Johns Hopkins Hosp. Bull., 1960 ; 107:271.
15. Air I., Bentall H.H. : A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. Brit. Med. J., 1953 ; 1:799.
16. Roberts J.A.F. : Some associations between blood groups and disease. Brit. Med. Bull., 1974 ; 14:129.

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 neurodéresseurs 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 de 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 diazepam) et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse, risque de causer des malformations congénitales. Le triazolam étant un dérivé de la benzo-

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

diazépine, 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.

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

Avertir le patient de ne pas s'engager dans des activités exigeant une parfaite acuité mentale comme l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule, 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 lévarténol. 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 hyper-sédation 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.

Motrin®

(ibuprofène) comprimés

Renseignements thérapeutiques

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

Chez l'homme, après une seule dose de 200 mg, on a noté des concentrations sériques efficaces en 45 minutes. Le médicament était encore présent six heures plus tard, mais à des niveaux à peine décelables. Les concentrations de pointe ont été notées environ une heure après l'ingestion et elles étaient plus faibles lorsque le médicament fut pris avec de la nourriture.

L'ibuprofène est rapidement métabolisé, et son élimination se fait dans l'urine. L'excrétion est virtuellement complète 24 heures après la dernière dose. La demi-vie sérique de l'ibuprofène est de 1.8 à 2 heures. On n'a pu déceler ni accumulation du médicament ni induction enzymatique.

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

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

Indications et usage clinique: Motrin (ibuprofène) est indiqué pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et l'ostéo-arthrite. Il est aussi indiqué pour soulager la douleur légère à modérée accompagnée d'inflammation, dans les états tels que le trauma musculo-squelettique et la douleur consécutive à l'extraction dentaire. Motrin est également indiqué pour soulager la douleur associée à la dysménorrhée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

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

UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE
SNC

7811 MARQUE DÉPOSÉE HALCION CF 1037 ZC

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

PAAB
CCPP

MEMBRE
ACIM

Xanax[®] comprimés (alprazolam)

Réactions défavorables: Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez des malades traités au Motrin (ibuprofène):

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

Tractus digestif: Les réactions défavorables les plus fréquentes avec Motrin concernent le tractus digestif.

Fréquence de 3 à 9%: nausées, douleur épigastrique, pyrosis
1 à 3%: diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, réplétion des voies gastro-intestinales (ballonnement, flatulence)
moins de 1%: ulcère gastrique ou duodénal avec saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictere, anomalie de la fonction hépatique (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline)

Système nerveux central:

Fréquence de 3 à 9%: vertige
1 à 3%: céphalée, nervosité
moins de 1%: dépression, insomnie
Rapport de causalité inconnu: parasthésie, hallucinations, anomalies optiques

Peau:

Fréquence de 3 à 9%: éruption cutanée (y compris le type maculopapuleux)
1 à 3%: prurit
moins de 1%: éruption vésiculo-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe
Rapport de causalité inconnu: alopecie, syndrome de Stevens-Johnson

Vue et ouïe:

Fréquence de 1 à 3%: tinnitus
moins de 1%: amblyopie (vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome, changement de la vision colorée). Tout trouble visuel durant un traitement au Motrin nécessite un examen ophtalmologique (voir PRÉCAUTIONS)

Rapport de causalité inconnu: conjonctivite, diplopie, névrite optique

Métabolisme:

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

Sang:

Fréquence de moins de 1%: leucopénie et baisse du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite
Rapport de causalité inconnu: anémie hémolytique, thrombocytopenie, granulocytopenie, épisodes de saignement (purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie)

Appareil circulatoire:

Fréquence de moins de 1%: insuffisance cardiaque chez les malades avec fonction cardiaque marginale, pression sanguine élevée
Rapport de causalité inconnu: arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations)

Allergies:

Fréquence de moins de 1%: anaphylaxie (voir CONTRE-INDICATIONS)
Rapport de causalité inconnu: fièvre, maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux

Système endocrinien:

Rapport de causalité inconnu: gynécomastie, réaction hypoglycémique

Reins:

Rapport de causalité inconnu: diminution de la clairance de créatinine, polyurie, urémie

Symptômes et traitement du surdosage: Un enfant de 19 mois pesant 12 kg et ayant avalé 2800 à 4000 mg de Motrin (ibuprofène) a présenté de l'apnée et de la cyanose, et n'a réagi qu'à des stimulations douloureuses. Oxygène et liquides par voie parentérale lui ont été administrés; après 12 heures il semblait complètement remis. Deux autres enfants (de 10 kg chacun) ont avalé chacun 1200 mg de Motrin sans manifester d'intoxication aiguë et sans conséquences ultérieures fâcheuses. Un homme de 19 ans ayant pris 8000 mg de Motrin a éprouvé du vertige, et on a observé du nystagmus. Il s'est remis sans séquelles après hydratation parentérale et trois jours de repos au lit.
En cas de surdosage aigü, vider l'estomac par vomissement ou lavage. On retrouve toutefois peu de médicament si le délai depuis la prise a dépassé une heure. Le médicament étant acide et son excrétion se faisant dans l'urine, il est théoriquement recommandé d'administrer un alcali et de provoquer une diurèse.

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

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

Douleur légère à modérée accompagnée d'inflammation et de dysménorrhée: 400 mg à intervalles de 4 à 6 heures, selon le besoin. La posologie totale ne doit pas dépasser 2400 mg/jour.

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

Présentation: Comprimés dragifiés de 200 mg (jaune), 300 mg (blanc), 400 mg (orange), et comprimés laqués de 600 mg (pêche) en flacons de 100 et de 1.000.

Monographie envoyée sur demande. CF 1542.1C

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, i.e.d., l'équilibre dynamique est atteint en 7 jours ou moins. L'urine est la principale voie d'excrétion du produit et de ses métabolites. Alprazolam se dégrade principalement par oxydation, entraînant la formation des métabolites primaires: alpha-hydroxyalprazolam et un dérivé benzophénone. 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 chloridazépoxide, diazepam, 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 eux de moins de 18 ans.

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale ou hépatique: En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, commencer le traitement avec des doses très faibles, et augmenter la posologie en tenant compte de la capacité

résiduelle de l'organe impliqué. Une étroite surveillance et des contrôles périodiques de laboratoire sont nécessaires.

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

Epilepsie: Les benzodiazépines pouvant aggraver les crises comitiales, il convient de faire preuve de prudence chez les épileptiques et de devoir ajuster la posologie des anticonvulsifs; 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, anti-dépresseurs tricycliques et anticonvulsifs.

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.

Géno-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 lévartérol.

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

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

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

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

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

Monographie envoyée sur demande. CF 1756.2B

7910 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN

Upjohn

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

MEMBRE
ACIM

MEMBRE
PAAB
CCPP

UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE
SNC

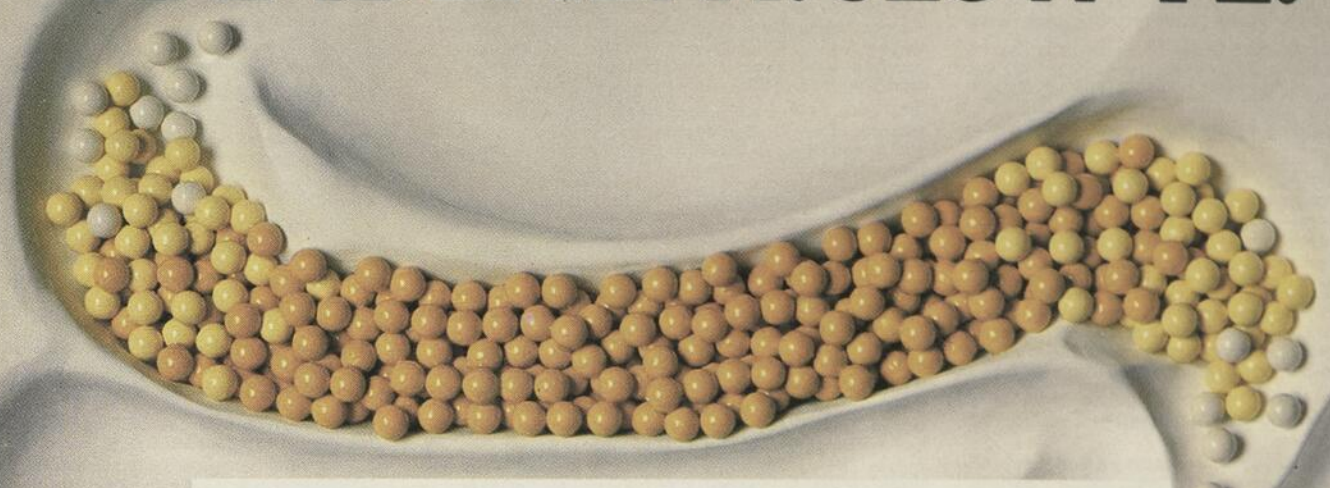
MARQUE DÉPOSÉE: XANAX
824 CF 1757.2

MEMBRE
ACIM

MEMBRE
PAAB
CCPP

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

POUR QUE LE FER DE PRÉDILECTION PARVIENNE LÀ OÙ IL FAUT, RAPIDEMENT: SLOW-FE.



La carence en fer est une déficience nutritionnelle particulièrement fréquente dans tous les secteurs de la population. C'est toutefois chez la femme qu'elle se manifeste le plus souvent.

Les suppléments de fer sont par ailleurs source de problèmes. En effet, la plupart de ces préparations se dissolvent dans l'estomac et le fer libéré à ce niveau peut occasionner une multitude de réactions indésirables, telles que: malaises gastro-intestinaux, nausées, constipation, diarrhée et crampes. La moitié des patients qui prennent des suppléments de fer à administration orale peuvent présenter ces réactions.

Ce n'est toutefois pas le cas avec Slow-Fe:

- Réactions gastro-intestinales pénibles peu fréquentes.
- Un seul comprimé par jour – posologie facile à retenir.
- Prise à n'importe quel moment de la journée: avant, pendant ou après les repas.
- Comprimés de petite taille, faciles à avaler.
- Traitement de coût modéré: moins de 15¢ par jour.

Slow-Fe est un supplément de sulfate ferreux à "libération de précision." Grâce à son mécanisme d'action particulier, Slow-Fe libère ce fer de prédilection là où il faut – à savoir qu'il ne commence à se dégager de la matrice de cire contenue dans le comprimé qu'à l'arrivée de celui-ci dans le duodénum. La libération du fer se poursuit dans l'intestin grêle et son absorption est complète en l'espace d'environ 2½ heures après l'ingestion. Il en résulte que les effets secondaires sont minimisés et, de ce fait, Slow-Fe est un supplément de fer plus facile à prendre pour les patients de tout âge.

**POUR QUE LE FER DE PRÉDILECTION
PARVIENNE LÀ OÙ IL FAUT,
RAPIDEMENT, PRESCRIVEZ**

Slow-Fe®

C I B A

Mississauga, Ontario L5N 2W5

Renseignements thérapeutiques page 171



DIN 222069
30 tablettes
30 comprimés

For the prevention and
treatment of iron deficiency.
Pour la prévention
et le traitement de la
carence de fer.

Slow-Fe®
slow-release ferrous
sulfate tablets
comprimés de
sulfate ferreux
à libération lente

A. A.
Résumé
Après
suisse
métho
et le
Ton
FA
CC
C-2

La contraception durant le post-partum et le post-abortum

A. Albert Yuzpe⁽¹⁾

Résumé

Après quelques considérations d'ordre physiologique sur la grossesse et la lactation, l'auteur passe en revue les différentes méthodes contraceptives et leur application dans le post-partum et le post-abortum.

Avant le développement des méthodes contraceptives modernes, une grande partie de la vie reproductive d'une femme se passait soit en état de grossesse, soit en période d'allaitement. En dehors de la prolongation de la période d'allaitement (en elle-même moins qu'idéale en tant que méthode contraceptive), peu de moyens étaient disponibles à la femme qui voulait éviter une autre grossesse. Diverses préparations d'herbes prises oralement, des douches, souvent nuisibles au système reproducteur, ainsi que des méthodes contraceptives primitives étaient les seuls moyens disponibles aux femmes qui essayaient de pratiquer la planification familiale.

Les méthodes contraceptives actuelles, bien que loin d'être idéales à tous points de vue, i.e., efficacité, sûreté, applicabilité générale, auto-administration et applicabilité à travers le monde, permettent maintenant à la femme ou au couple de pratiquer une planification familiale efficace, que ce soit pour espacer, limiter ou retarder les naissances.

Le but de cet article est d'évaluer les plus récents développements sur le sujet, en rapport avec la contraception post-partum et post-abortum. Le futur immédiat est peu prometteur quant au développement d'une méthode contraceptive nouvelle ou révolutionnaire. J'essaierai donc d'évaluer les mérites relatifs des méthodes contraceptives actuelles, en rapport avec la période qui suit la grossesse.

Considérations générales

À part les changements physiologiques et endocriniens de la grossesse, lesquels affectent à peu près tous les systèmes organiques, les facteurs psychologiques et émotifs jouent aussi un rôle plus ou moins important. La méthode contraceptive choisie, durant la période du puerperium, peut être affectée parfois, de façon adverse, par des circonstances fâcheuses associées à la grossesse et à l'accouchement. Lorsque de telles circonstances négatives surviennent, il est essentiel que le médecin ou le conseiller en planification familiale en soit conscient et qu'il fasse son possible pour s'assurer que le choix du couple, en ce qui concerne une méthode contraceptive subséquente, soit basé sur une décision rationnelle plutôt qu'émotive.

Considérations physiologiques

Tel que mentionné, l'allaitement post-partum a été reconnu durant des siècles comme pouvant produire un état d'infertilité relative. Aujourd'hui, environ deux tiers des femmes allaitent leur enfant durant au moins trois mois. Vu le rôle actuel de la femme sur le marché du travail, cette période est nécessairement raccourcie. Toutefois, dans les pays sous-développés ou en voie de développement, le nombre de femmes qui allaitent leurs enfants est de près de 100%, pour des périodes d'allaitement se prolongeant jusqu'à deux ans ou plus.

La période de lactation est associée à une baisse relative d'oestrogènes, à cause d'une période inactive de l'ovaire, à une élévation des niveaux sériques de prolactine et à la suppression de la poussée HL. Chez beaucoup de femmes, ceci entraîne un certain

1) M.D., B. Sc., M. Sc., F.R.C.S. (c), F.A.C.O.G., obstétrique et gynécologie-infertilité, University Hospital, London (Ontario). Président de la Société canadienne de fertilité.

Article reçu le : 19.9.83
Avis du comité de lecture le : 24.11.83
Acceptation définitive le : 11.01.84

degré d'atrophie de la muqueuse vaginale. Les rapports sexuels peuvent être déplaisants, lorsque la femme se plaint d'un "vagin sec" ou de sensation de brûlure au début, durant et après les rapports.

La confiance en cet état physiologique d'hypo-activité ovarienne, pour des fins contraceptives, occasionne cependant des grossesses imprévues, et le taux de ces grossesses augmente avec le temps. (fig. 1)

La prolactine étant sécrétée à la suite du réflexe de succion, un allaitement fréquent provoque des niveaux sériques de prolactine plus constants et, de façon secondaire, la suppression HL. À mesure que la fréquence de l'allaitement diminue, le contraire se produit et les niveaux HL commencent à augmenter avec une réapparition éventuelle du pic HL, des niveaux élevés d'oestrogène et de l'ovulation.

Chez les femmes qui n'allaitent pas, le retour aux règles varie beaucoup. Cependant, en général, les premières règles précèdent la première ovulation. Ceci permet, dans beaucoup de cas, l'emploi de "l'apparition des premières règles post-partum" comme point de départ, pour commencer la contraception stéroïdienne quotidienne. La longueur de temps habituelle avant le retour aux règles et à l'ovulation est illustrée dans la figure 2, pour la femme en période post-partum et pour la femme en période post-abortum. Il est essentiel de noter que la patiente après un avortement surtout durant le premier trimestre, a bien plus de chances d'ovuler avant ses premières règles, comparativement à celle qui est en période post-partum. Le moment de commencer la contraception est, par conséquent, un facteur important à considérer. En général, la femme, après un avortement au premier trimestre, peut adopter immédiatement une méthode contraceptive (jours 1-3), après l'interruption spontanée ou provoquée de la grossesse. Ceci est généralement très simple, étant donné que la femme va être conseillée et que la médication ou le dispositif lui sera fourni après l'évacuation de l'utérus. Par contre, choisir le moment le plus approprié pour commencer une méthode contraceptive et pour conseiller la femme en période post-partum est plus difficile. Les conseils sur la contraception pourraient être donnés immédiatement après l'accouchement, alors que la femme se trouve encore sur les lieux, ou même durant la période

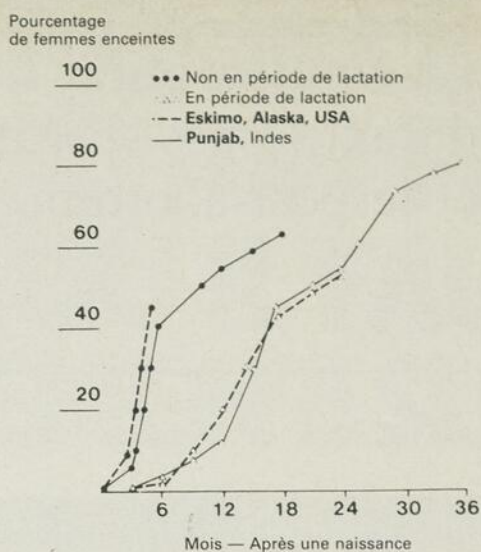


Figure 1- Pourcentages cumulatifs de femmes en période de lactation ou non, qui deviennent enceintes (en mois) après une naissance. Tiré de : Postpartum and Postabortal Contraception. A Synapse Publication, 1310 Benedum-Trees Bldg., Pittsburgh, Pennsylvania, 15222.

Lactation et contraception

Considérant les différents choix disponibles à la femme durant la période post-partum, le principal facteur à considérer est de savoir si elle a décidé d'allaiter son enfant. Tel que mentionné précédemment, l'allaitement en lui-même fournit une certaine protection contraceptive dont l'efficacité diminue avec le temps (fig. 1). Le retour à l'ovulation (régulière ou sporadique) peut se produire, même en cas d'aménorrhée persistante et, de ce fait, une protection contraceptive additionnelle est non seulement souhaitable mais nécessaire. La lactation seule est inadéquate en tant que méthode contraceptive.

Agents chimiques

Ce groupe de méthodes comprend les spermicides disponibles

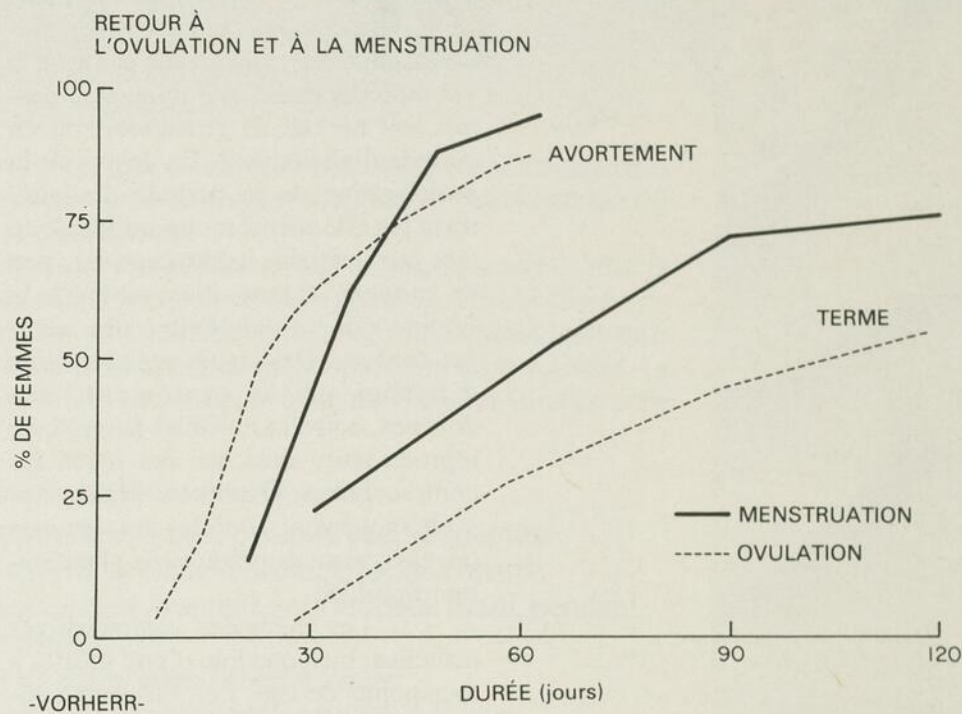


Figure 2- Retour à l'ovulation et à la menstruation au premier trimestre suivant un avortement et/ou une grossesse à terme. Tiré de : Dialogues in Oral Contraception. Vol. 1, no 3, avril 1976.

prénatale. Cependant, si une méthode auto-administrée est choisie, la patiente devrait être examinée subséquemment. L'idéal serait que cet examen soit effectué un ou deux jours après le début des règles : si ceci est impossible, il faudrait le faire de 4 à 6 semaines après l'accouchement.

sous forme de mousses, crèmes, ou gels. La valeur de telles préparations, durant la période post-partum, est qu'elles ne sont associées à aucun effet métabolique. Ainsi, la qualité et la quantité de la production de lait ne sont pas modifiées chez la femme durant la période de lactation. De plus, les symptômes hypoestrogéniques associés sont tout au moins améliorés, par exemple, la dyspareunie. L'auto-administration est un autre avantage.

Les taux d'efficacité avec l'emploi des spermicides varient considérablement ; la "compliance" de la patiente étant l'un des principaux facteurs qui influence ces taux. Toutefois, nous ne disposons pas de données en ce qui concerne les taux de grossesse, lorsque des spermicides sont employés chez la femme durant le post-partum durant la période de lactation.

Chez la patiente qui n'allait pas et chez la patiente après un avortement, ces agents sont modérément efficaces lorsqu'employés seuls, mais l'efficacité de la méthode est augmentée lorsqu'elle est associée à une autre méthode contraceptive non-stéroïdienne. Ces agents sont plus utiles chez la femme qui a avorté spontanément et qui désire redevenir enceinte le plus tôt possible ; l'emploi de ces agents permet le rétablissement des cycles ovulatoires, et évite ainsi la confusion quant à la date exacte de la dernière menstruation normale.

On devrait s'efforcer de décourager l'emploi de spermicides chez la femme qui n'est pas en période de lactation et qui désire éviter une grossesse.

Méthodes non-stéroïdiennes

Le condom, le diaphragme et, lorsque disponible, la calotte cervicale, sont également de bonnes méthodes de planification familiale, à condition que l'on puisse compter sur la "compliance".

Le condom lubrifié solutionne aussi bien que les spermicides le problème de la sécheresse vaginale. Les condoms lisses sont préférables lorsqu'un certain degré de dyspareunie persiste.

Les femmes qui ont employé un diaphragme avant leur grossesse nécessitent un examen de rappel, lorsque les changements physiologiques et mécaniques, au niveau du vagin, ont disparu. Pour cette méthode, le moment idéal est lors de la visite qui a lieu de 4 à 6 semaines post-partum, que la femme soit en période de lactation ou non.

L'auteur ne possède aucune expérience personnelle au sujet de l'emploi de la calotte cervicale, mais il semble que cette dernière possède des avantages et des limitations comparables à ceux du diaphragme.

Le dispositif contraceptif intra-utérin

Une seule motivation et en général une insertion facile, font du DIU une excellente méthode contraceptive pour les sujets après l'accouchement ou l'avortement.

Des essais sur l'insertion immédiate après l'accouchement furent évalués par l'Organisation mondiale de la santé mais furent abandonnés. Par conséquent, l'insertion du DIU chez la femme en période post-partum devrait être effectuée lorsque l'involution utérine est virtuellement complète, i.e., 4 à 6 semaines après l'accouchement. La cavité et l'orifice cervicaux restent généralement assez distendus, ce qui permet une insertion facile et sans douleur. Ceci est généralement vrai, même lorsqu'il s'agit d'une patiente qui a subi une césarienne. Le nombre de DIU renfermant du cuivre ne fait qu'augmenter avec des changements de forme et une plus grande teneur de cuivre, afin d'augmenter la durée de leur efficacité.

Une attention particulière doit être portée à la technique d'insertion, afin de réduire le risque de perforation utérine puisque l'utérus est plus mou à ce moment. Les techniques d'insertion par "retrait" plutôt que des techniques "par pression", l'examen pré-insertion et l'emploi d'un tenaculum, afin de redresser l'axe de l'utérus, aident aussi à assurer une insertion adéquate et à réduire le risque de perforation.

L'insertion immédiate d'un DIU au moment d'un avortement ou d'un curetage après un avortement spontané a été démontrée comme étant sûre et efficace ; aucune différence dans les taux de saignement, de douleur, d'infection et de perforation, n'a été démontrée après une insertion immédiate, comparativement au taux après une insertion différée.

Certaines études ont démontré une augmentation des taux de rejet, mais d'autres études n'ont pas confirmé ces observations. Le choix des patientes doit être sélectif, afin d'éliminer les sujets présentant plus de risques de développer une salpingite aiguë (partenaires sexuels multiples, antécédents de salpingite aiguë), surtout chez celles qui ont avorté, vu que ces patientes sont plus sujettes à présenter des facteurs prédisposants ou pré-existants, comparativement à la femme ayant mené une grossesse à terme.

Pour s'assurer que le DIU est inséré de façon adéquate, on devrait

examiner la patiente après les premières règles qui suivent l'insertion du DIU. Ceci amoindrit le risque d'une grossesse accidentelle due à une expulsion partielle ou même complète du dispositif.

Contraception stéroïdienne

Ce mode de contraception reste encore la méthode contraceptive la plus efficace qui soit disponible. Plusieurs questions peuvent être posées concernant l'emploi de tels agents.

1. Peut-on prescrire des contraceptifs oraux à la femme en période de lactation ?
2. Quel est le rôle de la pilule renfermant un progestatif seul ?
3. Quand devrait-on commencer la contraception orale dans ces groupes ?
4. Les patientes durant le post-partum et le post-abortum présentent-elles un plus grand risque si elles emploient des contraceptifs oraux ?
5. Quel contraceptif oral devrait être choisi pour commencer le traitement contraceptif oral ?

1. Les contraceptifs oraux et la femme en période de lactation. L'administration de contraceptifs oraux à la femme en période de lactation a été un sujet d'inquiétude pour deux raisons : a) l'effet de l'oestrogène et du progestatif sur la production et la qualité du lait ; b) les effets de ces stéroïdes sur le nourrisson.

Étant donné qu'il existe, tel que mentionné précédemment, d'autres méthodes contraceptives disponibles à la femme en période de lactation, je crois qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser des contraceptifs oraux dans ce groupe de femmes. Après le sevrage, la contraception orale, si choisie, peut être adoptée.

2. La pilule renfermant un progestatif seul. Le seul avantage de ce type de contraceptif oral est qu'il ne renferme pas d'oestrogène. À cause de ceci, on a supposé que ce contraceptif oral ne contrecarre pas la sécrétion du lait, une fois cette production bien établie. Toutefois, il me semble qu'il peut y avoir une certaine transmission de stéroïdes au nourrisson et, pour cette raison, j'ai décidé d'éviter aussi l'emploi de ces agents. En outre, avec un saignement irrégulier et des tachetures, et un taux d'efficacité égal ou inférieur à celui du DIU, ce genre de contraceptif oral s'avère peu utile.

3. Début du traitement contraceptif oral chez la femme n'allaitant pas. En principe, la règle générale que nous appliquons chez la patiente après un avortement ou l'accouchement, qui choisit la contraception orale est celle-ci :

- I. après l'interruption d'une grossesse au premier trimestre : administrer les pilules en cycles de 21 jours, commençant le jour suivant l'interruption chirurgicale ou le curetage (s'il s'agit d'un avortement spontané). Ceci représente un avantage additionnel, celui de diminuer le saignement post-opératoire. On devrait toutefois prévenir les patientes de s'attendre à quelques saignements intercycles durant le premier cycle de traitement.
- II. après l'interruption d'une grossesse au second trimestre : administrer les pilules de façon cyclique, commençant le septième jour après l'avortement.
- III. après un accouchement à terme : la date des premières règles spontanées, après un accouchement, est difficile à combiner avec la première visite après l'accouchement durant laquelle on peut discuter et prescrire des contraceptifs oraux. Par conséquent, si cela est possible, l'orientation contraceptive devrait être menée durant la période pré-natale, ou après l'accouchement, pendant que la patiente se trouve encore à l'hôpital. La patiente peut en quittant l'hôpital avoir en main le médicament ou la prescription. Le traitement devrait commencer, soit le septième jour après l'accouchement, soit le cinquième jour des premières règles spontanées suivant l'accouchement.

4. Risques des contraceptifs oraux chez la femme après un accouchement ou un avortement. Il n'existe aucune évidence suggérant que les régimes contraceptifs oraux initiaux, décrits ci-dessus, exposent la patiente à un risque accru de complications, y compris les problèmes de coagulation. Ceci a été une inquiétude pour certains qui soutiennent que la pilule pourrait multiplier les risques d'hypercoagulabilité qui est un effet physiologique de la grossesse.

5. Choix de la pilule. Les contraceptifs oraux renfermant la plus faible dose oestrogénique et progestative devraient être choisis. Ainsi, il faudrait choisir la pilule renfermant 30 ug ou 35 ug d'oestrogène. La nécessité ou l'avantage de choisir des pilules à teneur oestrogénique plus élevée est contestable.

Stérilisation

Une fois qu'un couple a le nombre d'enfants souhaité, le plus judicieux serait de choisir une méthode contraceptive permanente. Une orientation adéquate concernant les implications de leur décision est essentielle. De toutes façons, ils doivent réaliser que la stérilisation est permanente et irréversible.

Les méthodes disponibles pour l'homme et la femme devraient aussi être discutées. Si la vasectomie est choisie, le couple doit comprendre qu'une période de trois mois doit s'écouler avant que la stérilité puisse être confirmée et, par conséquent, qu'une méthode contraceptive durant la période post-partum sera nécessaire. La vasectomie devrait être déconseillée avant la naissance du bébé, étant donné qu'il n'existe aucune garantie que l'enfant qui naîtra sera sain et normal.

La stérilisation après l'accouchement chez la femme est facilement effectuée, généralement par une intervention chirurgicale mineure sous-ombilicale, alors que l'utérus est encore un organe abdominal (2 à 4 jours post-partum). L'intervention peut être effectuée d'après plusieurs techniques d'occlusion (généralement ligature par la méthode Pomeroy). N'importe quelle sorte d'anesthésie peut être choisie, y compris l'anesthésie locale, partielle ou générale, et l'hospitalisation est en général de courte durée.

Pour plusieurs raisons, l'auteur préfère éviter la stérilisation durant la période post-partum immédiate. Premièrement, après 6 à 8 semaines, nous pouvons être plus certains que le nourrisson est en bonne santé. Deuxièmement, l'involution utérine et la régression vasculaire se sont produites, diminuant ainsi les risques de complications chirurgicales. La stérilisation peut alors être effectuée, de préférence par laparoscopie, après un certain temps, sans hospitalisation, avec un niveau élevé d'efficacité et des taux très faibles de morbidité post-opératoire et de complications. Cette intervention peut également être effectuée chez la femme qui allaite, sans risque accru ou effet négatif sur le bébé.

Conclusions

Toutes les méthodes contraceptives sont applicables après un accouchement ou un avortement, excepté les contraceptifs oraux chez la femme en période de lactation. Cette dernière

catégorie de patientes a des besoins contraceptifs durant la période d'allaitement. La stérilisation devrait être réservée à ce groupe de femmes qui ont le nombre d'enfants souhaité et qui sont préparées à accepter une stérilité permanente.

Summary

Some physiological considerations have been given to the frequency and lactation period. Then the different methods of contraception have been revised with specific application to the post-partum and post-abortum.

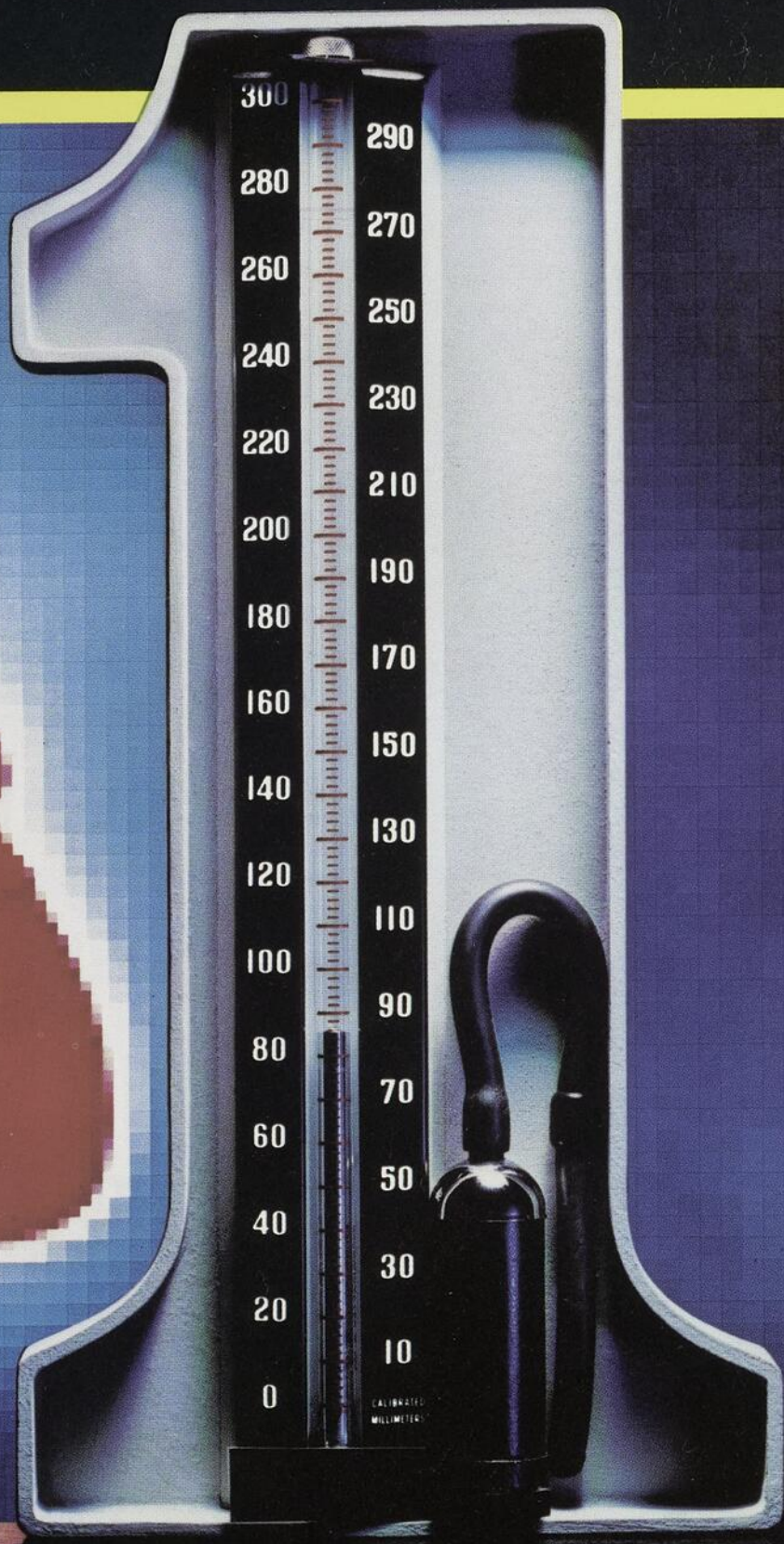
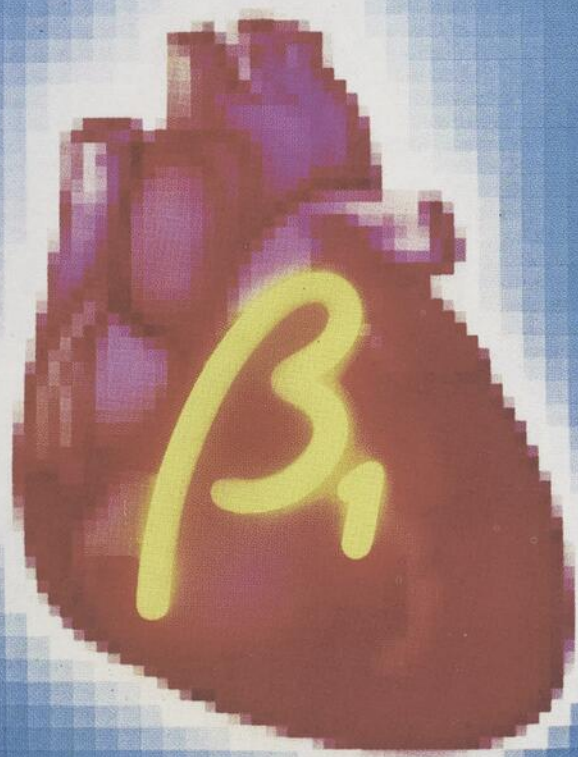
suite de la page 187

17. **Dienst A.** : Das eklampsiegift : Vorläufige Mitteilung. Zentralbl. F. Gynak., 1905 ; 29:353.
18. **Curzen P.** : (communication personnelle).
19. **Jenkins D.M., Good W., Good S.M.** : Serum Serumuroid and the maternopatalernal mixed leucocyte reaction following previous severe pre-eclampsia. J. Obstet. Gynaec. Brit., Cwllth., 1973 ; 80:19.
20. **Tenney B., Parker F.** : The placenta in toxemia of pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 1940 ; 39:1000.
21. **Dixon F.** : Mechanisms of immunologic injury in Good, R.A. and Fischer, D.W. (eds.) : Immunobiology, Stanford, Conn., Sinauer Assoc. Inc., 1971 ; 161.
22. **Margaretto W., McKay D.G.** : The Generalized Schwartzman Reaction in Pregnancy in Marcus, S.L. and Marcus, C.C. (eds.) : Advances in Obstetrics and Gynecology, Baltimore, Williams and Wilkins, 1968 ; 181.
23. **Porter K.A., Owen K., Mobsay J.F. et coll.** : Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplants. Brit. Med. J., 1963 ; 2:639.
24. **Law D.K., Dudrick S.J., Abdou N.I.** : The effect of dietary protein depletion on immunocompetence. Ann. Surg., 1973 ; 179:168.
25. **McFarlane H., Hamid J.** : Cell-mediated immune responses in malnutrition. Clin. Exp. Immunol., 1973 ; 13:153.
26. **Mollison P.L.** : Blood transfusion in clinical medicine, London, Blackwell scientific publications, ed. 5, 1972 ; 284.
27. **McGowan L.** : Cancer and pregnancy, Obstet. Gynecol. Survey, 1964 ; 19:285.
28. **White T.T.** : Prognosis of breast cancer for pregnancy and nursing women. Analysis of 1,413 cases. Surg. Gynecol. Obstet., 1955 ; 100:661.
29. **Bagshawe K.D.** : Choriocarcinoma. Baltimore, Williams and Wilkins, 1969 ; 286.
30. **Pierce G.B., Midgely A.R., Varney E.L.** : Therapy of Heterotransplanted Choriocarcinoma. Cancer Res., 1962 ; 22:563.

Maintenant
au formulaire
du Québec

TENORMIN[®]

que les patients prendront de bon gré



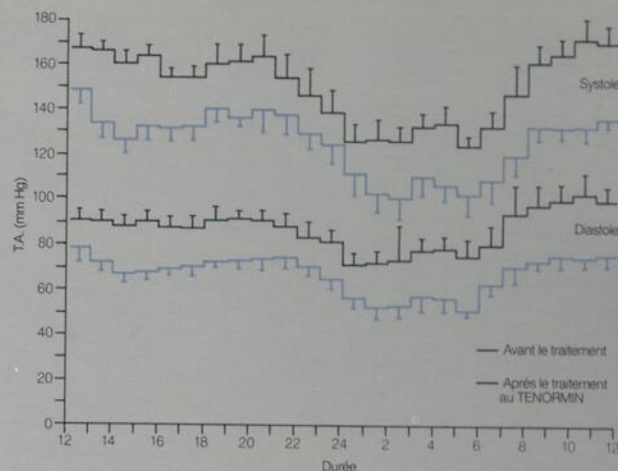
Bêta-bloquant cardiosélectif à raison d'un

La prise d'un seul comprimé de TENORMIN par jour maîtrise la T.A., dès le début du traitement.

TENORMIN est un médicament à action prolongée inhérente: cette efficacité qui dure pendant 24 heures consécutives ne dépend pas d'une préparation à libération lente.

Au cours d'une importante étude¹ chez des hypertendus en surveillance ambulatoire, on a observé une baisse considérable des tensions artérielles systoliques et diastoliques moyennes pendant les 24 heures consécutives à l'administration d'une dose unique de TENORMIN.

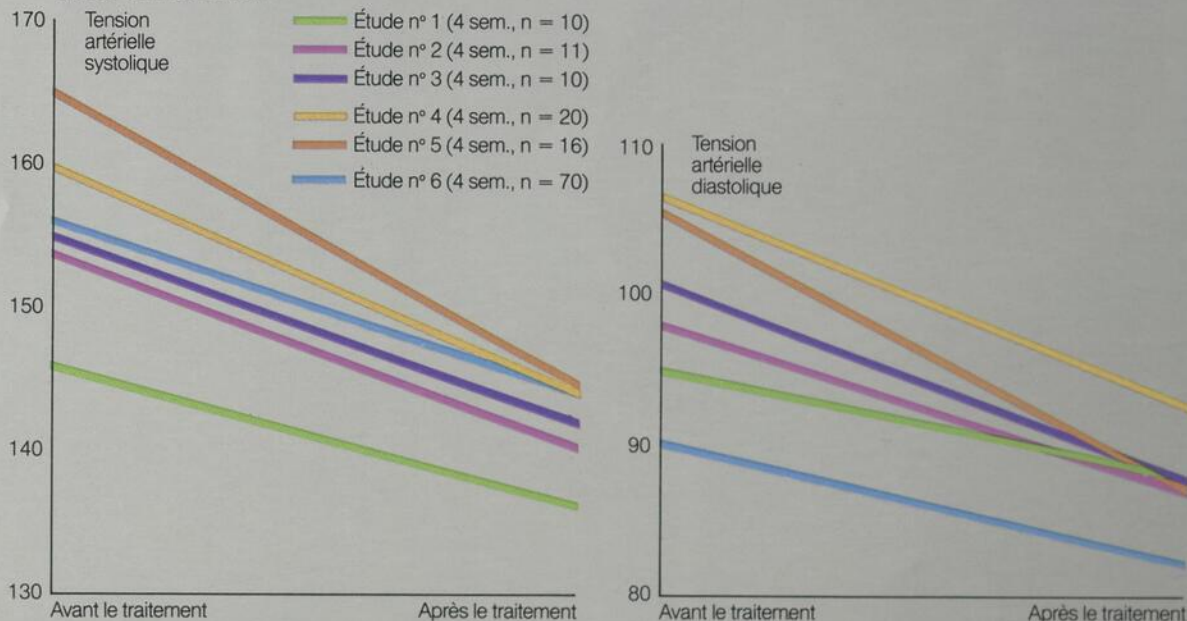
T.A. moyenne à l'heure pendant 24 heures après l'administration de 50 à 200 mg de TENORMIN, une fois par jour (n = 12)



Réduction considérable de la T.A....action régulière et prévisible.

TENORMIN agit presque immédiatement et fait baisser la tension artérielle de façon régulière et prévisible. Chez la plupart des patients, on obtient l'effet antihypertenseur maximal moins de deux semaines après le début du traitement.

La réduction de la tension artérielle avec TENORMIN^{2*}



* Toutes les réductions sont probantes sur le plan statistique ($P < 0,05$).

Supérieurement un seul comprimé par jour

En association avec un diurétique, on obtient une réduction encore plus poussée de la T.A.

Combiné à un traitement diurétique, TENORMIN réduit considérablement la T.A. En outre, il est compatible avec presque tous les antihypertenseurs.

On n'a pas relevé d'accoutumance avec TENORMIN, même après un traitement de longue durée.

Efficacité et sécurité cliniques éprouvées de par le monde entier au cours de centaines d'études cliniques... expérience de 4 millions d'années-malades... emploi autorisé dans plus de 80 pays du globe.



UN COMPRIMÉ PAR JOUR DE
TENORMIN[®]

**Assure une observance
maximale du traitement
de l'hypertension.**

Bêta-bloquants cardiosélectif à raison d'un

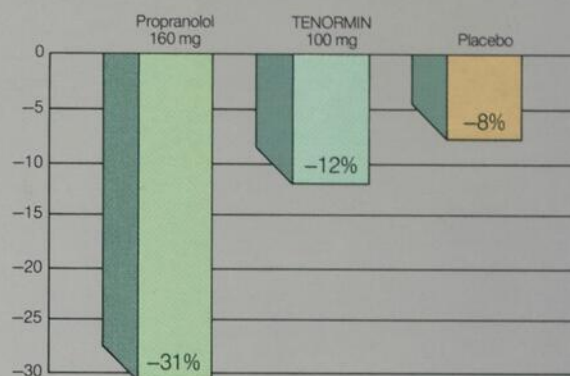
Sa cardiosélectivité supérieure en fait un médicament plus universel.

L'effet inhibiteur de TENORMIN s'exerce surtout sur les récepteurs (β_1) du muscle cardiaque plutôt que sur les récepteurs de la musculature bronchique et vasculaire périphérique, ce qui permet de l'utiliser cliniquement dans de plus nombreux cas. TENORMIN peut même être administré, moyennant précaution, à des personnes souffrant de troubles obstructifs réversibles des voies respiratoires ou de diabète sucré.

TENORMIN n'augmente pas l'hypoglycémie provoquée par l'insuline et, contrairement à ce qui se passe avec

le propranolol, ne retarde guère plus qu'un placebo le retour à la normale de la glycémie.

Déficit du glucose sanguin après une hypoglycémie provoquée par de l'insuline après deux heures*



* D'après Deacon et Barnett.³

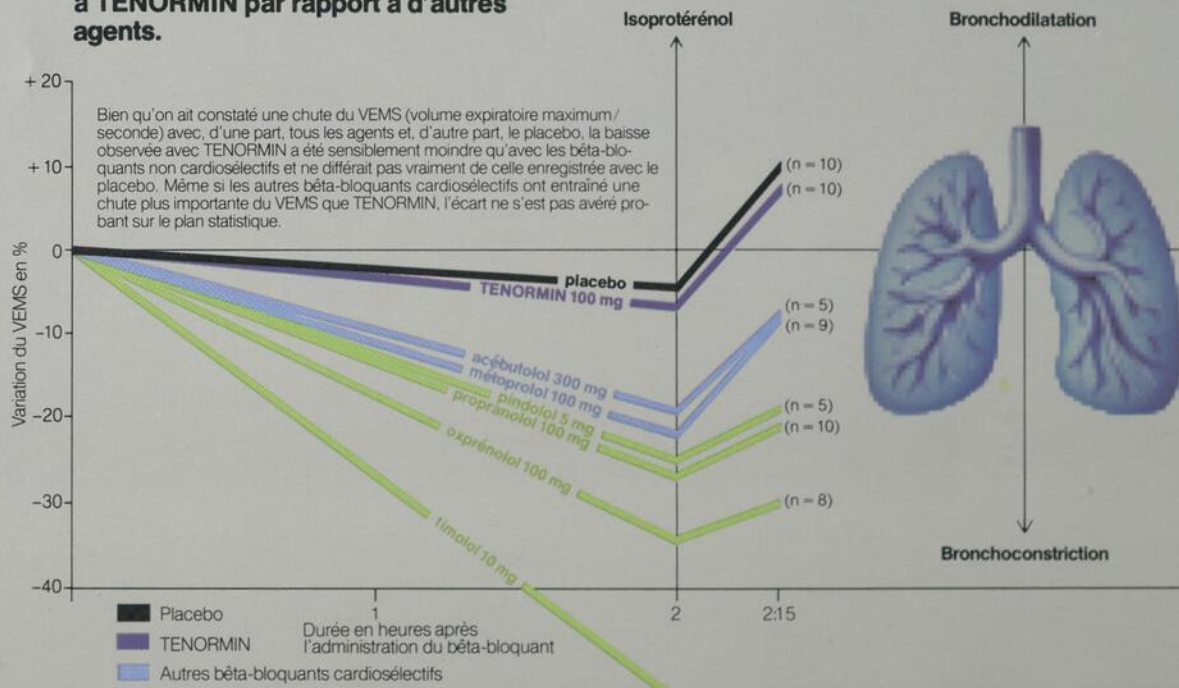
La cardiosélectivité minimise les effets sur le système respiratoire.

TENORMIN n'inhibe que très peu les récepteurs bronchiques; on observe donc rarement des effets secondaires tels que respiration sifflante, essoufflement et dysp-

née; en fait, leur fréquence est comparable, sinon inférieure, à celle des effets d'un placebo.

Chez les personnes souffrant de troubles obstructifs réversibles des voies respiratoires, TENORMIN entraîne moins de bronchospasme que d'autres bêta-bloquants.†

Réaction des bronchodilatateurs à TENORMIN par rapport à d'autres agents.



Supérieurement d'un seul comprimé par jour



Chez les sujets observés,² l'incidence des effets secondaires attribuables à TENORMIN est souvent similaire ou moindre, en comparaison, de celle des effets d'un placebo. Le traitement au TENORMIN a dû être interrompu à cause des effets secondaires chez moins de 3% des sujets étudiés.

Incidence des effets secondaires par rapport à un placebo		TENORMIN (toutes les doses) % de sujets (n = 235)	Placebo % de sujets (n = 298)
Cardio-vasculaire	Bradycardie	3	0
	Extrémités froides	4	2
	Oedème	3	2
	Hypotension orthostatique	3	3
	SNC	Dépression	3
	Étourdissements	4	3
	Insomnie	4	4
Gastro-intestinal	Diarrhée	3	2
	Indigestion	3	2
	Nausée	3	2
Respiratoire	Dyspnée	3	3
Divers	Épuisement	3	4
	Céphalées	9	16
	Fatigue	6	4
	Impuissance	0	1

peu d'effets médicamenteux pouvant entraver le traitement... peu d'effets secondaires sur le SNC.

Les effets secondaires sont bénins et transitoires. Les plus fréquents sont le bradycardie (3%) et la froideur des extrémités (4%). L'hypotension orthostatique et l'impuissance sont légères ou inexistantes. Les effets sur le SNC sont minimes. Contrairement au propranolol et au métoprolol, TENORMIN est très *hydrophile*; il n'y a donc que d'infimes quantités du médicament qui traversent la barrière hémato-encéphalique.⁴

UN COMPRIMÉ PAR JOUR DE
TENORMIN[®]

Assure une observance
maximale du traitement
de l'hypertension.



ICI Pharma

TENORMIN® (aténolol) Comprimés

ACTION: TENORMIN (aténolol) est un inhibiteur sélectif des bêta-récepteurs adrénergiques agissant principalement sur les récepteurs bêta₁. Il n'a ni action stabilisatrice de membrane ni action sympathicomimétique intrinsèque (propriétés agonistes partielles).

Le mécanisme de l'action hypertensive n'a pas été établi. Parmi les facteurs pouvant expliquer ce mécanisme, on compte:

- La propriété qu'a l'aténolol d'inhiber la tachycardie provoquée par la catécholamine en se liant aux points de fixation des bêta-récepteurs du cœur, ce qui réduit le débit cardiaque.
- L'inhibition de la production de rénine par le rein.
- L'inhibition des centres vasomoteurs.

Pharmacocinétique. Environ 50 pour cent d'une dose de TENORMIN administrée par voie buccale est absorbée dans le tractus gastro-intestinal et le reste est excrété, sans changement, dans les selles. Six à seize pour cent de l'aténolol forme une liaison avec les protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques atteignent leur niveau maximal de deux à quatre heures après l'administration. Les moyennes des concentrations plasmatiques maximales d'aténolol sont de 300 et de 700 nanogrammes/mL pour des doses de 50 et de 100 mg respectivement. La demi-vie plasmatique du produit est d'environ 6 ou 7 heures. L'aténolol se répartit largement dans les tissus extravasculaires, mais on ne le retrouve qu'en petite quantité dans le système nerveux central.

Chez l'homme, l'aténolol se métabolise dans une proportion de 10 pour cent environ. Quelque 3 pour cent du produit retrouvé dans l'urine se présentait sous forme de métabolite hydroxylé qui, selon les résultats d'expérimentations animales, a une activité pharmacologique se situant à 10 pour cent de celle de l'aténolol. Environ 47 et 53 pour cent de la dose administrée par voie buccale sont éliminés respectivement dans l'urine et les selles. L'élimination du produit est totale après 72 heures.

INDICATIONS: TENORMIN est indiqué chez les malades souffrant d'hypertension bénigne ou modérée. TENORMIN est habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique thiazique. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui, de l'avis du médecin, doivent d'abord prendre un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. TENORMIN peut être administré en association avec des diurétiques ou des vasodilatateurs ou avec ces deux médicaments pour traiter les cas d'hypertension grave.

L'association de TENORMIN avec des diurétiques ou des vasodilatateurs périphériques s'est révélée compatible. L'expérience limitée dans l'emploi de TENORMIN avec d'autres antihypertenseurs n'a pas permis de conclure à une compatibilité.

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

CONTRE-INDICATIONS: TENORMIN est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Bradycardie sinusale.
- Blocs auriculo-ventriculaires du deuxième et du troisième degré.
- Insuffisance ventriculaire droite attribuable à l'hypertension pulmonaire.
- Insuffisance cardiaque globale.
- Choc cardiogène.
- Anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde, par exemple, l'éther.

MISE EN GARDE: a) Insuffisance cardiaque. Il faut être prudent lorsqu'on administre TENORMIN à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. En présence d'insuffisance cardiaque globale, la stimulation sympathique est d'une grande importance dans le maintien de la fonction circulatoire et l'inhibition engendrée par l'administration d'un bêta-bloquant comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde, augmentant ainsi les risques d'insuffisance cardiaque. TENORMIN agit de façon sélective sans bloquer l'action inotrope de la digitaline sur le muscle cardiaque. Cependant, lorsque les deux médicaments sont administrés concurremment, l'action inotrope négative de l'aténolol peut réduire l'action inotrope positive de la digitaline. Les effets dépressifs des bêta-bloquants et de la digitaline sur la conduction auriculo-ventriculaire s'additionnent. Chez les malades sans antécédents d'insuffisance cardiaque, la dépression continue du myocarde pendant un certain temps peut quelquefois mener à l'insuffisance cardiaque. Il faut donc, dès le premier signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque, effectuer une digitalisation complète du malade ou lui administrer un diurétique, ou encore employer les deux traitements, puis surveiller attentivement la réponse. Si l'insuffisance cardiaque persiste malgré une digitalisation adéquate et l'administration d'un diurétique, il faut immédiatement cesser le traitement au TENORMIN.

b) Interruption brusque du traitement au TENORMIN. Les hypertendus souffrant d'angine de poitrine doivent être mis en garde contre toute interruption brusque du traitement au TENORMIN (aténolol). En effet, on a observé une importante exacerbation de l'angine ainsi que des infarctus du myocarde et des arythmies ventriculaires chez des angineux après que ceux-ci aient brusquement interrompu leur traitement aux bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent se produire avec ou sans exacerbation préalable de l'angine de poitrine. Ainsi, lorsqu'on décide de cesser d'administrer TENORMIN à des hypertendus souffrant d'angine, il faut progressivement diminuer la dose sur une période d'environ deux semaines, suivre ces malades de près et leur recommander de réduire l'activité physique au minimum. Il faut maintenir la même fréquence d'administration. Dans les cas plus urgents, il faut cesser graduellement l'administration de TENORMIN sur une période plus courte et suivre les malades d'encore plus près. Si l'angine s'aggrave considérablement ou qu'apparaît une insuffisance coronarienne aiguë, on recommande de reprendre rapidement le traitement au TENORMIN, tout au moins pour quelque temps.

c) Syndrome oculo-muco-cutané. On a observé diverses formes d'éruptions cutanées et de xérophtalmies attribuables à l'administration de bêta-bloquants, y compris TENORMIN. Un syndrome grave (le syndrome oculo-muco-cutané), dont les signes consistent en conjonctivite sèche, éruptions psoriasiformes, otites et sérites sclérosantes, est apparu lors de l'utilisation répétée d'un bêta-bloquant adrénergique (le practolol). On n'a pas observé ce syndrome avec TENORMIN ni avec les autres agents du même type. Toutefois, les médecins doivent être prévenus de la possibilité de voir apparaître ces réactions et, le cas échéant, ils doivent arrêter le traitement.

d) Bradycardie sinusale. Par suite de l'administration de TENORMIN, une bradycardie sinusale grave attribuable à une activité vagale non entravée peut survenir après l'inhibition des récepteurs adrénergiques bêta₁. Dans ce cas, il faut diminuer la posologie.

e) Malades atteints de thyrotoxicose. On n'a pas encore évalué de manière précise les effets délétères possibles d'un traitement de longue durée au TENORMIN chez les

malades souffrant de thyrotoxicose. Il est possible que les bêta-bloquants masquent les signes cliniques d'une hyperthyroïdie ou de ses séquelles et donnent la fausse impression d'une amélioration. Aussi est-il possible qu'une interruption brusque d'un traitement à l'aténolol soit suivie d'une exacerbation des symptômes de l'hyperthyroïdie, y compris la crise thyroïdienne aiguë.

PRÉCAUTIONS: a) Étant donné qu'il agit surtout au niveau des récepteurs adrénergiques bêta₁, TENORMIN peut être mis à l'essai chez des malades souffrant d'affections associées à des bronchospasmes nécessitant une thérapie aux bêta-bloquants. Cependant, il faut absolument surveiller ces malades étroitement et leur administrer en même temps un bronchodilatateur. Si ce dernier est administré comme traitement initial, on peut alors opter pour un bronchodilatateur sympathicomimétique. Chez les malades qui suivent déjà un traitement aux bronchodilatateurs, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie au besoin. Malgré ces précautions, l'état des voies respiratoires des malades peut empirer et, dans ces cas, il faut arrêter le traitement au TENORMIN.

b) TENORMIN doit être administré avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie ou aux diabétiques (surtout ceux dont l'état est instable) qui suivent un traitement à l'insuline ou à d'autres agents hypoglycémiques administrés par voie buccale. En effet, les bêta-bloquants adrénergiques peuvent masquer les signes prémonitoires et les symptômes d'une hypoglycémie aiguë.

c) Expérimentation animale: Des études de longue durée sur des animaux ont révélé une vacuolisation des cellules épithéliales des glandes de Brunner (glandes duodénales) chez le chien, mâle ou femelle, pour toutes les concentrations d'aténolol mises à l'essai (dose initiale fixée à 15 mg/kg/j, soit 7,5 fois la dose maximum recommandée pour l'homme) et un accroissement du nombre des dégénérescences auriculaires du cœur chez le rat mâle à des doses de 300 mg d'aténolol/kg/j et non de 150 (respectivement 150 fois et 75 fois la dose maximum recommandée pour l'homme).

d) Lorsque le médicament est administré pendant une période prolongée, il faut effectuer des tests de la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique à intervalles réguliers.

e) TENORMIN doit être administré avec prudence chez les malades souffrant d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez ces malades, on a constaté un rapport étroit entre la clearance de l'aténolol et le taux de filtration glomérulaire; toutefois, on ne constate pas d'accumulation significative à moins que le niveau de clearance de la créatinine ne baisse en deçà de 35 mL/mn/1,73 m².

f) Il y a encore controverse sur ce qu'il convient de faire dans le cas des malades suivant un traitement aux bêta-bloquants et qui doivent subir une intervention chirurgicale facultative ou urgente. Le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques entrave la réponse du cœur au stimulus réflexe d'origine bêta-adrénergique. Néanmoins, de graves complications peuvent survenir suite à l'interruption brusque d'un traitement au TENORMIN (voir MISE EN GARDE). Certains sujets traités avec des bêta-bloquants adrénergiques ont souffert, sous anesthésie, d'hypotension grave prolongée. On a, de plus, éprouvé des difficultés à rétablir et à maintenir les battements cardiaques.

Pour ces raisons, chez les angineux qui doivent subir une chirurgie non urgente, il faut interrompre prudemment le traitement au TENORMIN en suivant les recommandations données au paragraphe "Interruption brusque du traitement au TENORMIN" (voir MISE EN GARDE). Selon les données disponibles, tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants sont dissipés 72 heures après la cessation de l'administration du médicament.

En cas d'intervention chirurgicale d'urgence, comme TENORMIN est un inhibiteur compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent, au besoin, être renversés par l'utilisation en doses suffisantes d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérol.

g) Utilisation pendant la grossesse: Il a été démontré que l'aténolol entraîne chez le rat, à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg, soit 25 fois ou plus la dose maximum recommandée pour l'homme, un accroissement relié à la dose administrée du nombre de résorptions embryonnaires et fœtales. Il n'existe pas d'étude valable scientifiquement sur la femme enceinte. Des études ont démontré le passage transplacentaire d'aténolol chez les femmes enceintes; la concentration sérique du médicament chez le fœtus est égale à celle de la mère. Une accumulation du produit dans le fœtus est peu probable. Les renseignements sur l'utilisation d'aténolol chez la femme enceinte se limitent à quelques personnes à qui l'on a administré le produit au cours des trois derniers mois de la grossesse. L'administration de TENORMIN à une femme enceinte exige que l'on soupèse les avantages de la thérapie en regard des risques éventuels pour le fœtus.

h) Utilisation chez les femmes qui allaitent: On a décelé la présence d'aténolol dans le lait de femmes qui allaitent. Si le traitement au TENORMIN est jugé essentiel, il est recommandé de cesser l'allaitement.

i) Utilisation chez les enfants: On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de TENORMIN dans le traitement des enfants.

j) Interaction médicamenteuse: S'il s'avérait nécessaire d'interrompre le traitement chez les malades à qui on administre en même temps des bêta-bloquants et de la clonidine, il faut cesser de donner des bêta-bloquants plusieurs jours avant le retrait graduel de la clonidine. Il a été avancé que le retrait de la clonidine lorsque le malade est encore sous l'effet d'un bêta-bloquant peut accentuer le symptôme de sevrage de la clonidine (consulter également la posologie recommandée pour la clonidine).

Il faut suivre de très près les malades qui prennent des médicaments réduisant le taux des catécholamines, comme la réserpine ou la guanéthidine, car l'action bêta-bloquante adrénergique de TENORMIN s'ajoute à l'effet de ces médicaments et peut provoquer une baisse excessive de l'activité sympathique. TENORMIN ne doit pas être administré en association avec d'autres bêta-bloquants.

EFFETS SECONDAIRES: Les effets secondaires les plus graves signalés sont l'insuffisance cardiaque globale, le bloc auriculo-ventriculaire et le bronchospasme.

Les effets secondaires les plus fréquents qui se sont manifestés lors des essais cliniques de TENORMIN sont les suivants: bradycardie (3%), étourdissements (3%), vertiges (2%), fatigue (3%), diarrhée (2%) et nausées (3%).

Effets secondaires groupés selon les systèmes organiques:

Système cardiovasculaire:

Insuffisance cardiaque globale (voir MISE EN GARDE)

Bradycardie grave

Bloc auriculo-ventriculaire

Palpitations

Allongement de l'intervalle P-R
Douleurs thoraciques
Sensation d'ébriété et hypotension orthostatique
Phénomène de Raynaud
Claudication
Douleurs aux jambes et froideur des extrémités
Oedème

Système respiratoire:

Dyspnée, respiration sifflante
Toux
Bronchospasmes

Système nerveux central:

Étourdissements	Dépression
Vertige	Somnolence
Faiblesse	Rêves marqués
Ataxie	Insomnie
Épuisement	Paresthésie
Fatigue	Céphalées
Léthargie	Bourdonnements d'oreille
Nervosité	

Système gastro-intestinal:

Malaises abdominaux, indigestion
Diarrhée
Nausées
Anorexie

Divers:

Eruptions cutanées
Sécheresse des yeux et démangeaisons
Diminution de la tolérance à l'effort
Épistaxis
Bouffées de chaleur
Impuissance, baisse de la libido
Sudation
Douleurs musculaires diffuses

Les effets secondaires suivants se sont manifestés avec d'autres bêta-bloquants, mais n'ont pas été observés avec TENORMIN:

Cardiovasculaires: oedème pulmonaire, agrandissement du coeur, bouffées de chaleur, syncope et arrêt sinusal.

Système nerveux central: agressivité, confusion, anxiété et hallucinations.

Respiratoires: laryngospasme et état de mal asthmatique.

Dermatologiques: dermatite exfoliatrice.

Ophthalmiques: vue brouillée, sensation de grains de sable et troubles visuels divers.

Hématologiques: purpura thrombocytopénique.

SURDOSAGE-SYPTÔMES ET TRAITEMENT: Les signes les plus courants d'un surdosage aux bêta-bloquants adrénergiques sont la bradycardie, l'insuffisance cardiaque globale, l'hypotension, le bronchospasme et l'hypoglycémie.

En cas de surdosage, il faut toujours cesser le traitement au TENORMIN et suivre le malade de très près. Au besoin, on recommande aussi les mesures thérapeutiques suivantes:

1. Bradycardie: atropine ou autre médicament anticholinergique.
2. Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré): isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. Insuffisance cardiaque globale: traitement habituel.
4. Hypotension: (selon les facteurs associés) l'épinéphrine, de préférence à l'isoprotérénol ou à la norépinéphrine, peut être utile en association avec l'atropine ou la digitaline.
5. Bronchospasme: aminophylline ou isoprotérénol.
6. Hypoglycémie: glucose par voie intraveineuse.

On doit se rappeler que TENORMIN est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et que, de ce fait, de fortes doses d'isoprotérénol peuvent renverser de nombreux effets attribuables à l'administration de doses excessives de TENORMIN. Toutefois, il faut prendre garde aux complications qui pourraient résulter d'un excès d'isoprotérénol.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: TENORMIN (aténolol) est habituellement administré en association avec d'autres agents antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique, mais il peut être administré seul (voir INDICATIONS).

La dose de TENORMIN doit être adaptée aux besoins particuliers de chaque malade. On recommande de suivre les directives suivantes: La dose d'attaque de TENORMIN est de 50 mg administrée à raison de un comprimé par jour, seul ou en association avec un diurétique. L'effet optimal de la dose se manifeste habituellement en moins de 1 ou 2 semaines. Si l'on n'obtient pas une réponse satisfaisante, il faut augmenter la dose de TENORMIN à 100 mg une fois par jour. Il est peu probable que l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 100 mg donne de meilleurs résultats.

Si l'on veut abaisser davantage la tension artérielle, ajouter un autre agent antihypertenseur.

Étant donné que l'élimination de TENORMIN se fait surtout par voie rénale, il faut adapter la posologie pour les malades souffrant d'insuffisance rénale grave. Il se produit une accumulation significative de TENORMIN lorsque la clearance de la créatinine chute à moins de 35 mL/mn/1,73 m² (le taux normal se situe entre 100 et 150 mL/mn/1,73 m²). Chez les malades souffrant d'insuffisance rénale, on recommande les doses maximales suivantes:

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

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

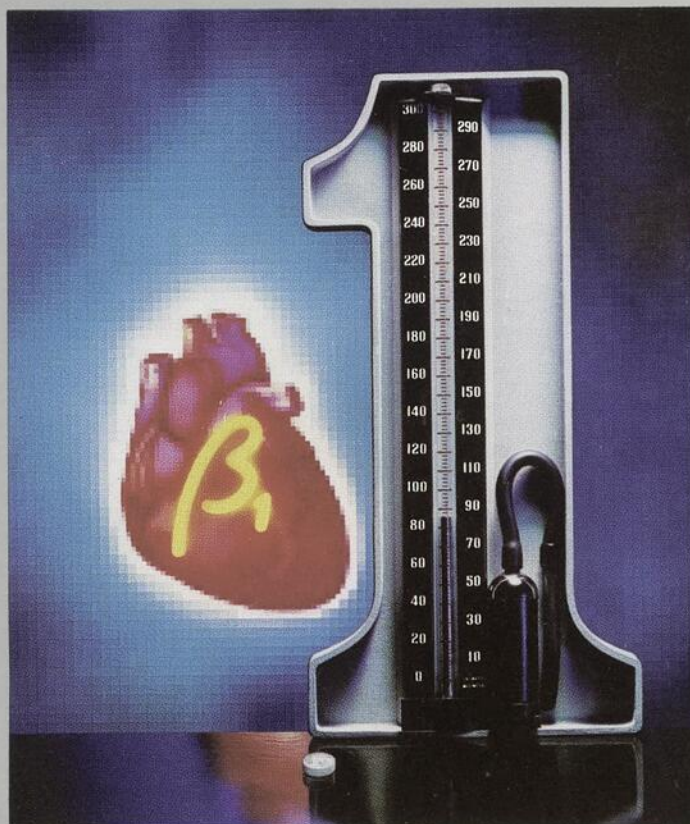
PRÉSENTATION: Comprimé de 50 mg: non sécable, blanc à blanc cassé, biconvexe, recouvert d'une pellicule, mention TENORMIN 50 gravée sur un côté. Distributeur mémo de 28 comprimés.

Comprimé de 100 mg: sécable, blanc à blanc cassé, biconvexe, recouvert d'une pellicule, mention TENORMIN gravée sur un côté. Distributeur mémo de 28 comprimés.

Les comprimés TENORMIN doivent être conservés à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

Références: 1. Sleight P, et al: Effect of once-daily atenolol on ambulatory blood pressure. *Br Med J* 1979; 1:491. 2. Dossiers d'ICI Pharma. 3. Deacon SP, Barnett D: Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycaemia. *Br Med J* 1976; 2:272-273. 4. Decalmer PBS, et al: Beta blockers and asthma. *Br Heart J* 1978; 40:184-189.

Tourner la page pour revue générale du produit.



UN COMPRIMÉ PAR JOUR DE TENORMIN®

Assure une observance maximale du traitement de l'hypertension.

ICI ICI Pharma

Pour une observance maximale du traitement de l'hypertension...

Posologie simple

Schéma posologique simple d'une prise par jour: facile à expliquer pour le médecin, facile de se souvenir pour le malade, il aide à s'assurer de l'observance du traitement par le malade.

"Distributeur mémo" de 28 jours

Le "distributeur mémo" de 28 jours est très pratique, car il simplifie davantage encore la prise unique quotidienne en réduisant les risques d'oubli.

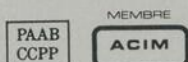
Compatibilité

TENORMIN peut être prescrit seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs.

Début du traitement au TENORMIN

Sujets commençant une thérapie médicamenteuse	Commencer le traitement au TENORMIN à raison d'un comprimé de 50 mg par jour.
Sujets prenant un diurétique	Ajouter un comprimé de 50 mg de TENORMIN par jour au schéma posologique.
Sujets prenant un autre bêta-bloquant	Cesser l'administration de l'autre bêta-bloquant et commencer le traitement au TENORMIN à raison d'un comprimé de 50 mg par jour.*
Sujets prenant du méthildopa	Cesser l'administration du méthildopa et commencer le traitement au TENORMIN à raison d'un comprimé de 50 mg par jour.

*Chez les sujets prenant une dose élevée d'un autre bêta-bloquant (par ex., 320 mg ou plus de propranolol), administrer TENORMIN à raison d'un comprimé de 100 mg par jour.



 ICI Pharma
Mississauga, Ontario L5N 3M1

UN COMPRIMÉ PAR JOUR DE
TENORMIN[®]
(aténolol)

Posologie simple
et cardiosélectivité supérieure.

La fécondation extra-corporelle à Québec : *bilan de la phase I* (Août 1979 — 31 décembre 1982)

Jacques-E. Rioux⁽¹⁾, Raymond-D. Lambert⁽²⁾, Diogène Cloutier⁽³⁾,
Pierre Dupont⁽³⁾, Michèle Boulanger⁽⁴⁾, André Lemay⁽⁵⁾, Nacia Faure⁽⁶⁾,
Adrien Bastide⁽⁶⁾, Vincent Bergeron⁽³⁾ et Brigitte Rosenstiel⁽⁷⁾

Résumé

Au cours de la phase I de mise au point de la technique de fécondation extra-corporelle (F.E.C.), nous avons effectué 67 laparoscopies pour prélèvement ovocytaire chez 49 patientes présentant toutes une stérilité tubaire définitive. Dix-sept laparoscopies ont été pratiquées au cours de cycles naturels monitorés par des dosages rapides de LH, et cinquante furent effectuées pendant des cycles stimulés par un traitement au Clomid-hCG sous surveillance échographique. À partir du 19 juillet 1982, des modifications méthodologiques introduisent une deuxième période de la phase I. Au cours de la première période (août 1979 à juillet 1982) quarante-deux laparoscopies ont été effectuées ce qui a permis l'obtention de cinquante-et-un ovocytes (100%). Dix-neuf (37%) ont été fécondés "in vitro", sept (13%) se sont développés, quatre (8%) ont été réimplantés "in utero" chez quatre patientes (10% des laparoscopies). Pendant la deuxième période, quarante (100%) ovocytes ont été prélevés au cours de 25 laparoscopies. Vingt-neuf (72%) ont été fécondés "in vitro", dix-neuf (47%) se sont développés, quinze (37%) ont été replacés "in utero" chez 12 patientes (48% des laparoscopies). Le faible nombre de nos essais peut expliquer l'absence actuelle de grossesse.

Les premiers jours de la fécondation humaine n'avaient pu être étudiés jusqu'à maintenant que par des moyens indirects, souvent dans des cas pathologiques, le tout se passant dans l'intimité profonde des organes génitaux de la femme.

Depuis des siècles, les recherches pratiquées sur différentes espèces animales avaient fait avancer nos connaissances sur la reproduction animale en général et certaines espèces en particulier. Depuis près de 15 ans, notre équipe participe à ces recherches sur la lapine^{1,2,3} et la vache⁴. Une question persistait : ces données s'appliquent-elles à l'être humain ?

En 1939, Pincus et Saunders démontrent que des ovocytes humains peuvent achever leur maturation méiotique dans de bonnes conditions de culture, et en 1944, Rock et Menkin réalisent les premiers essais de fécondation "in vitro". La certitude de succès de ces techniques date de 1969 lorsque Bavister et coll. identifient la pièce intermédiaire et la queue d'un spermatozoïde dans le cytoplasme d'un ovocyte humain fécondé in vitro⁵.

Le succès de ces méthodes ne laisse plus de place à la fiction depuis la naissance de Louise Joy Brown le 25 juillet 1978 en Angleterre^{6,7}. Depuis, de nombreuses publications démontrent les succès croissants et l'amélioration des techniques. L'équipe anglaise montre la marche. Après une période d'essais infructueux de fécondation extra-corporelle (F.E.C.) sous stimulation de l'ovulation par Human Menopausal Gonadotrophin (H.M.G.), ils obtiennent de nombreuses grossesses par monitoring du cycle naturel^{8,9}. Les équipes australiennes (Lopata, Wood) introduisent avec succès la stimulation

1) M.D., M.P.H., le Centre hospitalier de l'Université Laval.

2) Ph.D., le Centre hospitalier de l'Université Laval.

3) M.D., le Centre hospitalier de l'Université Laval.

4) B.Sc., le Centre hospitalier de l'Université Laval.

5) M.D., Ph.D., hôpital St-François d'Assise.

6) M.D., l'hôpital St-François d'Assise.

7) Résidente III dans le département d'obstétrique-gynécologie, Université Laval. A présenté ce travail le 20 mai 1983 au congrès annuel de l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec et s'est méritée le premier prix (Bourse Syntex) pour les présentations des résidents.

Tirés à part :

Jacques-E. Rioux, M.D., M.P.H., Le Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy (Qué.) G1V 4G2.

Article reçu le : 12.9.83

Avis du comité de lecture le : 24.10.83

Acceptation définitive le : 29.11.83

du cycle par un traitement au Citrate de Clomiphène-Gonadotrophine chorionique humaine (Clomid-hCG)^{10,11,12}. Une clinique américaine sous l'égide de Howard et Georgeanna Jones ouvre ses portes à Norfolk en Virginie après de longs débats avec le National Ethics Advisory Board¹³. Puis de nombreux autres pays emboîtent le pas et obtiennent des succès avec cette méthode.

Cette publication présente le bilan des expériences menées dans le département d'obstétrique-gynécologie de l'Université Laval à Québec pendant la phase I de mise au point de la technique, du 19 août 1979 au 31 décembre 1982.

Matériel et méthodes

Patientes :

Soixante-quinze couples ont été inclus dans le programme F.E.C., dont 26 n'ont pas donné suite après avoir eu des explications extensives concernant la technique, les risques encourus et les chances de succès.

Nous avons effectué 67 laparoscopies chez 49 patientes âgées de 21 à 39 ans (âge moyen : 29 ans). Toutes nous avaient été adressées pour un problème de stérilité tubaire prouvé (tableau I). Le bilan d'infertilité n'a pas été refait dans notre service s'il semblait adéquat, de même n'avons-nous jamais effectué de laparoscopies premières de sélection de nos patientes et ceci dans un souci d'économie. Sept femmes ont effectué deux essais et six en ont fait trois. Une patiente n'a pas eu de laparoscopie car aucun développement folliculaire n'avait pu être mis en évidence à l'échographie. Nous avons retenu comme seules contre-indications : l'anovulation rebelle au traitement médical ou un utérus inadéquat.

Dosages hormonaux :

Ils ont été utilisés, conjointement à l'échographie, pour la surveillance de 17 cycles naturels dans le but d'aspirer un ovocyte mature pré-ovulaire.

Dans notre expérience, l'ovulation survient entre 30 et 35 heures après le début de la montée de LH définie comme étant la première élévation significative et non réversible de la LH sérique soit de 4 à 5 fois la valeur de base contrôlée à deux reprises.

Nous avons mis au point un dosage rapide de LH sérique nous permettant d'en obtenir le résultat en 3

heures. La courbe standard de la méthode rapide a des caractéristiques (ED-50, pente, sensibilité, précision, étendue) similaires à celles de l'essai standard dont elle ne représente qu'une modification. La technique a été décrite antérieurement^{14,15}. Nous pratiquons des prélèvements toutes les 3 à 5 heures de 7h00 à 23h00 pendant les 5 jours pré-ovulatoires déterminés par l'étude de courbes de température basale antérieures.

Échographie :

1) *Surveillance du cycle naturel.* Nous pratiquons des échographies quotidiennes débutant tôt dans le cycle afin d'identifier des kystes ovariens ou des collections liquidiennes chez des patientes fréquemment multi-opérées. Les examens deviennent biquotidiens tôt le matin et tard l'après-midi ou en soirée, dès que le début du pic de LH est détecté. Une échographie pré-opératoire évite une laparoscopie inutile en cas d'ovulation précoce pendant la nuit. Nous utilisons une échographie mode B avec une sonde de 3,5mhz (Philips Electronic, Santa Ana, California). La patiente ayant la vessie pleine, l'axe de la cavité utérine sert de référence positionnelle. Nous pratiquons alors des coupes sériées de part et d'autre de la ligne médiane. Les follicules sont identifiés comme étant de petites structures kystiques dans une masse ovarienne de faible échogénicité. Ils sont alors mesurés dans les plans transversaux et longitudinaux grâce à des marqueurs électroniques et les images sont recueillies sur films X-

Ray MRF-31 (Dupont, Maskham, Ontario, Canada).

2) *Cycles stimulés.* Nous utilisons la même technique, mais les examens sont moins fréquents : le premier est fait le matin du jour prévu pour l'injection de hCG (fig. 1) ; le deuxième avant la laparoscopie (fig. 2) ce qui nous permet de vérifier la présence et le nombre de follicules (fig. 3,4).

Ponction folliculaire :

1) *Au cours des cycles naturels :* la laparoscopie est effectuée 30 à 35 heures après le début du pic de LH si une image folliculaire est identifiée lors de l'échographie pré-opératoire.

2) *Au cours des cycles stimulés :* la médication (Clomid-hCG) a été planifiée afin de pouvoir faire la laparoscopie à l'intérieur de la cédule opératoire régulière. Les patientes sont traitées par Clomid (Merrell) 150 mg du 5^e au 9^e jour (du 4^e au 8^e jour dans les cas de cycle court ; du 6^e au 10^e jour dans les cas de cycle long). Elles reçoivent 5 000 U.I. d'hCG à 22h, 36 heures avant la laparoscopie.

3) *Laparoscopie :* nous procédons sous anesthésie générale, la patiente étant en position gynécologique modifiée selon la technique habituelle ; cependant, la mise en place d'un manipulateur intra-utérin est omise pour éviter d'irriter la muqueuse endométriale. Il faut noter ici qu'une hystérométrie est effectuée en consultation externe au cours d'un examen précédent afin de prévoir la technique de transfert d'embryon. La laparoscopie est effectuée en

Tableau I

Indications : Strictement tubaires
(75 patientes jusqu'au 31 décembre 1982)

I Stérilisation volontaire par destruction tubaire :	17
Reperméabilisation impossible (9)	
Échec de reperméabilisation (8)	
II Salpingectomie bilatérale :	17
Infection sévère (7)	
Grossesse ectopique bilatérale (5)	
Autre étiologie (5)	
III Salpingectomie unilatérale :	16
Échec de plastie controlatérale (12)	
Ovariectomie controlatérale (2)	
Plastie controlatérale impossible (1)	
Uterus unicorne (1)	
IV Échec de plastie tubaire :	15
V Atteinte tubaire inopérable :	9
Obstruction bipolaire (5)	
Salpingite isthmique noueuse (4)	
VI Hypoplasie congénitale des trompes :	1

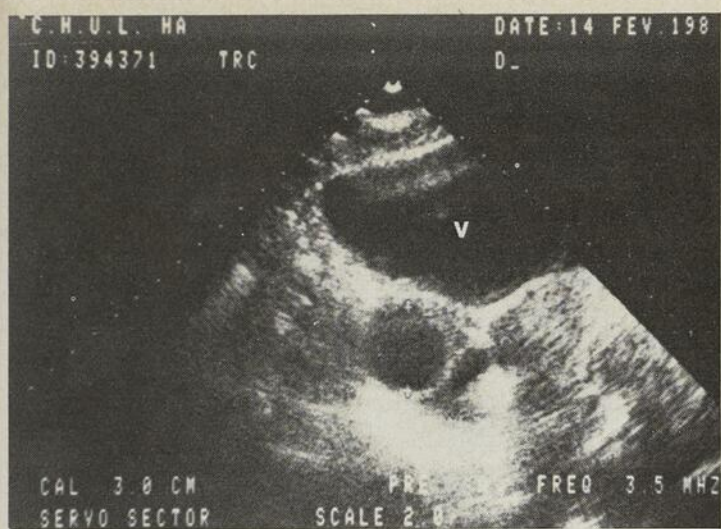


Figure 1 — Vue antéropostérieure. La vessie (v) est pleine. On note la présence des marqueurs électroniques (+) permettant de mesurer le diamètre Ap du follicule identifié sur l'ovaire droit.

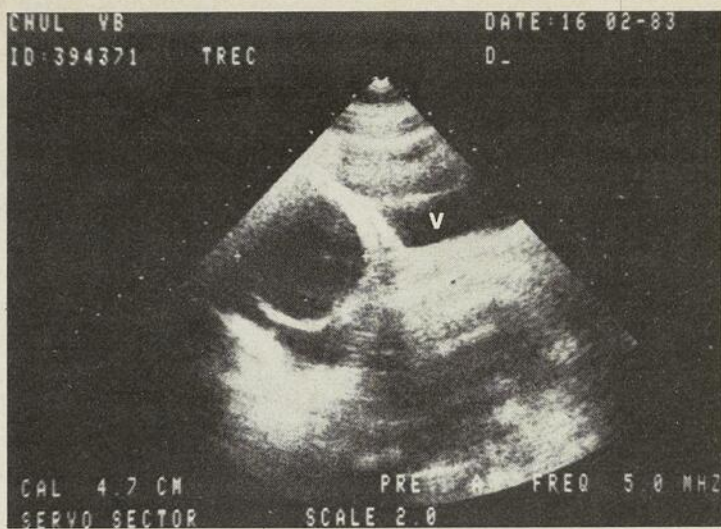


Figure 2 — Même patiente 48 heures plus tard. Vue antéropostérieure. La vessie (v) est moins remplie. Les marqueurs (+) identifient le même follicule et permettent de le mesurer à nouveau.

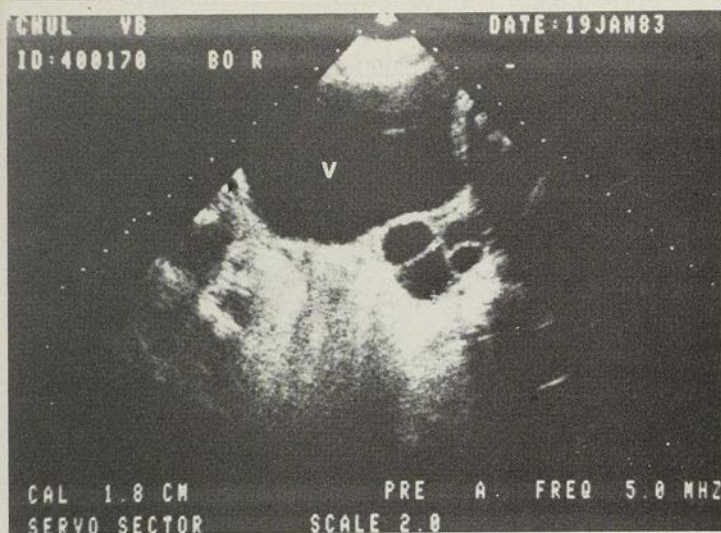


Figure 3 — Vue antéropostérieure prise le matin de la laparoscopie. Quatre follicules sont clairement identifiables. Les marqueurs (+) sont en périphérie du diamètre Ap du plus gros follicule.

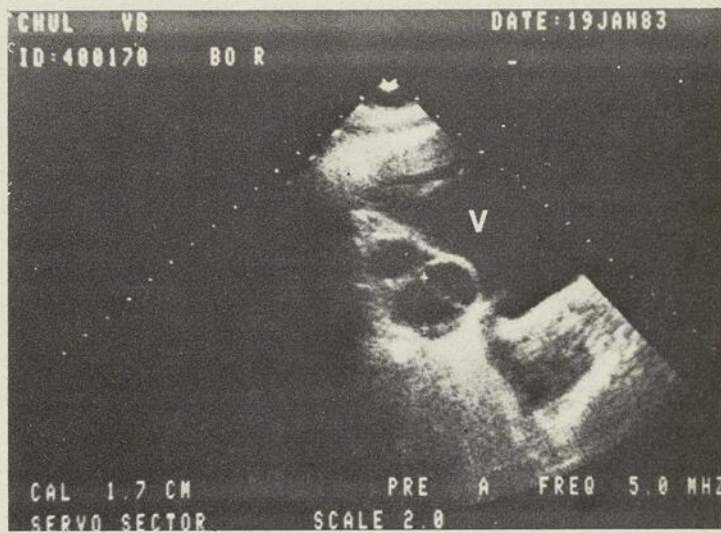


Figure 4 — Vue oblique du même ovaire. Seulement 3 follicules sont ici visibles. Les marqueurs (+) identifient le diamètre Ap maximal du même follicule.

utilisant la technique à double entrée. Le pneumo-péritoine est fait de la façon usuelle en utilisant du CO₂ ; puis un laparoscope de 5 mm (Storz) est introduit à la marge inférieure de l'ombilic. Un examen systématique de la cavité pelvienne est alors pratiqué et les ovaires sont examinés avec précaution alors que l'on fait état du nombre et de l'apparence des follicules pour faire la corrélation avec l'échographie. La technique de ponction folliculaire a varié avec le temps selon le type d'aiguille que nous avons utilisé. Nous en avons donc essayé plusieurs types et avons arrêté notre choix sur celle mise au point par Steptoe. Il s'agit d'une aiguille à double canal permettant le lavage du follicule, après aspiration, sans avoir à retirer l'aiguille.

Le liquide folliculaire est aspiré sous une pression de 100 mm de

mercure dans un tube conique, stérile siliconisé (Falcon). L'échantillon est immédiatement remis au biologiste pour recherche de l'ovule. Le follicule est rincé avec du milieu de culture Ham F₁₀ hépariné à 37°C, si l'ovule n'est pas retrouvé dans le premier prélèvement. L'analyse du liquide folliculaire est faite sur une plaque chauffante à 37°C à la loupe binoculaire.

Fécondation "in vitro" et culture d'embryon :

1) Capacitation des spermatozoïdes : l'éjaculat est recueilli par masturbation dans un tube conique stérile. Un spermogramme est effectué 30 minutes après le prélèvement. À 1 ml de sperme, on ajoute 4 ml de milieu Ham F₁₀ contenant 3 mg/ml de BSA-F.A.F. (Bovine Serum Albumine, Fatty Acid

Free) et on centrifuge à 250xg pendant 5 minutes à 37°C. Le surnageant est éliminé et le culot resuspendu dans 2 ml de Ham F₁₀ plus BSA-F.A.F. Après une heure d'incubation à 37°C dans un incubateur à atmosphère contrôlée, on récupère le surnageant sur lequel on effectue un nouveau spermogramme. On introduit alors la suspension de spermatozoïdes dans 100 microlitres de Ham F₁₀ sous huile de parafine (125/135 Saybott Viscosity) de façon à obtenir une concentration de 2 X 10⁶ sperm/ml. Cette préparation de spermatozoïdes est conservée à 37°C dans l'incubateur à atmosphère contrôlée (5% CO₂ dans l'air) jusqu'au moment de l'insémination artificielle "in vitro".



Figure 5 — Embryon humain au stade d'une cellule. Grossissement 400X. Contraste interférentiel. P : pronucléus ; G.P. : globules polaires ; ♦ spermatozoïdes. (Photo : R.D. Lambert)

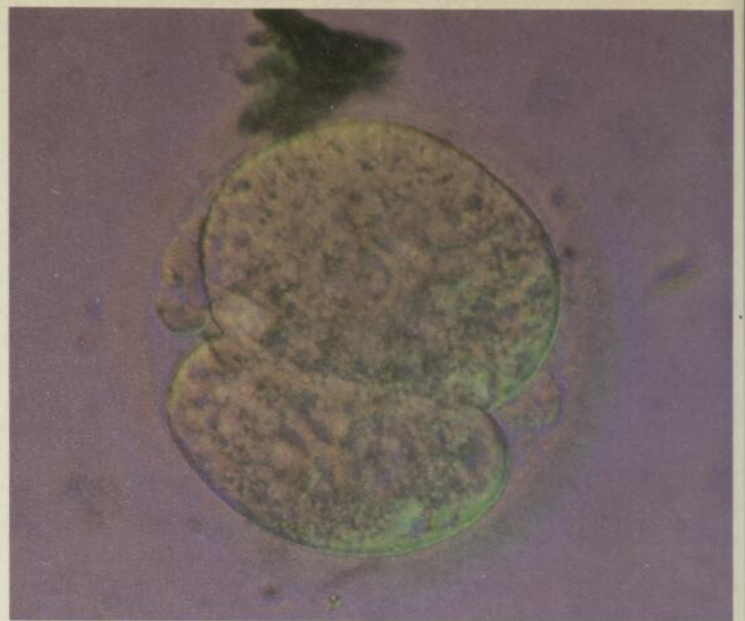
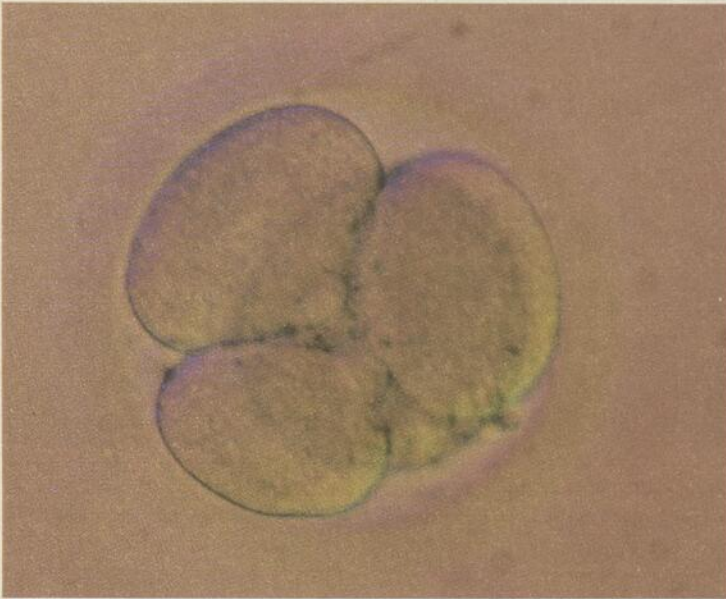


Figure 6 — Embryon humain au stade de deux cellules. Grossissement 400X. Contraste interférentiel. (Photo : R.D. Lambert)



Figures 7 et 8 — Embryons humains au stade de 4 cellules. Grossissement 400X. Contraste interférentiel. (Photos R.D. Lambert)

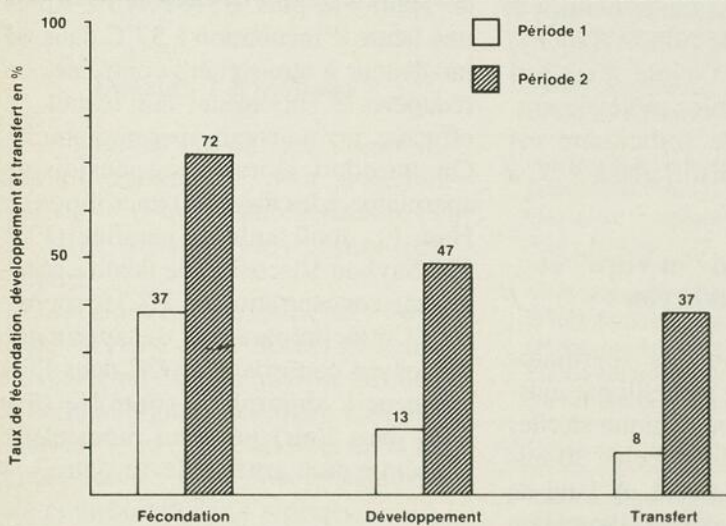


Figure 9 — Les taux de fécondation, développement et transfert sont nettement améliorés en période II.

2) Maturation des ovocytes : Les ovocytes identifiés sous la loupe bino- culaire sont immédiatement transférés dans le milieu de maturation (Ham F₁₀ contenant 15% de sérum homologue décomplémenté et prélevé le matin de la laparoscopie). Environ 30 minutes plus tard, les oovocytes sont transférés sous huile de paraffine et incubés à 37°C dans l'étuve à atmosphère contrô- lée pendant 5 heures. Au cours du transfert, l'apparence et l'élasticité du cumulus oophorus sont mesurées dans le but d'évaluer le degré de maturation des ovocytes.

3) Fécondation "in vitro" : à la fin de la période de maturation, l'élasticité du cumulus est à nouveau mesurée et les ovocytes sont transférés avec 100 microlitres de milieu de maturation ovocytaire, dans le milieu contenant les spermatozoïdes. La concentration finale des spermatozoïdes est alors de 1×10^6 /ml. Pour évaluer si la fécondation a lieu ou pas, nous avons retenu les signes suivants : la présence des pronucléi et/ou des globules polaires (fig. 5) et/ou l'observation de clivages (fig. 6-8). Environ 18 heures après l'insémination les ovocytes sont transférés au milieu de culture (Ham F₁₀ contenant 15% de sérum hétérologue décomplémenté prélevé au jour 21 d'un cycle). Le développement embryonnaire est évalué quotidiennement sous microscope (grossissement 250 à 400x).

4) Transfert d'embryon : celui-ci se fait environ 48 heures après insémination à condition qu'un ou plusieurs ovocytes soient fécondés. Ceux-ci sont chargés sous loupe binoculaire dans un cathéter souple de 1 mm de diamètre. Ce cathéter est alors remis par le biologiste au gynécologue qui le passe dans une canule malléable qu'il avait préalablement insérée dans la cavité utérine en évitant les traumatismes. L'injection de quelques lambdas suffit pour replacer le ou les zygotes dans la cavité uté-

rine. La patiente est ensuite gardée au repos pour quelques heures.

Résultats

Pour l'ensemble de la phase de mise au point, 67 laparoscopies ont permis la ponction de 142 follicules et le recueil de 91 ovocytes, soit une moyenne de 1,3 ovocyte/laparoscopie et une efficacité de la méthode de 64%. Quarante-huit, soit (54%) de nos ovocytes ont été fécondés, 26 (29%) se sont développés, et 19 (20%) ont été transférés chez 15 patientes, soit 20% de transfert par laparoscopie (tableau II). Si l'on considère la deuxième période de notre expérience, après différentes modifications méthodologiques, l'on constate une amélioration notable de nos résultats : en 25 laparoscopies, nous avons ponctionné 62 follicules et obtenu 40 ovocytes, soit une moyenne de 1,6 ovocyte/laparoscopie. L'efficacité de la méthode de prélèvement reste identique, à 64%, mais 29 de ces ovocytes ont été fécondés "in vitro", (soit 72%), 19 se sont développés (47%) et 15 embryons ont été transférés (37%) chez 12 patientes, le pourcentage de transfert par laparoscopie est maintenant de 50% (tableau III et fig. 9). La présence de 2 pronucléi et/ou de 2 globules polaires (fig. 5) fut observée en moyenne à 17 heures, alors que le pre-

mier (fig. 6), le second (fig. 7 et 8) et le troisième clivage ont été vus respectivement à 40, 44 et 54 heures post-insémination (tableau IV).

Discussion

1) Récolte ovocytaire : l'efficacité de notre méthode de récolte ovocytaire (64% par rapport au nombre de follicules ponctionnés) ne s'est pas améliorée en dépit de changements du matériel de ponction. Ceci peut s'expliquer par le fait que contrairement aux autres équipes travaillant sur le sujet, nous n'avons jamais effectué de laparoscopies de sélection chez nos patientes. Nous avons par ailleurs compté comme ponction, toute aspiration folliculaire qui nous donnait quelques gouttes de liquide quelles que soient la taille et la visibilité du follicule ponctionné. Nous obtenons tout de même un ovocyte dans 80% des laparoscopies ainsi faites, et non sélectionnées. En dépit de l'absence de sélection première, 5 seulement des 49 femmes que nous avons traitées (10%) ont dû être retirées du programme après la première laparoscopie, en raison soit du danger encouru par la patiente lors de celle-ci, soit de l'inaccessibilité totale des ovaires. Une seule de nos patientes (2%) a dû subir une laparotomie à cause d'une suspicion de blessure intestinale

Tableau II

Récolte ovocytaire, fécondation et transfert d'embryons
Août 1979 — Décembre 1982

Nombre laparoscopies	Nombre follicules ponctionnés		Nombre d'ovocytes recueillis	
	Total (%)	M/Laparoscopie	Total (%)	M/Laparoscopie
67	142 ₍₁₀₀₎	2,1	91 ₍₆₄₎	1,3

Nombre d'ovocytes (%)	NB Fécondations		NB Développements		NB d'embryons transférés		NB Transferts	
	Total (%)	M/Laparo	Total (%)	M/Laparo	Total (%)	M/Laparo	Total (%)	M/Laparo
91 ₍₁₀₀₎	48 ₍₅₄₎	0,7	26 ₍₂₉₎	0,3	19 ₍₂₀₎	0,3	15	0,2

Tableau III

Récolte ovocytaire, fécondation et transfert d'embryons
19 juillet 1982 — 31 décembre 1982

Nombre laparoscopies	Nombre follicules ponctionnés		Nombre d'ovocytes recueillis	
	Total (%)	M/Laparoscopie	Total (%)	M/Laparoscopie
25	62 ₍₁₀₀₎	2,5	40 ₍₆₄₎	1,6

Nombre d'ovocytes (%)	NB Fécondations		NB Développements		NB d'embryons transférés		NB Transferts	
	Total (%)	M/Laparo	Total (%)	M/Laparo	Total (%)	M/Laparo	Total	M/Laparo
40 ₍₁₀₀₎	29 ₍₇₂₎	1,1	19 ₍₄₇₎	0,7	15 ₍₃₇₎	0,6	12	0,5

et qui s'est avérée superficielle. Ces chiffres mettent en doute la nécessité de pratiquer systématiquement une laparoscopie de sélection avant de tenter une première ponction folliculaire, compte tenu des coûts inhérents à cette technique.

2) Fécondation et développement embryonnaire : l'amélioration de nos résultats (fig. 9) en deuxième période tient à diverses modifications techniques. La stimulation ovulatoire par Clomid-hCG chez toutes les patientes permet une augmentation significative du nombre d'ovocytes obtenu lors de chaque laparoscopie et par conséquent une plus grande possibilité de fécondation et de transfert d'embryons pour chaque patiente (50%). Un contrôle plus strict de la pression à l'aspiration folliculaire (100 mg de mercure), la présence des biologistes au cours de la laparoscopie et une maturation ovocytaire "in vitro" fournissent des ovocytes de meilleure qualité. Notre taux de fécondation "in vitro" a également été augmenté par une technique plus adéquate de capacitation des spermatozoïdes. Des contrôles de qualité très stricts des milieux de culture de même que l'intervalle entre le traitement au Clomid et l'induction à l'hCG semblent avoir une très grande influence sur la qualité de la fécondation et du développement embryonnaire.

3) Comparaison avec les autres équipes¹⁷ : les résultats que nous présentons peuvent sembler inférieurs à ceux des autres équipes. Celle des Jones¹⁸ réussit 95% de fécondation, mais ce résultat est exprimé en fonction d'ovocytes fécondables seulement¹⁹, c'est-à-dire ceux qui sont pré-ovulatoires ou maturés "in vitro" éliminant ainsi les ovocytes atrétiques. À la suite de 29 laparoscopies, ils obtiennent ainsi seulement 22 ovocytes "fécondables". Ces ovocytes ont donc un meilleur développement et le pourcentage de transfert en sera d'autant amélioré. Par ailleurs, si l'on compare des éléments identiques, nos résultats tant pour le prélèvement, la fécondation et le développement embryonnaire sont comparables à ceux des grandes équipes travaillant dans ce domaine. Par exemple, notre plan de développement observé après fécondation de l'ovocyte humain "in vitro" se compare avantageusement à celui déjà publié par Edwards²⁰ (tableau IV). Le trop petit nombre de nos cas et l'irrégularité de nos essais peuvent expliquer l'absence de grossesse jusqu'à ce jour.

Tableau IV

Plan de développement de 32 embryons humains fécondés in vitro

Stade de développement	Nombre d'embryons observés ayant atteint le stade de développement	M ± S.D.	Minimum
Pronucleus et/ou globules polaires	13	17,08 ± 0,64 heures	16 heures
2 cellules	16	39,69 ± 3,24 heures	30 heures
4 cellules	24	44,00 ± 5,99 heures	38 heures
8 cellules	7	53,57 ± 5,06 heures	44 heures

M : Moyenne des valeurs
S.D. : Écart-type

Summary

During phase I which is considered a "running in" period to organize an "In vitro Fertilization Center" and master the techniques we have done sixty-seven laparoscopies for ova recovery on forty-nine patients whose sterility was caused by irreparable tubal pathology. Seventeen laparoscopies were done during a natural cycle monitored by a combination of rapid LH radioimmunoassays and ovarian echography, and fifty were done during cycles stimulated by a treatment of Clomid-hCG. Since July 1982, major changes were made in the protocole necessitating a break-down of phase I into a second period.

During the first period (August 1979 to July 1982) forty-two laparoscopies were done and fifty-one (100%) ova were recovered. Nineteen (37%) were fertilized "in vitro", seven (13%) cleaved and four (8%) were replaced "in utero" in four patients (10% of laparoscopies).

During the second period, forty (100%) ova were recovered during twenty-five laparoscopies. Twenty-nine (72%) were fertilized, nineteen (47%) cleaved and fifteen (37%) were replaced in utero in twelve patients (48% of laparoscopies). The small number of our cases may explain the fact that no pregnancy has occurred yet.

Bibliographie

- Rioux J.E., Bastide A.F., Tremblay A. et Brassard A. : Artificiel transport of the ovum from the ovary to the uterus. *J. Reprod. Med.*, 1969 ; 2:168-75.
- Lambert R.D. et Hamner C.E. : In vitro fertilization of rabbit eggs in oviduct secretions from different days before and after ovulation. *Fertil. Steril.*, 1975 ; 26:660-6.
- Lambert R.D., Blanchette L.G. et Tourigny M. : The relationship between sperm concentration and fertilization in vitro of rabbit ova. *Anim. Reprod. Sci.*, 1978 ; 1:43-47.
- Rioux J.E., Lambert R.D., D'Amours D., Soucy B. et Brassard A. : Prélèvement des ovules de bovins par laparoscopie : résultats préliminaires. *Union méd., Can.*, 1980 ; 109:535-46.
- Bavister B.D., Edwards R.G., Steptoe P.C. : Identification of the mid piece and tail of the spermatozoon during fertilization of the human egg "in vitro". *J. Reprod. Fertil.*, 1969 ; 20:159.

- Hilson D., Bruce R.L., Sims D.G. : Successful pregnancy following "in vitro" fertilization. *Lancet*, 1978 ; 2:473.
- Steptoe P.C., Edwards R.G. : Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 1978 ; 2:366.
- Edwards R.G., Steptoe P.C., Purdy J.N. : Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryo grown "in vitro". *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1980 ; 87:737.
- Edwards R.G. : Test-tube babies, 1981 : *Nature*, 1981 ; 293:253.
- Lopata A., Brown J.B., Leeton J.F., McTalbott J., Wood C. : "In vitro" fertilization of preovulatory ovocytes and embryo transfer in infertile patients treated with clomiphene and human chorionic gonadotrophin. *Fertil. Steril.*, 1978 ; 30:27.
- Lopata A., Johnston I.W.H., Hoult I.J., Speirs A.I. : Pregnancy following intra-uterine implantation of an embryo obtained by "in vitro" fertilization of a preovulatory egg. *Fertil. Steril.*, 1980 ; 33 :117.
- Wood C., Trouson A., Leeton J.F., Renou P.M., Walters W., Buttery B.W., Grimwade J., Spensley J., Yu V. : Clinical features of eight pregnancies resulting from "in vitro" fertilization and embryo transfer. *Fertil. Steril.*, 1982 ; 38:22.
- Jones H.W., Jones G.S., Andrews M.C., Acosta A., Bundren C., Garcia J., Sandow B., Veeck L., Wilkes C., Witmyer J., Wortham J.E., Wright G. : The program for "in vitro" fertilization at Norfolk. *Fertil. Steril.*, 1982 ; 38:14.
- Lemay A., Bastide A., Lambert R.D., Rioux J.E. : Prediction of human ovulation by rapid luteinizing hormone (LH) radioimmunoassay and ovarian ultrasonography. *Fertil. Steril.*, 1982 ; 38:194.
- Lemay A., Dubois R., Gagnon P. : Assessing the preovulatory LH surge with a three-hour radioimmunoassay. *J. Reprod. Med.* : sous presse.
- Speirs A.L., Lopata A., Gronow M.J., Kellow G.N., Johnston W.I.H. : Analysis of the benefits and risks of multiple embryo transfer. *Fertil. Steril.*, 1983 ; 39:468.
- Rosenstiel B. : Fécondation "in vitro" et transfert d'embryon, bases physiologiques. Analyse comparée de différents protocoles à partir de la littérature. Thèse, Faculté de médecine Louis Pasteur, Strasbourg, France, 1982.
- Jones H.W., Jones G.S., Andrews M.C., Acosta A., Bundren C., Garcia J., Sandow B., Veeck L., Wilkes C., Witmyer J., Wortham J.E., Wright G. : The program for "in vitro" fertilization at Norfolk. *Fertil. Steril.*, 1982 ; 38:14.
- Veeck L.L., Wortham J.W.E., Witmyer J., Sandow B.A., Acosta A.A., Garcia J.E., Jones G.S., Jones H.W. : Maturation and fertilization of morphologically immature human ovocytes in a program of "in vitro" fertilization. *Fertil. Steril.*, 1983 ; 39:594.
- Edwards R.G., Purdy J.M., Steptoe P.C. et Walters D.E. : The growth of human preimplantation embryos "in vitro". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1981 ; 141:408-416.

Prévalence des blessures et des maladies lors de Jeux du Québec

Hugues Lavallée⁽¹⁾ et Micheline P. Goulet⁽²⁾

Résumé

La plupart des enquêtes sur les blessures lors de compétitions sportives se font au niveau de "High School" ou d'universités américaines. Nous avons voulu répertorier le nombre et le type de blessures et de maladies qui sont survenues lors des finales des Jeux du Québec en 1978 et 1979. Les blessures et les maladies sont aussi fréquentes chez les membres accrédités non participants aux compétitions que chez les participants. Dans certaines disciplines il y a presque autant de blessures lorsque le participant est hors compétition que lorsqu'il est en entraînement ou en compétition. L'examen des résultats nous permet de proposer une rationalisation des ressources de santé et un meilleur encadrement des jeunes athlètes.

Depuis des siècles, l'hygiène et la sécurité dans la pratique des sports ont fait l'objet de préoccupations de la part de tous les intervenants dans ce domaine. Les Grecs confiaient l'autorité nécessaire aux médecins pour entraîner, soigner et diriger leurs athlètes, afin d'assurer une meilleure performance et une plus grande sécurité aux Jeux olympiques. Néron, lui, veillait à ce que ses bêtes féroces et les gladiateurs qui allaient les affronter soient tous en bonne santé afin de donner le meilleur spectacle possible. On retrouve ce paradoxe encore aujourd'hui tant dans l'organisation du sport professionnel que dans le sport amateur. Cependant, une plus grande connaissance des facteurs de risques et des modes de prévention ont fait de la pratique du sport un moyen exceptionnel d'acquérir et de maintenir chez les participants une intégrité physique et psychologique essentielle à la qualité de la vie.

Problématique

Plusieurs disciplines sportives ont fait l'objet d'enquêtes épidémiologiques, sur la prévalence et la gravité des blessures lors de compétitions spor-

tives. Les blessures au football sont bien décrites par Feldick¹⁷, Mertz²⁹, Blyth et coll.⁹ et Murphy³², alors que Hughes a évalué la valeur de protection du casque par électroencéphalogramme²⁶. Burke¹³, Davis¹⁶ et Bohlmann¹⁰ ont décrit certaines blessures survenues dans le cyclisme et l'American Academy of Pediatrics¹ a établi un programme de sécurité dans cette discipline sportive. Pendant que Garfinkel²⁰ décrit les blessures mineures chez une équipe professionnelle de baseball, Francis¹⁸ discute de la blessure la plus fréquente chez les jeunes joueurs de baseball soit, les blessures au coude et à l'épaule. Hale²³ s'intéresse à l'équipement général et à l'équipement individuel de protection. Haycock²⁵ décrit les blessures à la main et discute du traitement et de la réhabilitation de ces blessures pour le joueur de baseball. Kunlund²⁷ considère que les blessures à la crosse sont relativement moins nombreuses et moins sévères si l'on considère que les règlements permettent l'usage du bâton pour contrer l'adversaire et que l'équipement protecteur est limité. Une table ronde présidée par le Dr Allan J. Ryan^{4,5} a discuté de la prévention et du traitement du "tennis elbow". Priest suggère que les effets nocifs du tennis sont cumulatifs et que plusieurs facteurs peuvent intervenir avant que la douleur apparaisse au niveau du coude des athlètes pratiquant le tennis^{37,38}. James⁶ affirme que les ténosynovites et les tendinites et en particulier les tendinites du tendon d'Achille sont les blessures les plus fréquentes chez les coureurs. Thomas⁴³ a vérifié les modifications du taux de lipoprotéines dans le sang, du VO₂ max (ml.kg⁻¹.min⁻¹) et du pourcentage du tissu adipeux du coureur de distance, du sprinter, du sauteur et du leveur de poids pendant une année d'activité.

1) M.D., F.R.C.P. (c), professeur, département des sciences de la santé, Université du Québec à Trois-Rivières.

2) B.Péd., (Éd. phys.) auxiliaire de recherche, département des sciences de la santé, Université du Québec à Trois-Rivières.

Article reçu le : 1.8.83
Avis du comité de lecture le : 26.8.83
Acceptation définitive le : 28.9.83

Noble³³ a tracé un programme de soins médicaux lors des courses de longue distance à la suite d'un marathon à New York en 1978, comptant plus de 10 000 participants. Hanson, à la même occasion, a discuté des problèmes de la chaleur chez les coureurs²⁴. Pardon³⁵ a fait une revue de la littérature concernant les blessures au soccer. Il affirme que 70% des blessures surviennent aux membres inférieurs et que la plupart des blessures ne sont pas sérieuses. Smolaka^{40,41} décrit dans ses articles, les blessures à l'aine chez les joueurs de soccer et discute de la prévention secondaire et de la réhabilitation des blessures qui surviennent dans cette discipline sportive.

Pedegana³⁶ déplore le peu d'étude sur les blessures dans le ski nautique. Les causes de ces blessures sont souvent méconnues, il suggère que des études épidémiologiques soient entreprises pour déterminer le diagnostic étio-logique et par la suite intensifier la prévention des accidents dans cette discipline. Quelques auteurs ont discuté de l'incidence des maladies lors des activités sportives mais toujours à partir d'une compilation au bureau du médecin^{3,7,8,11,12,15,19,21,30,31,34}.

La plupart des travaux précités ont été fait à partir de statistiques concernant des athlètes de "high school" américain ou de clubs sportifs. Le taux des blessures est le même chez les garçons et chez les filles dans la pratique de sports identiques³⁹. La prise de position de l'American Academy of Pediatrics² concernant les blessures aux jeunes athlètes, doit être renforcée par des statistiques faisant ressortir les facteurs de risques que l'on retrouve dans les compétitions sportives pour des enfants et des adolescents.

Nous avons réalisé une enquête de type prospectif sur les accidents et les maladies survenus au cours de finales provinciales des Jeux du Québec. Ces Jeux du Québec se déroulent pendant dix jours et regroupent environ 3 000 à 4 000 participants âgés d'au moins dix ans et pour la plupart de moins de dix-huit ans, dans quatorze à dix-huit disciplines sportives. Ces compétitions sportives ont lieu chaque année, dans une même ville hôte, choisie deux à trois ans à l'avance. Cette période d'attente permet à la ville hôte de préparer les sites de compétition et d'organiser les services aux athlètes participants, aux accompagnateurs (membres accrédités) et aux spectateurs.

L'objectif de cette enquête est de pouvoir préciser certains facteurs de risques d'accidents et de maladies, d'évaluer les possibilités de relation entre les différents facteurs, lors de compétitions sportives impliquant des enfants et des adolescents des deux sexes.

Méthodologie

Nous avons fait l'enquête à l'aide d'un formulaire pré-établi qui est complété au poste de santé principal, par l'infirmier(ère) et le médecin responsable. Des postes secondaires de santé sont prévus sur chaque site de compétition. Les responsables de ces postes secondaires de santé sont des médecins pour les compétitions à risques d'accidents sévères, des physiothérapeutes et des infirmiers(ères) pour les postes à risques intermé-

diaires, et des bénévoles, qui ont suivi des cours de premiers soins, sur les sites de compétitions sans risque de blessures sérieuses.

Résultats

Les admissions au service de santé indiquent que l'individu présente des symptômes découlant d'une maladie ou d'un accident. Nous remarquons que le pourcentage des membres accrédités admis au service de santé est significativement plus élevé que celui des participants pour les compétitions de 1978 et 1979 ($P \leq 0,00$) (tableau I).

Le pourcentage d'admission pour les traumatismes est sensiblement le même pour les membres accrédités et les participants. Cependant, nous remarquons qu'il y a proportionnellement trois fois plus de membres accréd-

Tableau I

Admissions au service de santé

Catégories	1978			1979		
	Masc.	Fém.	Total	Masc.	Fém.	Total
Participants	169	70	239	250	139	389
% (J)*	8,6%	7,0%	8,1%	14,5%	12,2%	13,6%
Total	1968	995	2963	1726	1141	2867
Memb. accréd.	71	50	121	120	95	215
% (J)*	—	—	12,6%	—	—	21,9%
Total	—	—	964	—	—	982
Visiteurs	6	4	10	8	7	15
Total	246	124	370	378	241	619

* J = Nb. de patients/nb. total de la catégorie

Tableau II

Traumatismes & maladies / catégorie et % / nb. total de la catégorie

Catégories	1978				1979			
	Traumatismes		Maladies		Traumatismes		Maladies	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Participants	163	5,5	71	2,4	278	9,7	115	4,0
Memb. accréd.	42	4,4	81	8,4	93	9,5	128	13,0
Visiteurs	5	—	6	—	8	—	7	—
Total	210		158		379		250	

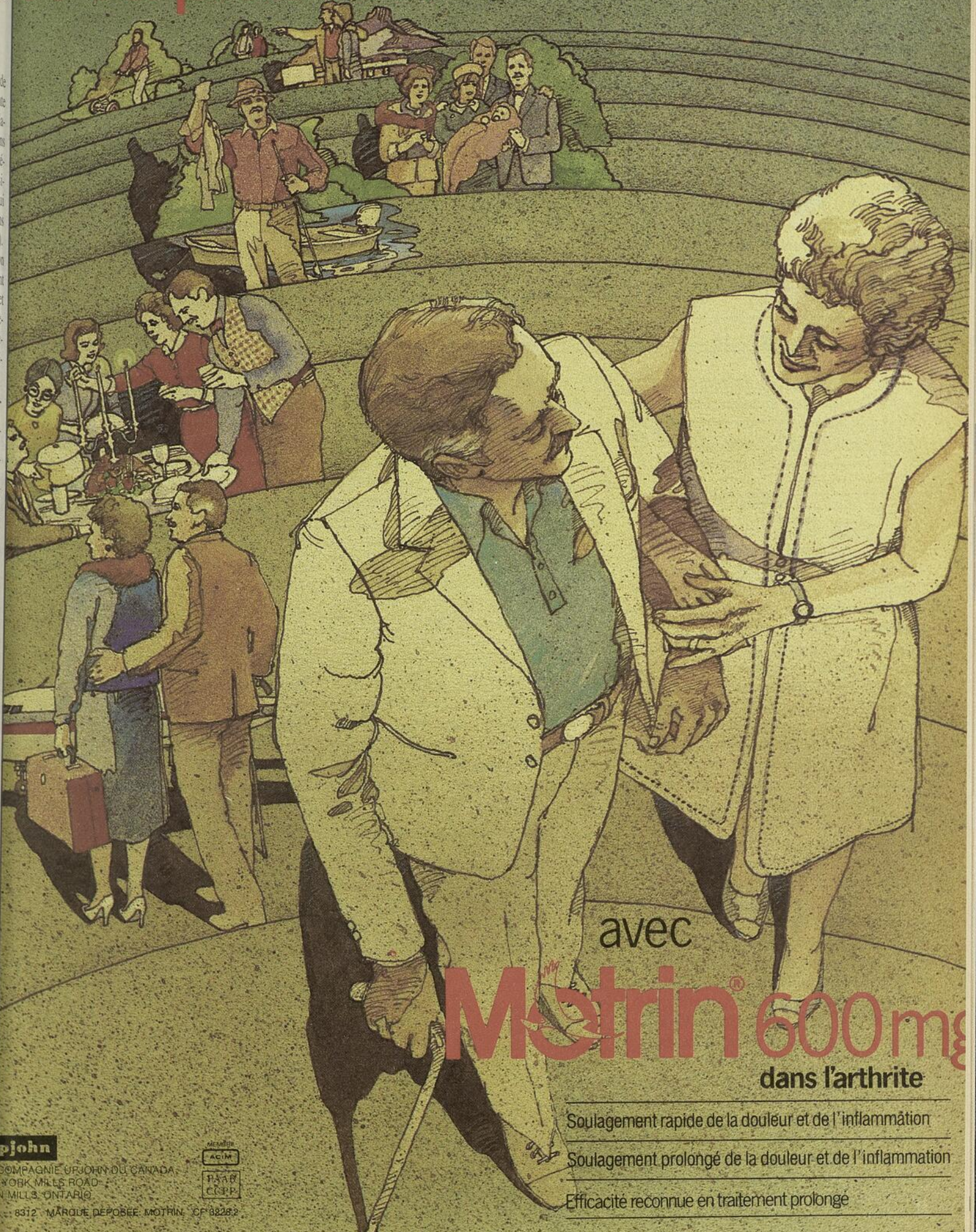
Tableau III

Traumatismes & maladies / catégorie et % / nb. total de la catégorie

Catégories	1978		1979	
	Traumatismes		Maladies	
	Total	%	Total	%
Participants	441	7,6	186	3,2
Memb. accréd.	135	6,9	209	10,7
Visiteurs	13	—	13	—
Total	589		408	

ont suivi
s, sur les
risque de

On va plus loin



avec

Motrin® 600mg

dans l'arthrite

- Soulagement rapide de la douleur et de l'inflammation
- Soulagement prolongé de la douleur et de l'inflammation
- Efficacité reconnue en traitement prolongé

Upjohn
COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
5 YORK MILLS ROAD
SCARBOROUGH, ONTARIO
M1V 4R2

MEMBER
ACIM
PAAB
CCPP

8312 MARQUE DÉPOSÉE MOTRIN® CP 3828-2

dités qui utilisent le service de santé pour les maladies que les participants (tableau II, tableau III).

Le nombre de participants par discipline qui ont été admis au service de santé indique chez les garçons, que la crosse (19,4%), le soccer (13,8%), l'athlétisme (16,9%) et le cyclisme (14,3%) sont des disciplines qui comportent le plus de risques. Pour les athlètes féminins, l'athlétisme (14,6%), le plongeon (16,8%), le cyclisme (12,3%) représentent les disciplines où il y a proportionnellement le plus d'accidents (tableau IV). L'analyse des comparaisons entre les proportions des blessures et des maladies survenues dans les différentes disciplines

Tableau IV

Participants admis au service de santé par discipline

1978 & 1979

Disciplines	Masc.	%	Fém.	%	Total	%
Athlétisme	126	16,9	91	14,6	217	15,9
Canot-kayak	12	5,3	9	7,3	21	6,0
Crosse	73	19,4	—	—	73	19,4
Cyclisme	32	14,3	9	12,3	41	13,8
Golf	4	6,3	2	3,8	6	5,2
Natation	35	6,3	36	6,4	71	6,3
Pétanque	4	3,9	6	6,1	10	5,0
Plongeon	9	8,6	17	16,8	26	12,6
Ski nautique	8	5,9	2	2,6	10	4,7
Soccer	74	13,8	—	—	74	13,7
Tennis	8	5,8	10	7,2	18	6,5
Tir à l'arc	6	4,4	12	10,9	18	7,3
Voile	16	9,4	3	8,1	19	9,1
Water polo	2	1,1	6	4,3	8	2,6

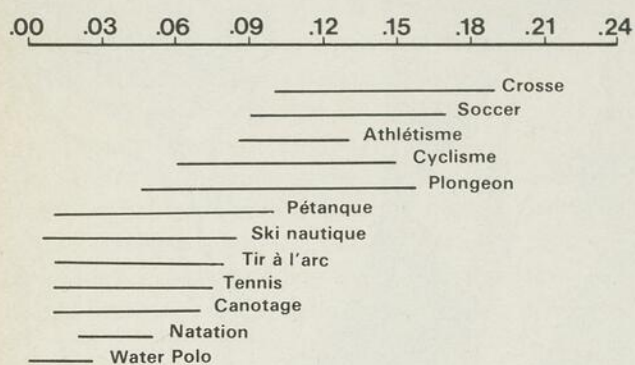


Figure 1 — Comparaison entre les proportions des blessures et maladies / participants / disciplines - 1978.

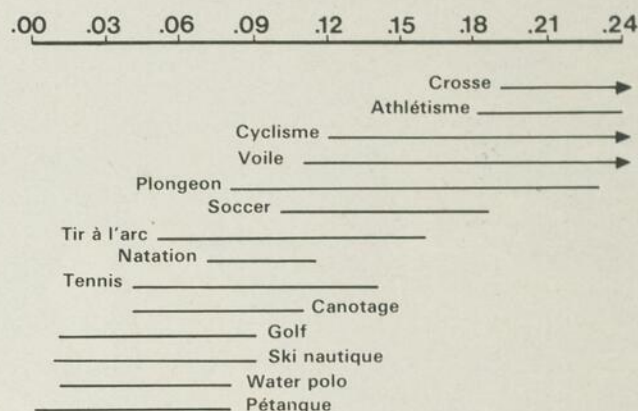


Figure 2 — Comparaison entre les proportions des blessures et maladies / participants / disciplines - 1979.

nous indiquent que la crosse, le soccer, l'athlétisme, le cyclisme et le plongeon sont les sports qui présentent le plus de facteurs de risques (figures 1 et 2).

Le pourcentage de traumatisme des participants par disciplines est relativement plus élevé à la crosse (15,6%), l'athlétisme (13,5%), le cyclisme (11,1%), le plongeon (9,7%) et le soccer (8,5%) que dans les autres disciplines (tableau V). Quant au pourcentage des maladies, il indique que la prévalence est relativement semblable pour toutes les disciplines (tableau V). Les accidents surviennent pendant l'entraînement, pendant la compétition ou hors compétition. Les traumatismes subis par les participants en athlétisme sont presque aussi fréquents hors compétition (3,7%) que pendant la compétition (4,5%) et demeurent relativement élevés en entraînement (2,7%). Pour ceux qui ont participé en plongeon, la proportion de participants blessés est nettement supérieure en entraînement (5,3%) hors compétition (2,4%) que pendant la compétition elle-

même (1%). Les participants au soccer, à la crosse ont subi des blessures surtout lors des compétitions. Pour le cyclisme, 5,4% des participants ont subi des blessures pendant la compétition, comparativement à 3% pendant l'entraînement (tableau VI).

Tableau V

Nombre et pourcentage des participants qui ont subi des lésions et/ou maladies / discipline

1978 & 1979

Disciplines	Traumatismes	%	Maladies	%
Athlétisme	185	13,5	33	2,4
Canot-kayak	8	2,3	13	3,7
Crosse	59	15,6	14	3,7
Cyclisme	33	11,1	8	2,7
Golf	3	2,6	3	2,6
Natation	33	2,9	38	3,4
Pétanque	6	3,0	4	2,0
Plongeon	20	9,7	6	2,9
Ski nautique	4	1,9	6	2,8
Soccer	46	8,5	27	5,0
Tennis	11	4,0	7	2,5
Tir à l'arc	9	3,7	9	3,7
Voile	11	5,3	8	3,8
Water polo	5	1,6	3	1,0

Les membres inférieurs et supérieurs constituent le site privilégié des blessures en athlétisme, à la crosse, au cyclisme, à la natation et au soccer (tableau VII). Le taux de blessures à l'abdomen et au bassin est relativement élevé en athlétisme, soit 8,9% des bles-

sures. Le pourcentage élevé des traumatismes à l'abdomen et au bassin pour la natation, la pétanque et le tir à l'arc n'a pas de signification particulière compte tenu du peu de blessures qui surviennent dans ces disciplines (tableau VII).

L'indice de gravité d'un accident ou d'une maladie est spécifique à un auteur. Nous avons choisi l'indicatif présenté dans le tableau VIII parce que nous croyons qu'il reflète l'état de santé d'un individu selon des critères médicaux.

Lors des finales provinciales des Jeux du Québec en 1978 et 1979, les blessures survenues en athlétisme, à la crosse et au soccer représentent un indice de gravité plus élevé que toutes les autres disciplines. Nous avons identifié 34 blessures (12,1% du total des blessures) de ces trois disciplines dont l'indice de gravité est de grade III, 78 blessures (27,9%) de grade II et 168 blessures (60%) de grade I, sur un total de 280 blessures survenues chez les participants à ces trois disciplines. Il y a eu 36 arrêts de compétition lors de ces deux finales provinciales (tableau IX).

L'absence d'observateur sur les sites de compétition ne nous a pas permis d'identifier et de préciser les facteurs contributifs en rapport avec les blessures lors des compétitions sportives (tableaux X et XI).

Nous avons regroupé les blessures selon leurs similitudes (tableau XII). Des athlètes qui ont participé en athlétisme, 5,7% ont eu des accidents du groupe C, alors que 3,4% ont souffert de lésions du groupe B. On remarque que les adeptes de la crosse et du

Tableau VI

Traumatismes / N. total de participants / discipline

Traumatismes 78 & 79

Disciplines	Entraînement		Compétition		Hors Compétition	
	No	%	No	%	No	%
Athlétisme	37	2,7	62	4,5	51	3,7
Canot-kayak	2	0,6	2	0,6	4	1,1
Crosse	2	0,5	40	10,6	5	1,3
Cyclisme	9	3,0	16	5,4	3	1,0
Golf	—	—	1	0,9	2	1,7
Natation	1	0,1	4	0,4	19	1,7
Pétanque	—	—	—	—	3	1,5
Plongeon	11	5,3	2	1,0	5	2,4
Ski nautique	1	0,5	—	—	1	0,5
Soccer	2	0,4	29	5,4	3	0,6
Tennis	2	0,7	7	2,5	—	—
Tir à l'arc	—	—	5	2,0	5	2,0
Voile	1	0,5	7	3,4	3	1,4
Water polo	—	—	4	1,3	—	—

soccer ont surtout des blessures du groupe B, soit respectivement 12,2% et 6,1%. Alors que le cyclisme provoque surtout des blessures du groupe A (tableau XIII).

Les participants qui ont subi un traumatisme viennent surtout au service de santé entre 9h00 et 18h00, alors que les participants présentant des symptômes de maladies consultent entre 6h00 et 20h00 avec une affluence un peu plus marquée à 12h00 et 18h00 (figure 3). Pour les membres accrédités les consultations pour maladies surviennent surtout entre 9h00 et 13h00, avec une légère augmentation à 21h00 par rapport au rythme de la journée. Les membres accrédités blessés consultent à peu près également à toutes les heures de la journée situées entre 8h00 et

22h00 (figure 4). Le nombre de consultations des visiteurs pour les maladies et les traumatismes demeurent minimes et se répartissent également entre 8h00 et 24h00 (figure 5).

Discussion

Nos résultats démontrent qu'il y a proportionnellement plus de membres accrédités qui bénéficient d'une façon significative ($P \leq 0,01$) des services de santé organisés aux sites de compétitions aux finales provinciales des Jeux du Québec. L'objectif premier de ce service est la prévention et le traitement des maladies et des traumatismes qui surviennent chez les athlètes lors des compétitions ; on peut se demander si l'utilisation des res-

Tableau VII

Traumatisme des participants / région corporelle / discipline sportive — 1978 & 1979

Régions corporelles

Disciplines	Tête		Cou		Thorax		Abdom.- Bassin		Memb. Supér.		Memb. Infér.		Total
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	
Athlétisme	3	1,5	2	1,0	2	1,0	18	8,9	24	11,8	154	75,9	203
Canot-Kayak	2	22,2	—	—	1	11,1	—	—	1	11,1	5	55,5	9
Crosse	7	11,3	4	6,5	4	6,5	5	8,1	16	25,8	26	41,9	62
Cyclisme	3	6,5	1	2,2	4	8,7	3	6,5	8	17,4	27	58,7	46
Golf	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	100,0	3
Natation	3	9,1	1	3,0	1	3,0	3	9,1	13	39,4	12	36,4	33
Pétanque	2	33,3	—	—	—	—	1	16,7	2	33,3	1	16,7	6
Plongeon	1	4,3	2	8,7	2	8,7	2	8,7	4	17,4	12	52,2	23
Ski nautique	1	20,0	2	40,0	—	—	—	—	1	20,0	1	20,0	5
Soccer	7	14,3	—	—	—	—	—	—	7	14,3	35	71,4	49
Tennis	—	—	—	—	—	—	—	—	3	25,0	9	75,0	12
Tir à l'arc	—	—	—	—	—	—	1	10,0	5	50,0	4	40,0	10
Voile	1	8,3	—	—	1	8,3	—	—	5	41,7	5	41,5	12
Water polo	2	40,0	—	—	1	20,0	—	—	—	—	2	40,0	5
Total	32		12		16		33		89		296		478

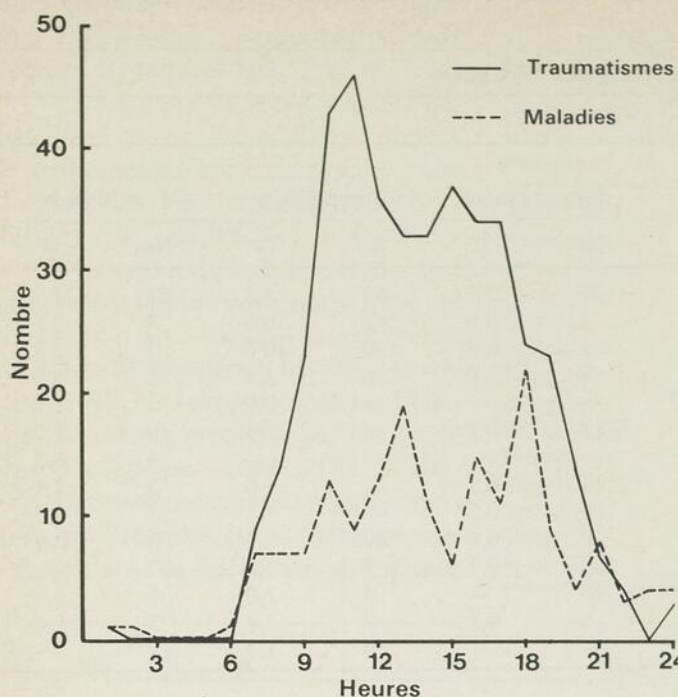


Figure 3 — Traumatismes - maladies / participants / heures 1978 - 1979.

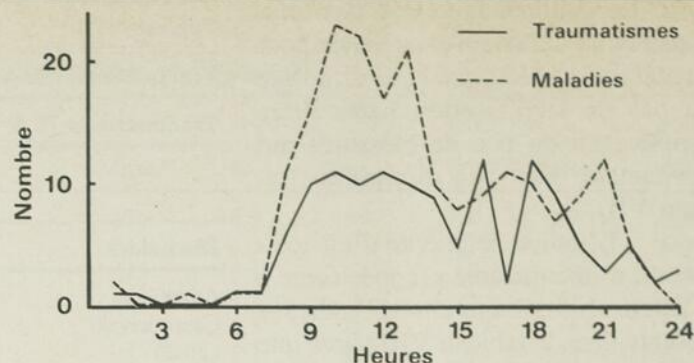


Figure 4 — Traumatismes - maladies / membres accrédités / heures 1978 - 1979.

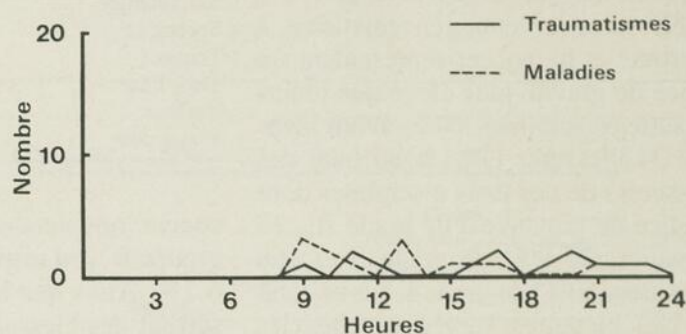


Figure 5 — Traumatismes - maladies / visiteurs / heures 1978 - 1979.

Tableau VIII

Indice de gravité des accidents et maladies

	Atteinte fonctionnelle		Atteinte anatomique	Incapacité
Grade I	X m		X a	—
Grade II	X	et	X	—
Grade III	X	et/ou	X	temporaire
Grade IV	X	et/ou	X	permanente
Grade V	X	et/ou	X	décès

m = maladie
a = accident

Tableau IX

Indice de gravité

Disciplines	Traumatismes - 78 & 79					Maladies - 78 & 79				
	Indice de gravité			Arrêt de compétition		Indice de gravité			Arrêt de compétition	
	1	2	3	Déf.	Temp.	1	2	3	Déf.	Temp.
Athlétisme	104	60	14	10	5	22	9	2	—	4
Canot-kayak	5	—	3	—	3	9	2	2	1	1
Crosse	32	14	10	4	7	9	2	3	1	4
Cyclisme	26	2	3	1	1	7	1	—	—	—
Golf	2	1	—	—	1	2	—	1	1	—
Natation	18	12	3	1	3	21	9	8	4	6
Pétanque	6	—	—	—	—	4	—	—	—	—
Plongeon	14	5	1	1	1	5	1	—	—	1
Ski nautique	3	1	—	—	—	3	3	—	—	—
Soccer	32	4	10	4	6	22	2	3	2	—
Tennis	8	1	2	2	—	6	—	1	1	1
Tir à l'arc	5	2	2	—	1	9	—	—	—	—
Voile	9	1	1	—	1	7	1	—	—	—
Water polo	—	2	3	1	2	3	—	—	—	—
Total	264	105	52	24	31	129	30	20	10	17

sources humaines et physiques du service de santé répond à cet objectif. Cependant, il faut réaliser que l'arrivée de 6 000 à 7 000 personnes, dans une ville d'une population de 20 000 à 50 000 personnes, représente une demande de services médicaux considérable qui congestionnerait très vite les salles d'urgence déjà fort occupées et accaparerait sûrement les professionnels de la santé aux dépens des résidents de la ville. Les parents qui confient leurs jeunes enfants à l'organisation des Jeux du Québec pour une compétition sportive qui se déroule dans une ville étrangère, sont sûrement plus rassurés si un service de soins de santé est organisé sur les sites de compétitions et d'hébergement.

On s'explique mal que les membres accrédités ont présenté plus de maladies et autant de blessures que les athlètes. Serait-ce que les activités sociales réservées aux membres accrédités seraient plus à risques que les compétitions elles-mêmes ?

Il n'est pas surprenant de considérer que pour les garçons, la crosse et le soccer représentent des compétitions sportives où l'on retrouve un taux de blessures relativement élevé. Il en est de même pour l'athlétisme et le cyclisme dans les deux sexes. Plusieurs auteurs ont remarqué la même prévalence^{14,22,28,42}. Les bles-

Tableau X

Facteurs contributifs

Codes

2	Fatigue
3	Règlement non observé
4	Équipement général et condition du terrain
5	Équipement personnel
6	Imprudence
7	Condition climatique
8	Autre - spécifier
x	Inconnu

Tableau XII

Types de lésions

Groupe A	Abrasion Brûlure Infection Inflammation Lacération Phlyctène
Groupe B	Contusion Hématome superficiel Plaie pénétrante
Groupe C	Élongation musculaire Rupture ou arrachement du tendon Tendinite Ténosynovite Bursite
Groupe D	Déchirure ligamentaire Entorse Luxation Sub-luxation
Groupe E	Fracture Hématome sous-périosté
Groupe F	Crampe musculaire
Groupe G	Autre

sures subies par les athlètes sont la plupart du temps plus nombreuses lors de compétitions et de l'entraînement. Cependant, il est étonnant de retrouver

Tableau XI

Facteurs contributifs des traumatismes / discipline sportive

1979

Disciplines	Code des facteurs contributifs								Inconnu
	2	3	4	5	6	7	8		
Athlétisme	1				2	1		121	
Canot-kayak				1				6	
Crosse		2			1		2	31	
Cyclisme	1		1					17	
Golf								3	
Natation			1		7			14	
Pétanque					1			1	
Plongeon								13	
Ski nautique								1	
Soccer					1			21	
Tennis				1				6	
Tir à l'arc					1			6	
Voile					1	1		9	
Water polo								3	
Total	2	2	2	2	14	2	2	252	

3,7% des participants à l'athlétisme, 2,4% en plongeon, 2% au tir à l'arc qui se blessent hors compétition. L'insuffisance de l'encadrement des jeunes athlètes par les membres accrédités et les responsables de mission est à notre avis un facteur important dans l'incidence des blessures hors compétition. L'indice de gravité III s'applique à 12,4% de toutes les blessures et environ la moitié de ces blessures ont amené un arrêt de compétition définitif. Aux finales provinciales des Jeux du Québec, la plupart des athlètes sont des enfants en croissance et l'arrêt de compétition temporaire ou définitif est décrété beaucoup plus rapidement que dans les compétitions de niveau supérieur ou dans les compétitions professionnelles. Nous croyons que cette attitude plutôt sévère sur les arrêts de compétitions respecte la philosophie qui préside aux recommandations de la Canadian Pe-

diatrics Association et American Pediatrics Academy¹.

Conclusion

Il y aurait possibilité de minimiser le taux de blessures hors compétition en prévoyant un encadrement plus rationnel et effectif des jeunes athlètes. Il faudrait, à notre avis, poursuivre une recherche plus spécifique sur les facteurs de risques sur les sites de compétitions et d'hébergement, tel l'état et les modalités d'utilisation de l'équipement général ou de l'équipement protecteur personnel, l'observation des règlements, le travail des officiels, la négligence de l'athlète, etc. Les résultats de cette recherche permettraient de préciser les causes des blessures et des maladies que nous avons décrites et par conséquent, d'en améliorer la prévention primaire et secondaire.

Tableau XIII

Types de lésions / discipline

Disciplines	A		B		C		D		E		F		G	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Athlétisme	18	1,3	46	3,4	78	5,7	24	1,8	1	0,1	16	1,2	7	0,5
Canot-kayak	2	0,6	3	0,9	1	0,3	—	—	—	—	—	—	3	0,9
Crosse	4	1,1	46	12,2	4	1,1	4	1,1	2	0,5	2	0,5	—	—
Cyclisme	26	8,8	11	3,7	—	—	—	—	—	—	9	3,0	—	—
Golf	1	0,9	1	0,9	1	0,9	—	—	—	—	—	—	—	—
Natation	12	1,1	10	0,9	4	0,4	5	0,5	—	—	—	—	1	0,1
Pétanque	5	2,5	1	0,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Plongeon	12	5,8	8	3,9	2	1,0	—	—	—	—	1	0,5	—	—
Ski nautique	3	1,4	—	—	2	0,9	—	—	—	—	—	—	—	—
Soccer	10	1,9	33	6,1	1	0,2	4	0,7	1	0,2	—	—	—	—
Tennis	7	2,5	1	0,4	1	0,4	1	0,4	—	—	2	0,7	—	—
Tir à l'arc	3	1,2	1	0,4	6	2,4	—	—	—	—	1	0,4	—	—
Voile	8	3,8	4	1,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Water polo	1	0,3	2	0,6	—	—	1	0,3	1	0,3	—	—	—	—

POUR ENFANTS
TYLENOL*
acétaminophène
L'ANTIPYRÉTIQUE DE CHOIX EN PÉDIATRIE

ACTION:

L'acétaminophène est un analgésique et un antipyrétique.

INDICATIONS:

L'acétaminophène TYLENOL est indiqué pour soulager la douleur et la fièvre. C'est aussi un analgésique antipyrétique pour le traitement symptomatique du rhume.

CONTRE-INDICATION:

Hypersensibilité à l'acétaminophène.

EFFETS SECONDAIRES:

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE:

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

La N-acétylcystéine est recommandée comme antidote contre le surdosage à l'acétaminophène et est présentée sous des formes posologiques pour administration par voie orale ou parentérale. On peut obtenir des renseignements détaillés sur le traitement du surdosage à l'acétaminophène par la N-acétylcystéine sous ses formes posologiques pour administration par voie orale ou parentérale en s'adressant aux fabricants (Mucomyst, marque de commerce de Bristol-Myers Canada Inc. pour sa marque de N-acétylcystéine pour administration orale; Parvolex, marque de commerce de Glaxo Canada Ltd. pour sa marque de N-acétylcystéine pour administration parentérale), ou au Centre anti-poison le plus proche.

POSOLOGIE:

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

Âge	Dose unique
De la naissance jusqu'à 4 mois	40 mg
De 4 jusqu'à 12 mois	80 mg
De 12 mois jusqu'à 2 ans	120 mg
2 et 3 ans	160 mg
4 et 5 ans	240 mg
6, 7 et 8 ans	320 mg
9 et 10 ans	400 mg
11 et 12 ans	480 mg
13 ans et plus	640 mg

PRÉSENTATION:

Gouttes: Chaque goutte de 0,8 mL contient 80 mg d'acétaminophène dans un liquide rouge sombre légèrement amer, à saveur de cerise. En flacons ambre de 15 mL† et de 25 mL† et compte-gouttes calibré.

Elixir: Chaque 5 mL contient 120 mg d'acétaminophène dans un liquide rouge à saveur de cerise. En flacons ambre de 100 mL† et 455 mL.

Comprimés à croquer de 80 mg: Chaque comprimé rose rond, sécable sur une face et gravé "TYLENOL" sur l'autre, contient 80 mg d'acétaminophène. En flacons ambre de 24† comprimés.

†contenant muni d'un bouchon à l'épreuve des enfants.

McNEIL

PAAB
CCPP

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

*Marque de commerce

Remerciements

Les auteurs désirent remercier l'organisme "Les Jeux du Québec Inc." pour son support technique en vue de la réalisation de cette enquête.

Summary

Most of the surveys on injuries during sports competitions are taking place in American high schools and universities. We have been interested to investigate the number and the kind of injuries and sicknesses which occurred during the Jeux du Québec in 1978 and 1979. The injuries and sicknesses are as frequent among accredited members (non participating in competition) as among participants. In some sports there are as many injuries when the participant is out of competition as when he is in training or in competition. The data analysis allows us to propose a better rationalization of the health resources and a better supervision of young athletes.

Bibliographie

- American Academy of Pediatrics** : Bicycle Safety. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (6) : 97-99.
- American Academy of Pediatrics Position Statement** : Injuries to Young Athletes. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (2).
- American Heart Association** : Activity Guidelines for Young Patients with Heart Disease. The Physician and Sportsmedicine, 1976 ; 4 (8).
- A round table**. Tennis Elbow : Who's most likely to get it and how ? The Physician and Sportsmedicine, 1975 ; 3 (6).
- A round table**. Prevention and treatment of tennis elbow. The Physician and Sportsmedicine, 1977 ; 5 (2).
- A round table**. Foot Problems in Runners. The Physician and Sportsmedicine, 1976 ; 4 (7).
- A round table**. Viral Infections of Athletes' Skin. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (11).
- A round table**. Infectious Mononucleosis in Athletes. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (2).
- Blyth Carl S., Frederick O. Mueller** : Football Injury Survey : Part 3. The Physician and Sportsmedicine, 1974 ; 2 (11) : 45-50.
- Bohlan J. Thomas** : Injuries in Competitive Cycling. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (5).
- Brown James W.** : 'Pure' Streams May Cause 'Backpacker's Diarrhea'. The Physician and Sportsmedicine, 1976 ; 4 (5).
- Burton Richard M.** : Case Report : Exercise Induced Asthma in Cold Weather. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (9).
- Burke Edmund R.** : Ulnar Neuropathy in Bicyclists. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (4).
- Corrie Bruce A.** : La crosse. Sports Safety : Accident, prevention and injury control in physical education, athletics and recreation. Ed : Yost, Charles Peter, p. 19.
- Craig Albert B.** : Can Asthmatics Scuba Dive ? (Questionnaire) The Physician and Sportsmedicine, 1976 ; 4 (9).
- Davis Michael W.** : Bicycling Injuries. The Physician and Sportsmedicine, 1980 ; 8 (5).
- Feldick Harley G.** : Football Survey Reveals "Missed" Neck Injuries. The Physician and Sportsmedicine, 1976 ; 4 (10).
- Francis Rulon.** : Little League Elbow : A Decade Later. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (4).
- Garfinkel Daniel** : Headache in Athletes. The Physician and Sportsmedicine, 1983 ; 11 (1).
- Garfinkel Daniel.** : Medical Problems on a Professional Baseball Team. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (7).
- Gendel Evalyn S.** : Lack of Fitness a Source of Chronic Ills in Women. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (2).
- Guelker Robert.** : Soccer. Sports Safety : Accident, prevention and injury control in physical education, athletics and recreation. Ed : Yost, Charles Peter.
- Hale Creighton J.** : Protective Equipment for Baseball. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (7).
- Hanson Peter G.** : Heat Injury in Runners. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (6).
- Haycock Christine E.** : Hand, Wrist and Forearm Injuries in Baseball. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (7).
- Hughes John R.** : Football Helmet Evaluation Based on Players' eegs. The Physician and Sportsmedicine, 1977 ; 5 (5).
- Kulund Daniel N.** : La crosse Injuries. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (5).
- Lavallée H., Rajic M., Shephard R.J., Labarre R., Jéquier J.C., Plamondon L. et Beaucage C.** : Incidence et gravité des blessures et des maladies lors des Jeux du Québec. Union méd. Can., 1977 ; 106 (2) : 204-209.
- Mertz H.J.** : An assessment of Compressive Neck Loads Under Injury-Producing Conditions. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (11).
- Moore Mike** : When Pediatric Cardiology Meets Exercise Physiology. The Physician and Sportsmedicine, 1982 ; 10 (11).
- Morton Alan R.** : Physical Activity and the Asthmatic. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (3).
- Murphy Robert J.** : Five-Year Football Injury Survey. The Physician and Sportsmedicine, 1978 ; 6 (9).
- Noble H. Bates** : Medical Aspects of Distance Race Planning. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (6).
- Orenstein David M.** : Exercise and Cystic Fibrosis. The Physician and Sportsmedicine, 1983 ; 11 (1).
- Pardon E.T.** : Lower Extremities are Site of Most Soccer Injuries. The Physician and Sportsmedicine, 1977 ; 5 (6).
- Pedegana Larry R.** : Waterskiing Injuries. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (6).
- Priest James D.** : The Elbow and Tennis, Part I : An Analysis of Players with and without Pain. The Physician and Sportsmedicine, 1980 ; 8 (4).
- Priest James D.** : The Elbow and Tennis, Part II : A Study of Players with Pain. The Physician and Sportsmedicine, 1980 ; 8 (5).
- Shively Robert A.** : High School Sports Injuries. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (8).
- Smodlaka Vojin N.** : Rehabilitation of Injured Soccer Players. The Physician and Sportsmedicine, 1979 ; 7 (8).
- Smodlaka Vojin N.** : Groin Pain in Soccer Players. The Physician and Sportsmedicine, 1980 ; 8 (8).
- Stack H.J., Elkow Duke J.** : Education for Safe Living, 4e éd. (Englewood Cliffs, N.J. : Prentice-Hall, Inc. 1966), p. 111.
- Thomas Tom R.** : The Effect of Track-and-Field Training on Cardiovascular Fitness. The Physician and Sportsmedicine, 1981 ; 9 (2).

CAPOTEN

(captopril)

MPRIMES de 25, 50 et 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

EFFETS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INDICATIONS

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISE EN GARDE

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

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

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

Neutropénie /Agranulocytose: La neutropénie ($< 300/\text{mm}^3$), 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 diminution de la fonction rénale. Environ la moitié d'entre eux souffraient de lupus érythémateux disséminé, ou d'une autre maladie auto-immune 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 auto-immune grave (en particulier le lupus érythémateux disséminé), ou qui prennent d'autres médicaments dont on connaît l'effet d'altération des leucocytes ou des réactions immunes.

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

Le risque de neutropénie chez les sujets qui sont moins gravement malades, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Chez ces malades il est donc suffisant de pratiquer la numération des leucocytes toutes les deux semaines, pendant les trois premiers mois de traitement, et de façon périodique par la suite. La numération différentielle devrait être pratiquée lorsque les leucocytes sont $< 4000/\text{mm}^3$, 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 $< 1000/\text{mm}^3$) le médecin devrait cesser l'administration de captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

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

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

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

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

PRÉCAUTIONS

Insuffisance rénale:

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

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

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

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

Interactions médicamenteuses:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

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

EFFETS NOCIFS

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

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

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

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

L'œdème 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'œdème laryngien.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le tableau ci-contre, basé sur des considérations théoriques, peut être utile en tant que guide pour minimiser l'accumulation de médicament.	Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 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 est hémodialysable.

PRÉSENTATION

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

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

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

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

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

Monographie du produit disponible sur demande

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



La fracture du cinquième métacarpien

Pierre Beaumont⁽¹⁾

Résumé

La morbidité associée à la fracture du cinquième métacarpien nous a amené à en étudier les causes. Les complications sont surtout reliées au fait que l'on traite plus les radiographies que la main du malade. Les résultats seront meilleurs si l'on immobilise le quatrième et le cinquième doigt dans une attelle palmaire en maintenant l'articulation métacarpo-phalangienne à 70°, l'articulation interphalangienne proximale à 30° et l'articulation interphalangienne distale à 0°. Chez les plus de 45 ans on adjoint le 4^e au 5^e avec un diachylon et on mobilise immédiatement.

Le sujet est très d'actualité à cause de sa fréquence et de sa morbidité. La fracture du cinquième métacarpien évoluerait bien si le médecin n'intervenait pas sur la radiographie mais sur la main du malade. La revue de la littérature sur le sujet nous apprend qu'il y a beaucoup d'extravagances. Il y a, d'une part, les adeptes de la réduction anatomique et, d'autre part, les militants de la négligence. Chez le jeune de quinze à trente ans le mécanisme de la fracture le plus fréquent est le coup de poing, d'où la dénomination de "fracture du boxeur". Chez les gens plus âgés, la fracture se produit en se protégeant de la main lors d'une chute.

L'examen clinique ne montre pas trop de dommage, si ce n'est un oedème local et une difficulté à mobiliser le doigt. L'on fait une radiographie et celle-ci révèle une bascule entre vingt et quarante degrés. La réaction première et naturelle du médecin et du patient est de vouloir remettre les choses en place. C'est de là que viennent les difficultés, car pour retrouver l'anatomie normale, il faudra réduire la fracture et la maintenir réduite. Ces techniques impliquent une immobilisation prolongée de trois semaines et plus dans des positions souvent vicieuses qui mettront de quatre à six mois à se corriger, surtout chez les personnes de

plus de quarante-cinq ans. Donc que faire devant le dilemme ? Dans les fractures de la main il ne faut pas traiter les radiographies. Pour que la main soit fonctionnelle il faut la garder mobile et souple. En fait, il y a très peu d'indications de traiter les fractures du cinquième métacarpien. S'il s'agit d'une fracture du col, on peut accepter jusqu'à quarante degrés d'angulation palmaire en autant qu'il n'y ait pas de malrotation ni de malangulation. Dans les fractures diaphysaires on accepte vingt degrés.

La raison pour accepter autant de déplacement est due au fait que le cinquième métacarpien est hypermobile à sa base et peut compenser pour une difformité à l'articulation métacarpo-phalangienne. Ce n'est pas le cas du deuxième et du troisième métacarpiens qui eux sont rigides à l'articulation carpo-métacarpienne et où l'on ne peut accepter d'angulation.

On n'accepte ni malangulation, ni malrotation parce que cela crée un enchevêtrement des doigts qui rend la poigne presque inopérante. Une angulation de vingt degrés dans la diaphyse entraîne peu de déformation esthétique et aucun compromis fonctionnel.

La malrotation est difficile à évaluer. Il faut faire fermer le poing au complet pour la vérifier. On compare avec le côté sain qui, le plus souvent, présente une certaine rotation qui, elle, est physiologique. Le plan des ongles aide aussi à évaluer cette rotation.

N'oublions pas la fracture accompagnée d'une lacération cutanée. Ces plaies qui semblent bénignes sont cependant dévastatrices. Elles ne doivent pas être fermées mais débridées, laissées ouvertes et adressées à un chirurgien.

1) M.D., F.R.C.S. (c), F.A.A., orthopédiste, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal.

Article reçu le : 4.3.83
Avis du comité de lecture le : 29.3.83
Acceptation définitive le : 7.6.83

Chez les jeunes, nous immobilisons la fracture sans la réduire avec une attelle plâtrée ou en aluminium durant deux semaines, en autant qu'il n'y ait ni malrotation, ni angulation (figure 1). L'articulation métacarpo-phalangienne sera à soixante-dix degrés, les interphalangiennes entre zéro et trente degrés.

La tête du métacarpien n'a pas un rayon constant mais plutôt un rayon qui se déplace dans l'espace comme une came. Lorsque la phalange et le métacarpien sont en ligne droite le rayon est à sa longueur la plus courte et à sa plus longue à quatre-vingt-dix degrés de flexion (figure 2). Pour cette raison on immobilise l'articulation métacarpo-phalangienne avec les ligaments à leur longueur maximale pour ne pas limiter la flexion lors de la réhabilitation.

Les articulations interphalangiennes, bien au contraire, ne doivent pas être fléchies au-delà de trente degrés car l'articulation a une configuration plus concentrique et tolère mal une flexion exagérée. C'est pour cette raison que l'on a abandonné la technique de Jahss où, après réduction de la fracture, on maintient la correction en poussant sur l'articulation inter-phalangienne en flexion à quatre-vingt-dix degrés.

Chez les gens de plus de quarante-cinq ans, nous n'immobilisons pas la fracture de peur d'enraidir la main. Au contraire on les encourage à se servir de leur main pour diminuer l'oedème. Pour mobiliser le doigt malade, on l'adjoint au quatrième doigt avec un ruban adhésif (figure 3).

La morbidité associée à la fracture du cinquième métacarpien est secondaire à l'immobilisation forcée et prolongée qui est encore suggérée dans de nombreux manuels.

Au membre supérieur le résultat radiologique ne corrobore pas nécessairement le résultat fonctionnel.

Rappelons que la main est faite pour se fermer et s'ouvrir et qu'en rétablissant cette fonction, nous rendons un fier service au patient.

Summary

Because of the morbidity associated with fifth metacarpal fractures, we decided to investigate the causes. Most complications are secondary to the treatment of the X-rays rather than the hand of the patient. Results will improve if we immobilize the 4th and 5th fingers in a palmar splint, holding the M.P. at 70°, P.I.P. at 30° and D.I.P. at 0°. With

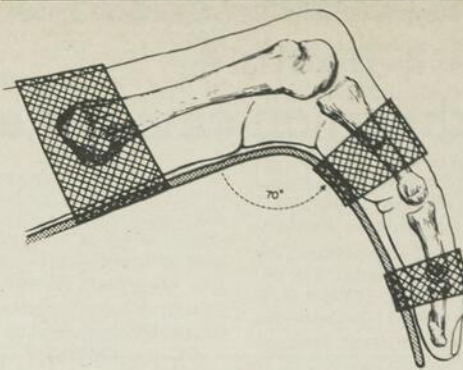


Figure 1 — Immobilisation palmaire, M.P. à 70°, I.P.P. à 0-30°, I.P.D. neutre.

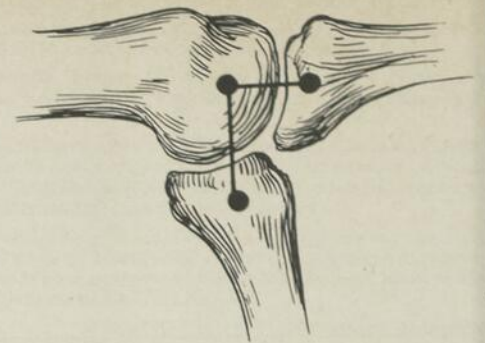


Figure 2 — Effet came. Le rayon de la M.P. en extension est plus petit qu'en flexion d'où la nécessité d'immobiliser en flexion.



Figure 3 — Adjonction du cinquième doigt au quatrième.

patients over 45 years the only treatment is buddy taping and early mobilization.

Bibliographie

1. **Jahss S.A.** : Fractures of the Metacarpal. A New Method of Reduction and Immobilization. *J. Bone and Joint Surgery*, 1938 ; 20 : 178-186.
2. **Hunter J.M.** : Fifth Metacarpal Fractures in a Compensation Clinic Population. *J. Bone and Joint Surgery*, 1970 ; 20, 52-A (6) : 1159-1165.
3. **Rockwood et Green** : Fractures. Philadelphia & Toronto J.B. Lippincott Co., 1975 ; 1 : 293-304.

suite de la page 168

6. **Brown A.K., McGanghey H.S.** : Observation on maternal, foetal and placental bilirubin concentrations at the time of the delivery. *Am. J. Dis. Child.*, 1960 ; 100 : 574.
7. **Newman A.J., Gross S.** : Hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *Pediatrics*, 1963 ; 32 : 995.
8. **Adlard B.P.V., Lathe G.J.** : Breast milk jaundice. *Arch. Dis. Child.*, 1970 ; 4 : 186.
9. **Wong Y.K., Wood B.S.B.** : Breast milk jaundice and oral contraceptives. *Brit. Med. J.*, 1971 ; 4 : 403.
10. **Lelong M., Alagille D., Odièvre M.** : Les anomalies hémolytiques du nouveau-né à l'exception des incompatibilités sanguines. *Nouv. Revue Franc. Hémat.*, 1964 ; 4 : 110.
11. **Delameresen S., Tuttle A.H. et Aballi H.A.J.** : Neonatal bilirubin levels after use of phenothiazine derivatives for obstetrical analgesia. *J. Pediatr.*, 1964 ; 65 : (6) 925.
12. **Gosh A. et Hudson F.P.** : Oxytocic agents and neonatal hyperbilirubinemia. *Lancet*, 1972 ; 2 : 823.

la promesse de

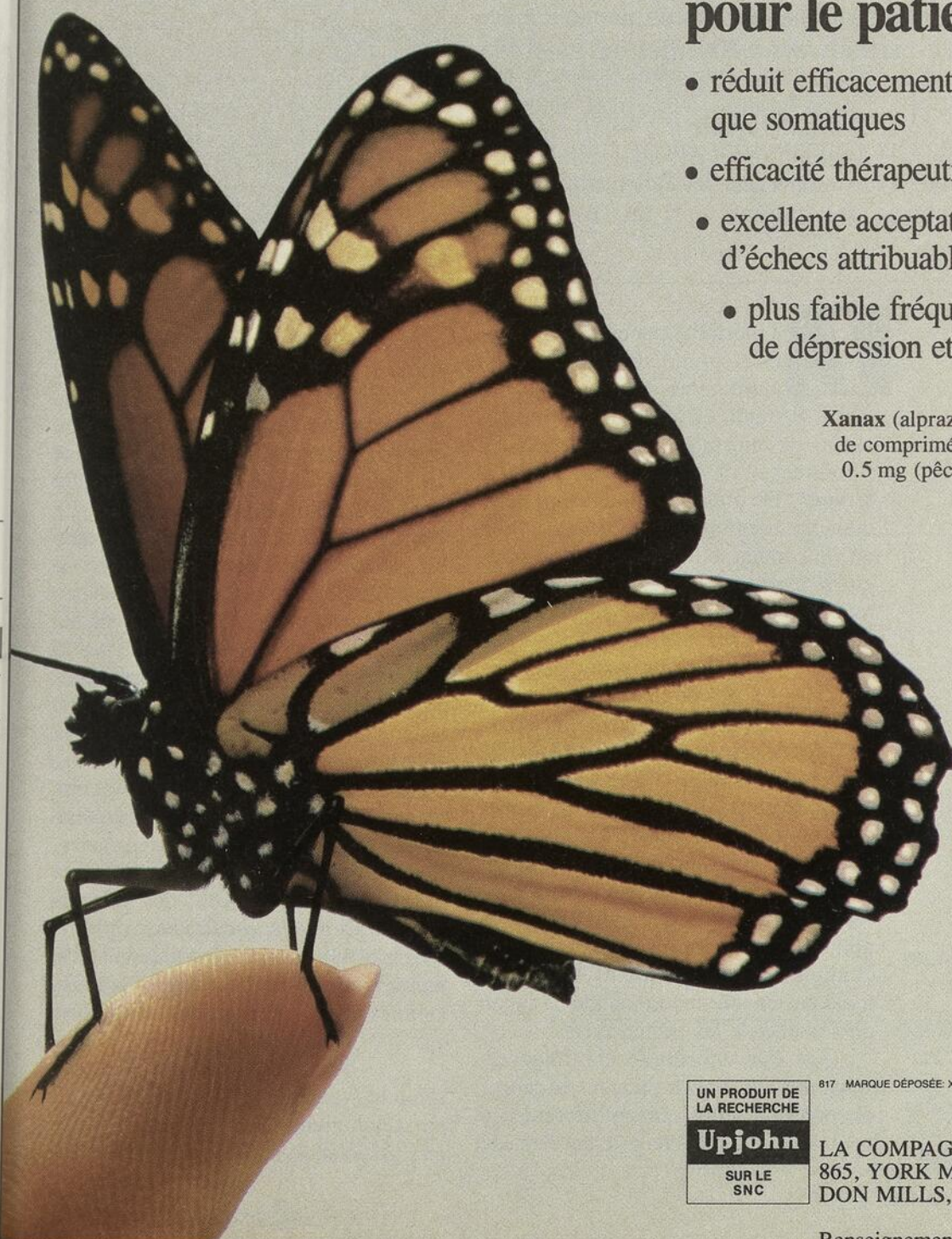
Xanax[®]
(alprazolam)

une différence mesurable

pour le patient anxieux

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

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



UN PRODUIT DE
LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE
SNC

817 MARQUE DÉPOSÉE: XANAX CF 1756.2

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

MEDICINE

ACIM

PAAB

CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 189

Valeur de la polychimiothérapie dans le carcinome bronchique autre que l'indifférencié à petites cellules

Francis Laberge, Marc Desmeules, Dollard Bergeron, Jacques La Forge et Yvon Cormier

Résumé

Quatre-vingt patients atteints d'un carcinome bronchique autre que indifférencié à petites cellules de stade clinique III ont reçu une chimiothérapie de type MACC (méthotrexate, adriamycine, cyclophosphamide et CCNU). L'âge moyen des patients était de 59 ans (38 à 76 ans). La dose moyenne d'adriamycine par cycle a été de 33,1 mg/m². La réponse tumorale évaluable par la radiographie pulmonaire a été partielle dans 20% des cas, stable dans 21% et en progression dans 38,5%. Dans 26,5% des cas la réponse n'était pas évaluable. La survie médiane a été de 19 semaines (1 à 115 semaines). Dix patients sont encore vivants après 34 à 115 semaines. Nous concluons que la chimiothérapie de type MACC prolonge la survie des patients et a une toxicité acceptable.

III), nous avons démontré un allongement significatif de la survie des patients recevant une polychimiothérapie (MACC) par rapport à ceux ayant reçu un placebo⁵. À la suite de cette étude, nous avons donné à 80 patients atteints de carcinome avancé du poumon autre que indifférencié à petites cellules ce même régime de polychimiothérapie. Nous avons voulu évaluer les données de ces patients, qui ont tous été traités en dehors du cadre rigide d'une étude contrôlée, pour vérifier si dans la pratique courante les mêmes résultats étaient reproductibles.

Matériel et méthode

Quatre-vingt patients atteints d'un cancer du poumon d'un autre type que l'indifférencié à petites cellules de stade III sont inclus dans cette étude. Le groupe était constitué de 62 hommes et 18 femmes. L'âge moyen était de 59 ans et s'échelonnait de 38 à 76 ans. Le bien-être général des patients a été évalué selon l'échelle de performance de Karnofsky⁶. Il était en moyenne de 8 au début du traitement. Tous les patients étaient classés au stade III soit par la présence d'adénopathies médiastinales ou soit par la démonstration de métastases à distance. Pour 70 patients, la chimiothérapie était la première modalité thérapeutique offerte. Les 10 autres patients étaient traités pour une récurrence de leur tumeur à la suite d'une opération chirurgicale à visée curative. Soixante-deux pour cent des patients présentaient un carcinome épidermoïde, 19% un adénocarcinome, 14% un carcinome indifférencié à grandes cellules et 5% une forme mixte (figure 1).

Tous les patients ont été traités selon le protocole MACC tel que décrit par Chahinian⁷. Ce protocole consiste en l'association de 40 mg/m² de métho-

La mortalité par cancer du poumon prend des proportions alarmantes en Amérique du Nord. Il s'agit, en effet, de la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et de la deuxième chez la femme¹. De plus, la fréquence de cette maladie continue d'augmenter. Bien qu'on connaisse le facteur causal principal, les énergies sont dépensées surtout au chapitre du traitement et celui-ci ne laisse une survie globale à 5 ans que de 8%². Malgré ce pronostic sombre, certaines formes de thérapie ont donné de bons résultats pour différents sous-groupes de cancer du poumon. Ainsi, la polychimiothérapie a une valeur bien acceptée dans le traitement du cancer du poumon indifférencié à petites cellules avec une survie médiane allant jusqu'à 1 an³. Dans le groupe des cancers avancés autres que indifférenciés à petites cellules, les résultats de la polychimiothérapie sont moins bons et il n'est pas encore recommandé de façon universelle de les traiter ainsi⁴.

Par une étude contrôlée récente portant sur le traitement du cancer du poumon autre que indifférencié à petites cellules de stade avancé (stade

Le Centre de pneumologie de l'hôpital Laval, Québec.

Tirés à part :

D^r Yvon Cormier, Le Centre de pneumologie de l'hôpital Laval, 2725, chemin Ste-Foy, Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5.

Article reçu le : 14.4.83
Avis de comité de lecture le : 20.5.83
Acceptation définitive le : 10.6.83.

Résultats

Les 80 patients traités ont reçu une dose moyenne d'adriamycine, ajustée selon la toxicité hématologique, de 33,1 mg/m² au lieu des 40 mg prévus. Cinquante pour cent des patients ont reçu 3 cycles ou moins de chimiothérapie pour des raisons diverses : décès précoce, arrêt du traitement en raison d'effets secondaires ou lorsqu'un bénéfice n'était pas obtenu après avoir reçu 3 cycles. La toxicité a consisté en des nausées, des vomissements et de l'alopécie. Cette toxicité a été universelle et généralement bien tolérée. Elle a été la cause d'un seul abandon de traitement. Sur 353 cycles donnés, nous avons observé au nadir 7 épisodes de leucopénie et 22 épisodes de thrombocytopénie. Aucun décès n'est survenu lors de ces épisodes. Tel qu'évalué par la radiographie, 20% des patients ont eu une réponse partielle, 21% se sont stabilisés et 38,5% ont eu une progression de leur maladie sous chimiothérapie (figure 2). Dans 26,5% des cas, la réponse n'était pas évaluable par la radiographie en raison d'un épanchement pleural, d'une atelectasie ou

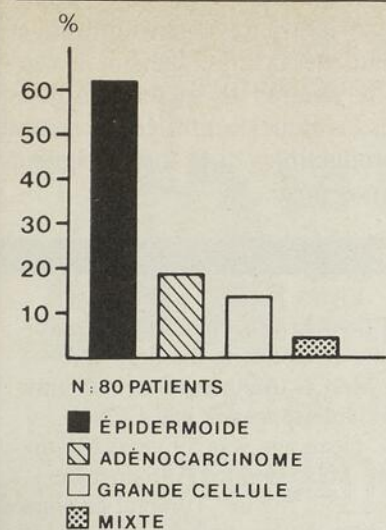


Figure 1 — Proportion des différents types histologiques. À noter le grand nombre de carcinomes épidermoïdes.

trexate, 40 mg/m² d'adriamycine, 400 mg/m² de cyclophosphamide et 30 mg/m² de CCNU. Cette polychimiothérapie était administrée à tous les 21 jours et le dosage était modifié selon la toxicité hématologique, telle qu'évaluée par une formule sanguine faite au nadir (jour 10) et avant chaque traitement. Les modifications de dosage ont été celles décrites par Chahinian⁷. Une toxicité hématologique sévère était définie par une leucocytopénie de moins de 1000 cellules et/ou par une thrombocytopénie de moins de 50 000 cellules. Dix milligrammes de prochlorpérazine (Stémétil) intramusculaire et 10 mg de métoclopramide (Maxéran) intraveineux étaient administrés comme antiémétiques avant chaque traitement.

La réponse tumorale a été évaluée par les changements de la surface de la tumeur obtenue par le produit de deux diamètres perpendiculaires de la lésion mesurés sur la radiographie. Cette mesure a été effectuée séparément par deux observateurs. Une réponse partielle était définie comme une diminution de plus de 50% de la surface tumorale, une stabilisation par une diminution de moins de 50% ou l'absence de changements, tandis qu'une progression consistait en l'apparition de nouvelles lésions ou une augmentation de plus de 25% de la surface. Les courbes de survie ont été exprimées par la méthode de Kaplan-Meier⁸ et la signification statistique étudiée par le test de Gehan-Wilcoxon.

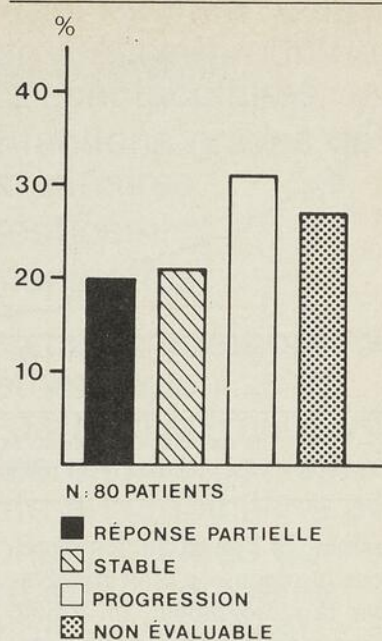


Figure 2 — Taux de réponse évalué par la radiographie pulmonaire. Vingt pour cent des patients ont eu une réponse partielle et vingt et un pour cent se sont stabilisés sous traitement.

d'une opération chirurgicale antérieure. La survie des patients a été de 1 à 115 semaines avec une survie médiane de 19 semaines (figure 3). Dix patients sont encore vivants après 34 à

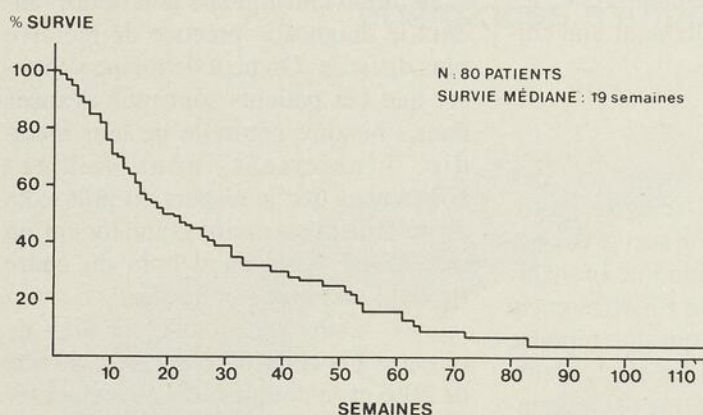


Figure 3 — Courbe de survie exprimée selon la méthode de Kaplan-Meier. La survie médiane est de 19 semaines.

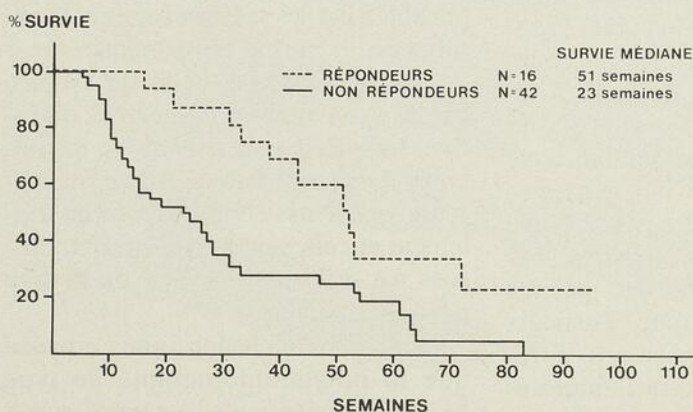


Figure 4 — Courbes de survie des 16 "répondeurs" et des 42 "non-répondeurs". La différence est statistiquement significative ($p = 0,001$).

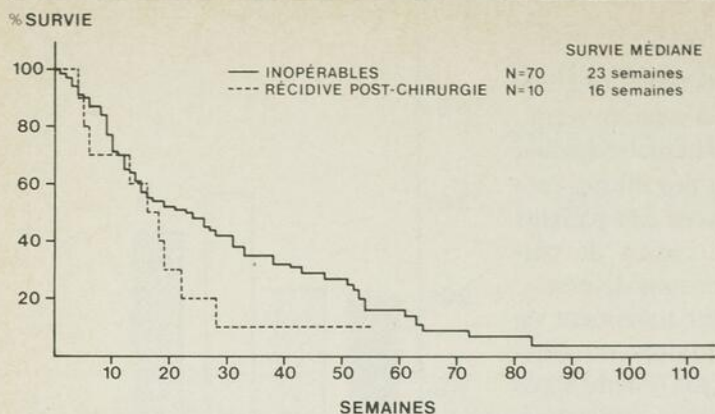


Figure 5 — Courbes de survie des 10 patients avec une récurrence post-chirurgicale et des 70 patients d'emblée inopérables. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,27$).

115 semaines. Si l'on exclut les 22 patients dont la réponse n'était pas évaluable par la radiographie, on a noté une différence significative entre la survie des 16 "répondeurs" qui a été de 51 semaines et celles des 42 "non-répondeurs" qui a été de 23 semaines (figure 4). Par contre, la différence entre le groupe de patients traités pour une récurrence post-chirurgicale et celui jugé d'emblée inopérable, n'était pas significative (figure 5). La survie médiane a été de 16 semaines chez les patients ayant déjà subi une opération chirurgicale et de 23 semaines chez les patients ayant reçu seulement une chimiothérapie.

Discussion

Nos résultats démontrent que la polychimiothérapie, selon le protocole MACC, prolonge la survie des patients atteints d'un carcinome bronchique d'un autre type que l'indifférencié à petites cellules chez qui une réponse partielle est mesurable. En effet, la survie de ce sous-groupe est statistiquement meilleure que celle du sous-groupe ne répondant pas à la chimiothérapie. Par contre, la survie médiane pour l'ensemble du groupe n'a été que de 19 semaines. Dans une étude antérieure de notre groupe comparant la polychimiothérapie de type MACC à un placebo, la survie avait été de 30,5 semaines et 8,5 semaines respectivement⁵. Il nous semble donc évident que la survie des patients, traités en dehors du cadre rigide d'une étude contrôlée, ne se compare pas avantageusement à celle des patients traités dans une telle étude. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces différences. Premièrement, dans l'étude antérieure, la proportion de carcinomes épidermoïdes n'était que de 30%, tandis que dans l'étude présente, et pour

une raison non connue, cette proportion se chiffrait à 62%. Or ce type de cancer répond mal à la chimiothérapie. Deuxièmement, l'inclusion de patients traités après une récurrence tumorale post-chirurgicale n'améliore en rien les résultats. Bien que la différence de survie entre ce groupe et celui recevant d'emblée une chimiothérapie n'est pas statistiquement significative, il n'en demeure pas moins que ces patients n'ont survécu en moyenne que 16 semaines. On peut supposer que les modifications radiologiques entraînées par l'opération chirurgicale antérieure rendent le diagnostic précoce de récurrence plus difficile. On peut de même supposer que ces patients sont plus avancés dans l'histoire naturelle de leur maladie. Finalement, nous sommes convaincus que le respect du protocole de traitement est moins grand lorsqu'un patient est traité en dehors du cadre rigide d'une étude contrôlée.

Dans cette étude, le taux de réponse à la chimiothérapie n'a été que de 20% et se compare désavantageusement à celui d'autres études utilisant le même protocole. Pour Chahinian, le taux de réponse était de 35%⁷ et il était le même dans l'étude antérieure de notre groupe⁵. Ces différences sont explicables par les mêmes facteurs ayant influencé la survie des patients.

La toxicité, telle qu'évaluée par les symptômes d'intolérance digestive, l'alopécie et la dépression médullaire, a été acceptable. Aucun patient n'est décédé des complications du traitement et celles-ci ont pu être minimisées par des modifications du dosage des médicaments.

En conclusion, nous croyons que la polychimiothérapie de type MACC est bénéfique dans le traitement des carcinomes bronchogéniques autre que indifférenciés à petites cellules de

stade avancé. La survie des "répondants" est significativement allongée et la toxicité de la combinaison acceptable. Par contre, les mêmes résultats que dans les études contrôlées ne seront pas reproductibles si la même rigueur n'y est pas mise.

Summary

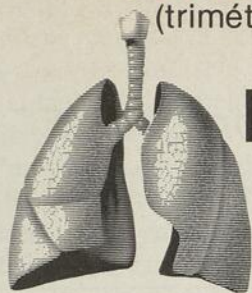
Eighty patients with clinical stage III non oat-cell bronchogenic carcinoma were treated with the drug combination MACC (Methotrexate, Adriamycin, Cyclophosphamide and CCNU). Subjects' mean age was 59 years (38 to 76 years). Mean dose of Adriamycin given was 33.1 mg/m². Tumoral response evaluated by chest roentgenography was partial in 20% of evaluable cases, stable disease in 21% and progression in 38.5%. In 26.5% of the cases, response was not evaluable. The median survival was 19 weeks (1 to 115 weeks). Ten patients are still alive at 34 to 115 weeks. We conclude that chemotherapy with the combination MACC prolongs the survival of patients and has an acceptable toxicity.

Bibliographie

1. American Cancer Society : Cancer Statistics, 1983. Ca., 1983 ; 33 : 9-25.
2. American Cancer Society : Cancer Facts and Figures, 1979, New York. Cancer, 1980 ; 30 : 199.
3. Aisner J., Alberto P., Bitran J. et coll. : Role of Chemotherapy in Small Cell Lung Cancer : A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer Workshop. Cancer Treat. Rep., 1983 ; 67 : 37-43.
4. Tisi G.M. : Treatment of lung cancer. Dans : Isselbacher, K.J. et coll. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, McGraw-Hill, 1980 ; 1264.
5. Cormier Y., Bergeron D., La Forge J. et coll. : Benefits of Polychemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Bronchogenic Carcinoma. Cancer, 1982 ; 50 : 845-849.
6. Karnofsky D.A., Abelmann W.H., Craver L. et coll. : The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma. Cancer, 1948 ; 1 : 634-656.
7. Chahinian P.A., Arnold D.J., Cohen J.M. et coll. : Chemotherapy for bronchogenic carcinoma : Methotrexate, Doxorubicin, Cyclophosphamide and Lomustine. J.A.M.A., 1977 ; 237 : 2392-2395.
8. Kaplan E.L., Meier P. : Non parametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Stat. Assoc., 1958 ; 53 : 457-482.

Bactrim™ Roche®

(triméthoprime et sulfaméthoxazole)



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

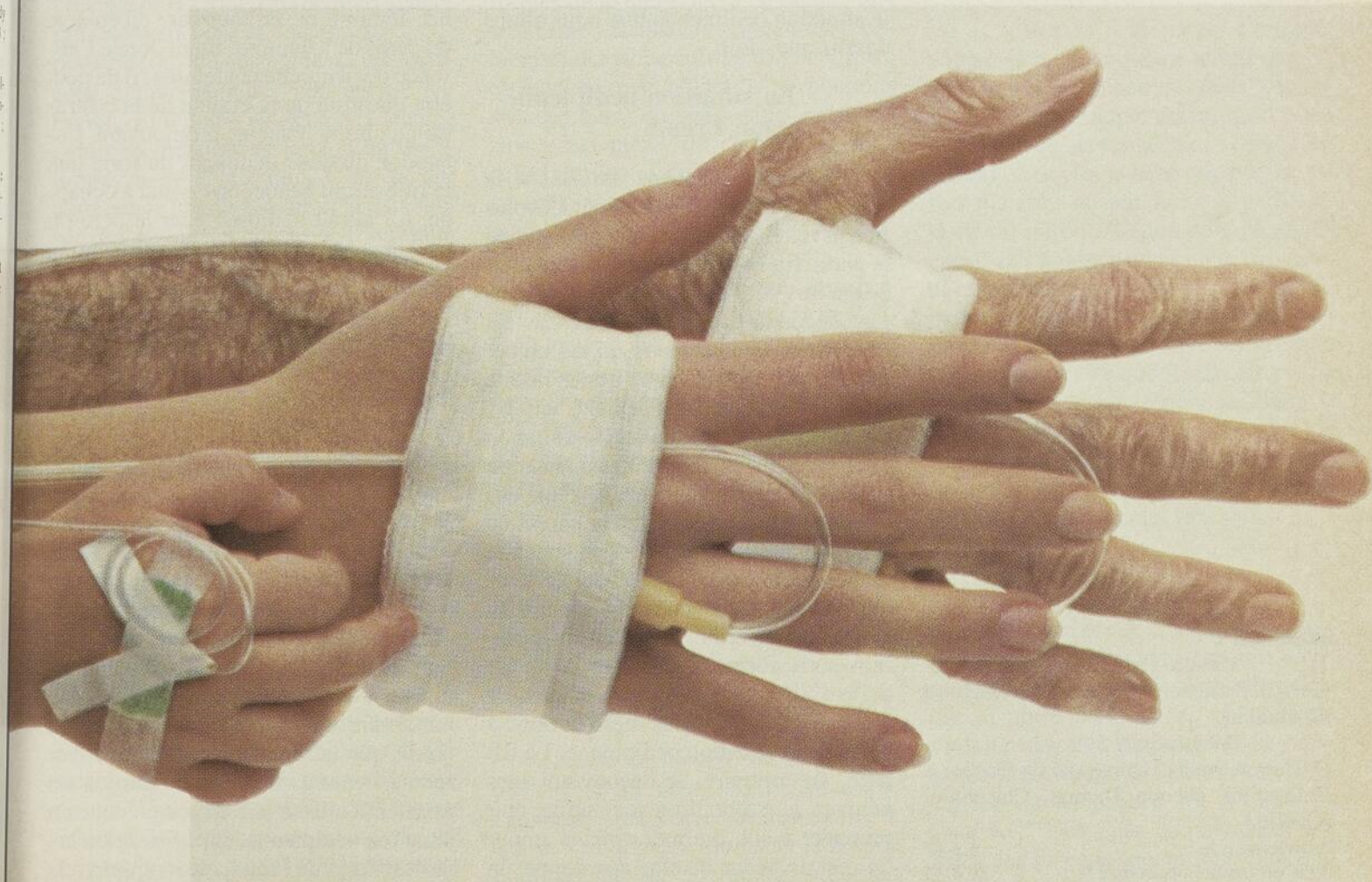


La solution 'Bactrim' pour perfusion a aussi produit des résultats spectaculaires dans

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

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

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



Christiane Olivier et l'OEdipe féminin : *une contribution renouvelée à propos de l'évolution psychologique de la femme*

Hubert Wallot⁽¹⁾

Résumé

L'article tente de situer la contribution de la psychanalyste Christiane Olivier au débat de l'évolution affective de la femme. Après avoir rappelé les énoncés classiques de Freud, l'article situe les moments clefs du principal livre de Christiane Olivier et débouche sur une discussion critique concluant que l'apport essentiel de Christiane Olivier se situe dans les explications de la lenteur de la résolution du conflit oedipien chez la femme.

En 1980, Christiane Olivier publiait un livre intitulé "Les Enfants de Jocaste", dans lequel elle propose une nouvelle compréhension de l'évolution psychologique de la femme, particulièrement par rapport à la situation oedipienne que nous allons décrire plus loin.

La situation oedipienne selon Freud

Dans les trois essais sur la sexualité (1905), Freud décrit l'évolution psychologique du petit garçon et de la petite fille d'une manière semblable. Selon lui, vers l'âge de trois ans, l'enfant découvre la différence des sexes. Le petit garçon découvre qu'il a un pénis, comme le père, alors que la fillette se découvre, elle, sans pénis. L'enfant, dès ce moment, entre dans la situation oedipienne, c'est-à-dire cette situation où il désire inconsciemment avoir des relations privilégiées avec le parent de sexe opposé en remplacement souhaité du parent de même sexe. Toutefois, ce dernier constituant un compétiteur dangereux dont il craint la retaliation (punition sous forme de castration ou de perte d'affection), le garçonnet en vient à renoncer à désirer sa mère et donc à sortir de la situation oedipienne. La fillette, au contraire, se découvrant sans pénis et, à ce titre, du sexe féminin, doit renoncer à son premier objet d'amour qui est la mère et elle développe un sentiment d'infériorité accompagnée

d'une envie du pénis. Le renoncement au pénis ne se réalise qu'après une tentative pour obtenir un dédommagement qui pourrait être, comme cadeau, un enfant de la part du père. Freud affirme par ailleurs que "la sexualité des petites filles a un caractère foncièrement mâle..." et "que la libido est de façon constante et régulière d'essence mâle, qu'elle apparaisse chez l'homme ou chez la femme...".

Le clitoris étant vu comme un résidu mâle, Freud imagine un changement de zone érogène pour la femme, avec le passage et transfert des sensations clitoridiennes au vagin, déclaré, lui, féminin et, en tout cas, réceptacle du pénis de l'homme. Étant donné l'absence de pénis chez la femme, il ne peut être question de la crainte de la castration comme facteur promouvant l'abandon du désir oedipien, de sorte que la fille aurait beaucoup de mal à échapper à l'attrait oedipien pour le père ou un substitut paternel, au cours de sa maturation psychologique.

Bien des auteurs ont critiqué cette théorie pessimiste pour la femme et Freud lui-même, en 1933, avouait que des recherches restaient à faire du côté de la sexualité féminine¹⁸.

La situation oedipienne selon Christiane Olivier

Christiane Olivier, pour sa part, nous invite à imaginer de façon différente la situation oedipienne, principalement pour la fille. Elle situe d'abord le déroulement de la situation oedipienne dans un contexte où l'homme est absent du foyer et face à l'argent tandis que la femme demeure au foyer face à l'enfant. Du côté du garçon on assisterait ainsi à une entrée précoce en situation oedipienne. En effet, selon les mots mêmes de Freud, "Les rapports de l'enfant avec les personnes qui le soi-

1) Psychiatre, hôpital Robert-Giffard. Professeur, Université du Québec à Chicoutimi.

Tirés à part :

D^r Hubert Wallot, Université du Québec à Chicoutimi, chemin Thomas, Chicoutimi (Québec)

Article reçu le : 6.5.83

Avis du comité de lecture le : 10.6.83

Acceptation définitive : 8.9.83

gnent sont, pour lui, une source d'excitations et de satisfactions sexuelles, partant des zones érogènes. Et cela d'autant plus que la personne chargée des soins (en général la mère) témoigne à l'enfant des sentiments dérivant de sa propre vie sexuelle... Il est probable qu'une mère serait vivement surprise si on lui disait qu'elle éveille ainsi par ses tendresses la pulsion sexuelle de son enfant et en détermine l'intensité future... D'ailleurs, si la mère était mieux renseignée sur l'importance des pulsions dans l'ensemble de la vie mentale, elle éviterait de se faire le moindre reproche. Car elle ne fait qu'accomplir son devoir, quand elle apprend à aimer à l'enfant qui doit devenir un être complet et sain doué d'une sexualité bien développée..."²

Évolution du garçon selon Olivier

Ainsi le garçon se trouve d'emblée dans une situation oedipienne d'autant plus développée que la mère jette souvent sur le garçonnet le dévolu de sa frustration quant aux mâles. En effet "la femme a inconsciemment du mal à renoncer au seul mâle (son fils) qu'elle ait jamais eu avec elle : son père lui ayant fait défaut (dans la période cruciale de 0 à 5 ans) et son mari étant le plus souvent absent (au travail)... Le petit garçon doit surmonter là une difficulté supplémentaire, non décrite par Freud, car il doit s'éloigner de l'Oedipe contre sa mère qui ne veut ni qu'il s'éloigne ni qu'il la quitte. C'est là que commence la plus longue et la plus subtile des guerres contre le désir féminin, c'est là que le garçon entre dans la guerre oedipienne des sexes. Avec sa mère... Il semble que le fameux piège évoqué si souvent par l'homme sera celui de la symbiose avec la mère vue comme emprisonnante... tel sera le principal moteur de la misogynie de l'homme. Tenir la femme loin de lui, la maintenir dans des lieux uniquement prévus pour elle (famille, éducation, maison) sera l'objet premier de la guerre masculine. Interposer toujours entre elle et lui une barrière ou physique ou sociale. Le fils ne peut guère compter sur son père pour sortir de ce pas difficile avec la mère, car le père se tient volontairement loin du conflit... Et l'homosexualité de l'homme (à l'adolescence) est avant tout défensive contre l'autre sexe... L'homme en sort marqué de méfiance, de misogynie, en un mot de tout ce que lui reprochent les femmes... Histoire qui va ainsi de gé-

nération en génération... : une femme, parce que tenue à distance par son mari s'attachera à son fils et préparera en lui la distance pour l'autre femme à venir (l'épouse)..."³ C'est ainsi que les Oedipes sont aussi, voire surtout, des enfants de Jocaste, c'est-à-dire de mères complices de leurs désirs incestueux qu'ils doivent surmonter.

Évolution de la fillette

Si le garçon naît d'emblée en situation oedipienne, il en va autrement de la fillette qui y accède tardivement, sinon difficilement. "Si le garçon débute par la fusion-complémentarité (avec la mère qui en prend soin) la fille, elle, inaugure sa vie par le clivage corps-esprit : elle est aimée comme enfant mais non désirée comme corps de fille"⁴ par la mère qui en prend soin, le père étant absent, au travail. "Objet non oedipien pour la mère, la fille va se ressentir comme insatisfaisante."⁴ La difficulté d'accès à la situation oedipienne engendre le doute quant à l'identité sexuelle et quant à son expression appropriée. En effet à l'âge où se découvre la différence du sexe pour l'enfant, "le drame de la fillette est que son corps n'est comme celui de personne. Elle n'a ni le sexe du père, ni les formes de la mère (qui a des seins, une taille fine, des hanches, une toison pubienne). La petite fille se voit nue, plate et fendue, ressemblant à ces poupons asexués que l'on vend dans les magasins... La mère, de ce fait, ne peut représenter aucun lieu d'identité sexuelle pour la fille. Bien avant le sexe mâle, ne sont-ce pas (vue la prédominance de la mère auprès de l'enfant) les atouts sexuels de la mère qui sont perçus comme absents sur le corps de l'enfant, engendrant chez le garçon le manque irréversible et le fantasme éternel de la douceur du sein féminin et chez la fille la comparaison permanente et la jalousie vis-à-vis de tout autre sein (tout autre corps) mieux dessiné que le sien?... Du sexuel, s'il n'y en a pas au sexe, il y en aura partout ailleurs. La fille sexualise tout... ce qui peut être vu par l'autre, faute d'avoir été reconnue dans son sexe de petite fille... on dit qu'elle devient hystérique..."⁵

La trace oedipienne

De cet oedipe où le père est absent et la mère omniprésente, l'homme émerge avec un ressentiment qui se traduit par le "refus de la femme comme égale" et la femme se sent dans

"une course effrénée au désir masculin, course qui la rendra esclave de la loi de l'homme et méfiante vis-à-vis des autres femmes. L'identité de la femme est marquée du désir de rencontrer l'homme si longtemps absent."⁶

Les stades de l'évolution psychosexuelle

Comment se traduit cette vision nouvelle dans les stades du développement de l'enfant rendus classiques par Freud.

Stade oral et relation d'objet

"La qualité de l'amour parental à cette époque de la vie va entraîner la qualité d'amour de soi-même ou narcissisme qui est au fondement de la confiance en soi et de l'élan à vivre libidinal de l'adulte à venir."⁷ Mais le comportement de la mère varierait selon le sexe de l'enfant. Selon Brunet et Lezine, la tétée est plus longue pour les garçons et les filles sont sevrées plus tôt¹⁷. Cela expliquerait selon C. Olivier l'importance de la symptomatologie digestive chez la femme : "anorexie, boulimie, vomissements"⁸.

Apparition du langage

Vers 7 - 8 mois, l'enfant, voyant sa mère en même temps que lui dans le miroir, découvre, dans l'image de lui qu'il reconnaît enfin, qu'il n'est pas elle et qu'ils sont deux. Alors qu'au "début de sa vie, le bébé crie par inconfort matériel ou par faim, à partir du stade du miroir, il apprend à pleurer à cause de l'absence de sa mère ressentie comme manque... Puis l'enfant apprendra à signifier en parole son désir."⁹ Le fait reconnu que la fille parle beaucoup plus tôt que le garçon a-t-il à voir avec la distance pour la fillette à franchir pour rejoindre la mère dont le fantasme de complétude est dirigé vers le garçonnet qui s'en trouve réconforté ? Olivier conclut que oui.

Stade anal

Au stade de l'acquisition de la propreté, "le plaisir auto-érotique d'expulser ou de garder les fèces devra céder la place au désir de propreté de l'adulte éducateur, passage de la jouissance personnelle à l'oblativité... Sacrifice de sa propre loi à celle de l'autre..."¹⁰ Or, par comparaison aux filles, les garçons sont propres plus tard avec des difficultés plus longues, se

manifestant par "une opposition exaspérée et prolongée, accompagnée de rites interminables" écrivent les chercheurs Brunet et Lezine¹⁷. C. Olivier en conclut que "la bataille anale, c'est l'affaire du garçon, l'opposition, c'est l'affaire de l'homme... Comme il sent confusément que c'est son sexe de garçon qui attache particulièrement sa mère à lui, il croit qu'avec ses selles elle veut aussi son sexe..."¹¹ D'où le nom de "castratrice". En tout cas "c'est ici que commence la lutte contre la femme, c'est ici que naît la misogynie dont se plaignent tant les femmes mais dont elles ignorent que l'origine est une autre femme, qui elle aussi a tenu à son privilège de Mère, et à semer dans son fils la crainte indestructible de la castration face au désir féminin"¹¹.

Stade génital

Ce stade a déjà été abordé dans l'explication de la situation oedipienne. La conclusion est que "si le garçon... en veut d'abord à son père-rival, puis à sa mère possessive, la fille, elle, n'en veut qu'à sa mère, et puis à toutes les autres femmes"¹², elle ne peut en vouloir à l'homme qu'elle a peu connu : "le manque de regard masculin de la fille la rendra esclave de ce regard pour le restant de ses jours... Et le manque d'image dans le miroir maternel rendra la femme prête à adopter toutes les images qu'on lui proposera..."¹²

Puberté

Un jour, des signes apparaissent sur le corps de la fille, qui font tourner la tête des garçons. "Deux attitudes sont possibles :... D'une part elle rattrappe le temps perdu... elle se veut en valeur pour attirer ce fameux regard masculin qui lui apparaît comme la réponse à son éternelle question : suis-je bien une femme..."¹² Maintenant mieux nantie physiquement que sa mère, elle s'y oppose car elle veut être différente et, cette fois-ci, "gagnante".

Le couple

"Le père a été le rival indépassable et l'homme craindra à tout jamais de se voir dépossédé de sa femme par un autre. La pire des injures entre eux n'est-elle pas de se traiter de "cocu" ? L'homme est facilement jaloux, mais sa jalousie n'est pas comme chez la femme le désespoir de se voir abandonner, mais bien plutôt la rage de se voir supplanté par un autre."¹³ D'où les rites de contrôle de la virginité en certains

pays et la sévérité de la punition de l'infidélité de la femme. De plus "ayant été tenu de taire ses sentiments tendres pour sa mère, à l'occasion du dénouement (même relatif) de l'oedipe, il (l'homme) semble avoir perdu toute possibilité d'exprimer des sentiments amoureux"¹³ à celle qui pourtant "a tant besoin du *je t'aime* réparateur de son unité mise à mal dans son enfance"¹⁴.

Cette femme répétera donc toujours la question "m'aimes-tu totalement" ? Mais qui sait la réponse de l'amant, elle ne peut jamais être intégrée définitivement car le temps où ces mots auraient pu la structurer est révolu : il y a "forclusion" et la femme, malgré son désir de naître d'une parole désirante, ne peut y arriver que temporairement, au grand étonnement de l'homme"¹⁵. Les demandes de la femme seront donc interminables et insatiables pour qu'une symbiose rassurante dans l'unité du couple soit maintenue. "L'homme sentira le piège tant redouté se fermer sur lui, et il tâchera de plus en plus de *lui* échapper, provoquant sa rage, son désespoir à elle... On voit donc le déséquilibre au fur et à mesure que la vie s'écoule..."¹⁶ Tandis que le lit ramène pour l'homme la bataille anale avec la mère", la condition de réussite sexuelle de la femme, c'est que son partenaire soit vu (ou sache se faire voir) comme "bonne mère", car le modèle de l'amour physique fut celui de sa relation orale avec sa mère.

Discussion

L'approche de l'évolution affective de la fille chez Freud comporte une faiblesse éminente notée par maints auteurs : ce qui est féminin est perçu comme absence, comme négatif en comparaison avec ce qui est masculin.

Diverses tentatives furent faites pour contourner la difficulté de la position de Freud quant à l'évolution affective de la fille. Elles tournent généralement autour de quatre considérations :

1. *La connaissance des différences des sexes précède la connaissance des différences biologiques connues à trois ans.* Deux arguments majeurs non présentés comme tels par Freud et Olivier accèdent à cette hypothèse.

D'abord, comme le remarquent Freud (cf. plus haut) et C. Olivier, le désir du parent du sexe opposé intervient dans la stimulation de la situation oedipienne, particulièrement dans la relation mère-garçonnet puis-

que la mère, généralement en charge des soins de l'enfant, peut, non sans complaisance inconsciente, stimuler ce dernier à travers ses soins. Dans une culture patriarcale, l'absence du père au niveau des soins de l'enfant devrait accentuer la force de la situation oedipienne chez le garçon et l'apparition tardive de cette dernière chez la fille. Ensuite, la connaissance de la différence des sexes précède probablement la connaissance des différences biologiques. D'après les études récentes, principalement sur les hermaphrodites, l'élément organisateur central et déterminant pour l'identité sexuelle (gender identity) est l'assignation du sexe comme "garçon" ou "fille" lors de la vue des organes génitaux par la société à la naissance²⁸⁻²⁹. Cette désignation, renforcée par certains stimuli appropriés de l'environnement, deviendra le noyau de l'identité de genre. À dix-huit mois un plafond est atteint. Dans le cas où la réassignation du sexe d'un individu par la société est décidé après dix-huit mois, la persistance de l'identité sexuelle originalement assignée est telle qu'une réassignation à travers la chirurgie ou l'hormono-thérapie est toujours un échec. Or l'acquisition d'une identité de sexe est forcément contemporaine de la prise de conscience de la différence de sexe chez les deux parents, différence connue non pas tant au niveau des différences biologiques, notamment les organes génitaux, qu'au niveau des signaux sociaux (mots, costumes, etc.).

De ces données, nous devons conclure d'abord que, compte tenu de l'égoïcentricité normale de l'enfant, l'identité sexuelle, quelle qu'elle soit, est valorisée positivement et n'a donc pas besoin de dédommagement : de fait lorsqu'on demande à des enfants de trois à onze ans quel sexe ils préfèrent, la plupart d'entre eux répondent qu'ils préfèrent leur propre sexe²⁷. Ensuite, cette connaissance met en place les éléments de la situation oedipienne.

2. *La situation oedipienne est elle-même stimulée, voire accélérée, par les désirs "jocastiens" des parents par rapport à l'enfant de sexe opposé* (cf. plus haut les citations de Freud et d'Olivier). Dans la culture patriarcale où la mère a la charge des soins de l'enfant, la situation oedipienne est précocement renforcée pour le garçon et plutôt sous-stimulée chez la fille. En tout cas certains auteurs, dont Mélanie Klein, conçoivent l'apparition de la situation oedipienne bien avant l'âge de 3

ans, donc bien avant la connaissance des différences biologiques.

3. *Il y aurait, selon divers auteurs*^{31,25,20,21,26} *une connaissance subjective et proprioceptive très précoce du vagin chez la fille* probablement avant la conscience de la différence des sexes contrairement à ce que laisse croire Freud pour lequel seulement tardivement le clitoris céderait la place au vagin. D'ailleurs, du point de vue de l'orgasme féminin, comme le relève Olivier, il a été démontré par Masters et Johnson qu'on ne peut distinguer orgasme vaginal et orgasme clitoridien et, par ailleurs, on a pu observer des formes d'orgasmes bien avant l'âge de dix-huit mois, ce qui suggère que la fillette, à 3 ans, ne peut se percevoir simplement comme châtrée²⁴.

4. *Du côté du garçon il y aurait également l'équivalent de l'envie du pénis, soit l'envie de l'utérus*²⁰ et la crainte de la castration serait une manifestation masculine d'une crainte fondamentale des deux sexes de l'abolition de la sexualité²⁵.

Dans le contexte de ces quatre considérations la perspective d'Olivier nous apparaît intéressante. Cependant différentes critiques méritent d'être faites. D'abord, les styles multiples de son livre où la polémique se mêle à des observations judicieuses, n'étaient pas requis. Ensuite, on a le sentiment désagréable qu'elle retient les fragments de toute réalité qui confirme son hypothèse : par exemple, la précocité relative du développement de la fille par rapport au garçon est perçue comme une réponse à l'intérêt parental relativement moindre à son égard par rapport au garçon. Les difficultés développementales de ce dernier, plus importantes que pour la fille, sont attribuées au surinvestissement oedipien de la mère. Pourquoi la biologie n'y serait pas pour quelque chose ? D'abord, contrairement à la femelle (XX), le sexe mâle n'apparaît qu'avec une hétérogénéité des chromosomes sexuels (XY). Ensuite, selon Jost^{22,23} l'état de repos du tissu biologique humain, chez l'embryon, est femelle et les organes génitaux mâles n'apparaissent qu'après une impulsion androgénique.

Par ailleurs, les normes sociales rendent plus difficile la performance du rôle masculin car durant l'enfance, plus que la fille pour maintenir un comportement féminin, le garçon se fait morigéner pour maintenir un comportement masculin²⁷. Conséquemment, contrairement à ce que dit

Freud à propos de la femme et du changement de son objet d'amour, ce serait l'identité du garçon qui, selon Stoller³³, serait la plus difficile ; et, par suite, son adaptation serait plus lente. Il semble bien que l'aptitude plus marquée au langage chez la fillette soit la contrepartie de l'aptitude visuo-spatiale plus marquée du garçon²⁷, c'est-à-dire un phénomène de développement neuro-physiologique : cette dernière s'expliquerait plutôt mal par un surinvestissement oedipien de la mère pour le garçonnet. Sauf pour des freudiens pessimistes, le langage, comme la motricité, n'est pas simplement un moyen, par défaut, de tenter de refaire ce que le sevrage a défait : le langage, comme la motricité et les autres facultés de l'enfant, est une manière d'explorer l'univers et de développer, avec autrui, de fascinantes danses inépuisables de symboles. Mais son développement exige une maturation physiologique que n'a pas encore le nourrisson. Olivier croit que le corps de la fillette ressemble moins à celui de sa mère que le corps du garçonnet à celui de son père. Pourtant, le garçonnet, comme la fillette, n'a pas la peau rude et barbue du père, ni sa voix grave, ni sa carrure mais bien plutôt une peau, une voix et des formes douces qui l'apparenteraient à sa mère.

L'éthologie a montré l'importance affective des événements tactiles chez les primates et ce n'est pas à une psychanalyste qu'on a à apprendre l'importance de la voix dans les phénomènes d'identité.

Chez Olivier, l'intérêt libidinal pour l'enfant de sexe opposé semble reléguer dans l'ombre les phénomènes libidinaux non sexués qui surviennent au cours de la première année de vie de l'enfant entre ses parents et lui-même. Ainsi les parents responsables des soins de l'enfant (généralement la mère) éprouvent une grande satisfaction à combler les besoins généralement aisés à découvrir et à satisfaire chez le nourrisson. Ce dernier voit en ses parents son prolongement, et ces derniers, par divers mécanismes (identification narcissique projective, valorisation narcissique de la position omnipotente et aisément compétente du parent, etc.) s'attachent à l'enfant indépendamment de la dimension sexuée de l'enfant mais, fort évidemment, cet attachement est proportionnel à l'implication concrète : (le Petit Prince dit avec raison que c'est le temps consacré à la rose qui la rend importante). Longtemps

après sa naissance, l'enfant, avant d'être un garçon ou une fille, c'est d'abord le "bébé" qui représente une preuve gratifiante de fécondité pour les parents et qui est un centre majeur d'attention : rapidement, l'enfant s'identifie comme tel, tolérant difficilement un autre enfant de son âge, garçon ou fille.

La psychanalyse, comme technique, fait appel au "transfert" et au "contre-transfert" et à une analyse où les éléments n'ont de sens que dans une configuration globale : autrement, elle devient ce que Freud appelle une "psychanalyse sauvage". Malheureusement, Olivier fragmente ses cas au lieu de les élaborer. On ne saurait toutefois l'accuser de "psychologisme" ou de "culturalisme" du seul fait qu'elle fasse intervenir délibérément des considérations psychologiques ou sociologiques. En énonçant que le premier objet d'amour de la fillette (soit la mère) doit être remplacé par un objet oedipien (soit le père) contrairement à la situation du garçon (où la mère est le premier objet d'amour), Freud ne prend-il pas comme irréductible le fait purement culturel d'une société patriarcale en vertu duquel le soin de l'enfant est de la femme l'affaire principalement. Olivier énonce au moins ses biais culturels et ce n'est que rassurant. Sa contribution psychanalytique essentielle demeure une hypothèse de travail quant au lent déclin reconnu de l'oedipe de la fille. Au plan pratique, Olivier invite implicitement à la mixité des responsables des soins de l'enfant (de 1 à 5 ans) tant à la maison qu'à la maternelle.

Summary

The paper attempts to assess the contribution of the analyst C. Olivier to the understanding of the affective development of woman. After having stated the classical position of Freud on the topic, the paper describes the main features of the positions of Christiane Olivier and discusses them.

► page 230

TRIPHASIL*

Le contraceptif oral de nouvelle génération

Renseignements thérapeutiques

Indication: Contrôle de la conception.

Contre-indications: Les patientes souffrant de thrombophlébite, de troubles thrombo-emboliques, ou ayant des antécédents de ces conditions; de troubles cérébro-vasculaires; d'infarctus myocardique; de maladie hépatique déclarée; d'antécédents d'ictère cholestatique. Patientes souffrant ou soupçonnées de cancer du sein; de néoplasie d'origine oestrogénique; d'hémorragie vaginale non diagnostiquée. Au cours de la période d'allaitement ou dans les cas de grossesse soupçonnée ou diagnostiquée. Patientes souffrant de diplopie ou de toute lésion oculaire accompagnant la maladie ophtalmologique-vasculaire, notamment perte partielle ou complète de la vue ou défaut du champ visuel, et patientes souffrant de migraines ordinaires.

Mise en garde: Discontinuer la médication dès les premières manifestations des conditions suivantes: troubles thrombo-emboliques tels que thrombophlébite, embolie pulmonaire, troubles cérébro-vasculaires, ischémie myocardique, thrombose mésentérique, et thrombose rétinienne; défauts visuels partiels ou complets, proptose, diplopie, oedème papillaire, lésions ophtalmologiques, ou maux de tête graves d'étiologie inconnue. Il a été rapporté que des anomalies fœtales se produisent chez la descendance des femmes ayant pris des pilules à combinaisons oestro-progestatives au début de leur grossesse. Écarter la possibilité de grossesse dès qu'elle est soupçonnée. Ce médicament peut causer une rétention aqueuse. Les conditions telles qu'épilepsie, asthme, et troubles cardiaques ou rénaux doivent être observées de près. Chez les femmes qui manifestent des signes les prédisposant à la maladie artério-coronarienne, [tels qu'usage de tabac, hypertension, hypercholestérolémie, obésité, diabète, antécédents de toxémie prééclampsique, et âge] on a rapporté que les contraceptifs oraux constituaient un facteur-risque additionnel. À l'âge de 40 ans et plus, on ne doit considérer les contraceptifs oraux, aux fins de contrôle de la fertilité, que dans des cas exceptionnels et lorsque la patiente et le médecin ont soigneusement évalué le rapport risque/avantage.

Précautions: Avant de prescrire un contraceptif oral, on devrait effectuer un examen physique complet, y compris détermination de la tension artérielle. Seins, foie et organes pelviens devraient également être examinés, et un frottis de Papanicolaou devrait être effectué. Le premier examen de rappel devrait se faire dans les six mois suivant le début du traitement. Les examens suivants devraient donc être effectués au moins une fois l'an. À chaque visite annuelle, l'examen devrait inclure les procédures ci-dessus soulignées, effectuées lors de la visite initiale. En présence d'antécédents d'ictère, il faudra prescrire les contraceptifs oraux de façon très prudente et observer de près la patiente. Dans les cas d'antécédents d'ictère cholestatique déclaré, particulièrement en période de grossesse, on devra prescrire d'autres méthodes contraceptives. Le développement d'un prurit ou d'un ictère grave généralisé, exige la discontinuation de la médication jusqu'à ce que ce problème soit résolu. S'il s'avère que la jaunisse est de type cholestatique, l'emploi des contraceptifs oraux ne devrait pas être repris. Chez des patientes prenant des contraceptifs oraux, il peut se produire des changements dans la composition de la bile, une incidence accrue de calculs biliaires a été rapportée. Des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale) ont été rapportés, particulièrement chez les usagères à long terme de contraceptifs oraux. Quoique ces lésions ne soient pas fréquentes, elles ont causé des hémorragies intra-abdominales mortelles, et devraient être considérées chez les femmes présentant une grosseur abdominale, douleur abdominale aigue, ou évidence de saignement intra-abdominal. Sous surveillance très étroite seulement le médicament peut être prescrit aux patientes manifestant des signes d'hypertension essentielle. Si une élévation de la tension artérielle se manifeste à n'importe quel moment durant la prise du médicament, chez des sujets normotendus ou hypertendus, la discontinuation du médicament est nécessaire. On devrait observer avec soin les patientes diabétiques ou ayant des antécédents familiaux de diabète, afin de détecter tout changement dans le métabolisme des hydrates de carbone. On peut prescrire des contraceptifs oraux, mais sous surveillance très étroite, aux patientes prédisposées au diabète. Devraient également être observées de très près, les jeunes femmes souffrant de diabète, et dont la maladie est d'origine récente, bien contrôlée, et non associée à un type d'hypertension ou à d'autres signes de maladie vasculaire, tels que changements oculaires fundiques. Quant aux maladies métaboliques ou endocrinienne, ou lorsque le métabolisme du calcium et du phosphore est anormal, une évaluation clinique attentive doit précéder la médication et une observation post-thérapeutique régulière est recommandée. Les combinaisons oestro-progestatives peuvent causer une élévation au niveau des lipoprotéines plasmatiques, et devraient donc être administrées avec prudence aux femmes ayant des antécédents d'hyperlipoprotéinémie préexistante. Bien que l'on n'ait pas démontré que les contraceptifs oraux augmentent le risque de cancer du sein, il faudrait être très prudent avec les femmes ayant des antécédents familiaux immédiats et qui sont donc prédisposées à son développement. Une surveillance très étroite est obligatoire parce que, si un cancer du sein venait à se développer, les médicaments pourraient causer une progression rapide si la malignité est hormono-dépendante. Lors de la prescription de contraceptifs oraux, une décision toute particulière devrait être formée pour les femmes souffrant de maladie fibro-kystique du sein, due à des difficultés diagnostiques. Toute hémorragie vaginale anormale et persistante doit être l'objet d'examen poussés afin d'écartier la possibilité de grossesse ou de néoplasme. Si ces risques sont écartés, la prescription d'un produit renfermant une dose oestrogénique plus élevée parvient généralement à résoudre ce problème. Les patientes présentant des tumeurs fibroïdes (leimyomes), devraient être étroitement surveillées, une soudaine dilatation, douleur, ou sensibilité requiert que le médicament soit discontinué. En général, les femmes approchant la fin de leurs années fertiles courent un risque plus élevé de complications circulatoires et métaboliques, s'aggravant entre les âges de 35 à 40 ans. Etant donné ce qui précède, il faudra observer de plus près les patientes dans cette catégorie d'âge, réduire la durée d'emploi du contraceptif oral et recommander aux patientes qui fument de cesser. Alternativement, un choix d'autres moyens pour contrôler la conception devrait être considéré pour ce groupe d'âge. Les contraceptifs oraux peuvent cacher le début du climatère. Les patientes qui ont des antécédents de troubles émotionnels, surtout du genre dépressif, sont plus facilement sujettes à la dépression lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux. En cas de

rechute grave, une autre méthode de contraception, susceptible de clarifier la relation de cause à effet, devrait être essayée. Les résultats des tests de laboratoires suivants ne doivent pas être considérés comme concluants, à moins d'avoir cessé le traitement aux contraceptifs oraux pendant 2 à 4 mois, ces préparations étant susceptibles de modifier les déterminations suivantes, et même de masquer certaines maladies sous-jacentes: tests de la fonction hépatique; tests de la fonction surrenalienne; modifications des fonctions endocrines du système reproductif. Dans d'autres tests, les valeurs du HDL-cholestérol ne furent pas altérées de façon significative, le cholestérol total et les triglycérides augmentèrent légèrement, tandis que le sérum folate diminua. Il n'existe aucune détérioration au niveau de la tolérance au glucose oral ou des réactions de l'insuline. En général, les femmes participant aux études triphasiques demeurèrent normotendues. L'activité rénine plasmatique et la concentration substrat-rénine augmentèrent, tandis que la concentration rénine diminua légèrement. Les pathologistes devraient être prévenus au sujet du traitement contraceptif oral, lorsque des spécimens provenant d'interventions chirurgicales sont soumis à l'examen. Après avoir cessé le traitement contraceptif oral, la patiente devrait attendre de reprendre ses cycles ovulatoires habituels, avant de devenir enceinte. Une autre méthode de contraception devrait être employée durant cette période. Les femmes présentant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire, ou de cycles irréguliers, peuvent rester anovulatoires ou souffrir d'aménorrhée, après avoir reçu un traitement oestro-progestatif. L'aménorrhée, surtout si elle est associée à une sécrétion mammaire, continuant 6 mois ou plus après l'emploi de contraceptifs oraux, exige une évaluation soignée de la fonction hypothalamo-hypophysaire. Certaines études rétrospectives ont fait état d'une augmentation du risque des complications thrombo-emboliques post-opératoires, chez les usagères de contraceptifs oraux. Dans la mesure du possible, les contraceptifs oraux devraient être discontinués et remplacés par une méthode de contraception non-hormonale, au moins un mois avant toute intervention chirurgicale de nature élective. Le traitement aux contraceptifs oraux ne sera pas repris avant au moins 2 semaines suivant la sortie de l'hôpital. Les utilisatrices de lentilles de contact notant des changements visuels ou des changements de la tolérance à ces lentilles, doivent faire l'objet d'une évaluation par un ophtalmologiste et envisager de cesser le port de ces lentilles, de façon temporaire ou permanente. Une diminution de l'efficacité et une augmentation de l'incidence des saignements intercycles ont été rapportées chez les usagères de contraceptifs oraux qui prenaient de façon concomitante l'un des médicaments suivants: barbituriques, rifampicine, phénylbutazone, ou phénytoïne.

Réactions adverses: L'emploi de contraceptifs oraux est associé à un risque accru des réactions adverses graves suivantes: thrombophlébite, embolie pulmonaire, thrombose mésentérique; lésions neuro-oculaires, par ex. thrombose rétinienne et névrite optique; infarctus du myocarde; thrombose cérébrale, hémorragie cérébrale; hypertension; tumeurs hépatiques bénignes; maladie de la vésicule biliaire; anomalies congénitales. Les réactions adverses suivantes ont été observées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux: nausée et vomissements; symptômes gastrointestinaux; saignements intercycles; saignotements; changement du flux menstruel; dysménorrhée; aménorrhée; stérilité temporaire; oedème; chloasma; mélasme; changements des seins; changement du poids; hyperplasie endocervicale; diminution possible de la lactation; ictère cholestatique; migraine; augmentation de taille des leiomyomes utérins; rash; dépression mentale; diminution de la tolérance aux glucides; candidose vaginale; syndrome prémenstruel; intolérance aux lentilles de contact; changement de la courbure de la corne; cataractes; changements de la libido; chorée; changement de l'appétit; syndrome apparenté à la cystite; céphalée; nervosité; étourdissements; hirsutisme; alopecie du cuir chevelu; érythème multiforme; érythème noueux; éruption hémorragique; vaginite; porphyrie; altération de la fonction rénale.

Posologie et administration: TRIPHASIL — régime de 21 jours. Chaque cycle consiste en 21 jours de médication et 7 jours d'intervalle sans médication (trois semaines de comprimés, une semaine de pause). Le régime de 21 jours comprend les premiers six jours de comprimés jaunes, suivis par cinq jours de comprimés oranges, et suivis par dix jours de comprimés blancs. Pour le premier cycle de médication, la patiente est recommandée de prendre un comprimé Triphasil chaque jour durant 21 jours consécutifs, commençant le Jour 5 de son cycle menstruel. [Le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1]. Les comprimés sont ensuite discontinués pour sept jours (une semaine). L'hémorragie de sevrage doit en principe se produire durant la période où la patiente ne prend pas de comprimés.

TRIPHASIL — Régime de 28 jours. Chaque cycle consiste en 21 jours de comprimés Triphasil, suivis par 7 jours de comprimés inactifs (trois semaines de Triphasil, une semaine de comprimés inactifs). Le régime de 28 jours comprend les premiers six jours de comprimés jaunes, suivis par cinq jours de comprimés oranges, suivis par dix jours de comprimés blancs, et suivis par sept jours de comprimés roses inactifs. Pour le premier cycle de médication, la patiente est recommandée de prendre un comprimé chaque jour durant 28 jours consécutifs, commençant le Jour 5 de son cycle menstruel. [Le premier jour du flux menstruel est considéré comme le Jour 1]. L'hémorragie de sevrage doit en principe se produire durant la semaine où la patiente prend les comprimés roses inactifs.

Présentation: Les comprimés Triphasil sont disponibles en distributeurs pour régime de 21 jours et régime de 28 jours. Chaque distributeur contient trois combinaisons différentes, en microgrammes, de *d*-norgestrel (à l'état de *dl*-racémate) et d'éthinyl oestradiol, réparties de la façon suivante:
Jours 1-6 : chaque comprimé jaune renferme 50 µg *d*-norgestrel (à l'état de 100 µg *dl*-racémate) plus 30 µg éthinyl oestradiol.
Jours 7-11 : chaque comprimé orange renferme 75 µg *d*-norgestrel (à l'état de 150 µg *dl*-racémate) plus 40 µg éthinyl oestradiol.
Jours 12-21 : chaque comprimé blanc renferme 125 µg *d*-norgestrel (à l'état de 250 µg *dl*-racémate) plus 30 µg éthinyl oestradiol.
Dans le distributeur pour régime de 28 jours, chaque comprimé rose, pris les jours 22-28, renferme des ingrédients inactifs. Tous les comprimés portent un "W" sur un côté et un "T" sur l'autre.

Bibliographie:

1. G.V. Upton, "The Phasic Approach to Oral Contraception: The Triphasic Concept and its Clinical Application," *International Journal of Fertility*, sous presse.
2. Données disponibles

Monographie du produit fournie sur demande aux médecins et aux pharmaciens

WYETH
100
1883-1983
Wyeth Ltée
Downsview, Ontario M3M 3A8
*Marque déposée

Bibliographie

1. Freud Sigmund : Trois essais sur la sexualité. Éd. Nouvelle Revue française, traduit par R.B., Paris, 1923.
2. Ibid : p.133.
3. Olivier C. : Les Enfants de Jocaste, édition Denoël-Gonthier, Paris, 1980 ; p.61-4 (le texte entre parenthèses est de nous).
4. Ibid : p.65.
5. Ibid : pp.65-9.
6. Ibid : p.71.
7. Ibid : p.77.
8. Ibid : p.79.
9. Ibid : p.81.
10. Ibid : p.83.
11. Ibid : p.85.
12. Ibid : p.106.
13. Ibid : p.129.
14. Ibid : p.130.
15. Ibid : p.132.
16. Ibid : p.133.
17. Brunet et Lezine : Le Développement psychologique de la première enfance, Paris, PUF, 1965.
18. Freud Sigmund : Nouvelles conférences sur la psychanalyse, traduit par A. Berman, Paris, Gallimard, 1952.
19. Freud Sigmund : Trois Essais sur la sexualité, éd. Nouvelle Revue Française, traduit par R. B., Paris, 1923.
20. Horney Karen : La Peur devant la Femme, citée par Janine Chassequet-Smirgel dans "La Sexualité Féminine", éd. Payot, Paris 1964, pp. 48-49.
21. Horney Karen : La Psychologie de la Femme, traduit par Georgette Rintzler, éd. Payot, Paris 1978.
22. Jost A. : Embryonic Sexual Differentiation, dans Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders, édition H.W. Hones et W.W. Scott, Baltimore, Williams & Wilkins, 1968, p. 15.
23. Jost A. : A New Look at the Mechanism Controlling Sex Differentiation in Mammals, *John Hopkins Medical Journal*, 1972 : 130 ; 38.
24. Kanner L. : Child Psychiatry, 3e édition, Ill., Charles, 1968.
25. Jones Ernest : Le développement Précoce de la Sexualité Féminine, cité par Janine Chassequet-Smirgel, dans "La Sexualité Féminine" éd. Payot, Paris, 1964, pp. 55-59.
26. Klein Melanie : La Psychanalyse des Enfants, traduit par J.B. Boulanger, éd. Presse Universitaire de France, Paris, 1959.
27. Maccoby E.E. et Jacklin C.N. : The Psychology of Sex Differences, Stanford University Press, 1974.
28. Money J. : Sex Reassignment as Related in Hermaphroditism and Transsexualism, dans R. Green et J. Money, eds. *Transsexualism and Sex Reassignment*, Baltimore, John Hopkins Press, 1969, p. 91.
29. Money J. et Erhardt A. : Man and Woman Boy and Girl, Baltimore, The John Hopkins University Press 1972.
30. Master W.A., Johnson V.E. : Human Sexual Response. Little Brown, 1966.
31. Muller Josine : Contribution au problème du développement libidinal de la phase génitale chez la fille, 1925, cité par pp. 47-48.
32. Olivier Christiane : Les Enfants de Jocaste, édition Denoël-Gonthier, Paris, 1980.
33. Stoller R.J. : Sex and Gender. New York, Science House, 1968.

Comprimés à croquer TYLENOL* pour enfants

Aucun autre
antipyrétique
ne fait baisser
la fièvre plus
rapidement...
ni avec plus de
sécurité

- 80 mg d'acétaminophène par comprimé
- Saveur de fruits pour améliorer la fidélité d'utilisation



L'antipyrétique de choix
en pédiatrie...sous forme
pratique de comprimés.

NOUVEAU SCEAU DE SÉCURITÉ

POUR ENFANTS



NOUVEAU SCEAU DE SÉCURITÉ

POUR ENFANTS

TYLENOL*



NOUVEAU SCEAU DE SÉCURITÉ

POUR ENFANTS

TYLENOL*

COMPRIMÉS À CROQUER

80 mg d'acétaminophène
par comprimé



McNEIL

LA COMPAGNIE DE PRODUITS AUX CONSOMMATEURS McNEIL
SUIPHE, ONTARIO N1X 1A5

PAAB
CCPP

Lopresor® (tartrate de métoprolol)

Comprimés à 50mg et 100mg
Comprimés à 200mg – libération lente

Classification thérapeutique

Agent antihypertenseur et agent anti-angineux.

Action

Le tartrate de métoprolol est un inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques dont l'effet bloquant prédominant s'exerce sur les récepteurs bêta₁.

Indications

a) Hypertension légère ou modérée:

Habituellement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement avec un diurétique de type thiazide. Il peut toutefois être administré seul comme traitement initial chez les malades qui doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique.

L'administration du Lopresor s'est avérée compatible avec celle d'un diurétique ou d'un vasodilatateur périphérique et généralement ces associations ont été plus efficaces que le Lopresor seul. Une expérience limitée d'association avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas révélé d'incompatibilité entre ces agents et le Lopresor.

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

b) Angine de poitrine:

Le Lopresor est indiqué chez les patients atteints d'angine de poitrine due à une cardiopathie ischémique.

Contre-indications

Bradycardie sinusale, blocs auriculo-ventriculaires des deuxième et troisième degrés, insuffisance ventriculaire droite due à l'hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique, anesthésie au moyen d'agents dépressifs du myocarde, par ex. l'éther et le chloroforme.

Mises en garde

a) **Défaillance cardiaque:** faire preuve de grande circonspection lors de l'administration du Lopresor à des malades ayant des antécédents de défaillance cardiaque puisque l'inhibition par blocage des récepteurs adrénergiques bêta comporte toujours le risque de réduire davantage la contractilité du myocarde et de précipiter la défaillance cardiaque. Chez les patients dont l'histoire cardiaque est négative, une dépression soutenue du myocarde peut conduire à l'insuffisance cardiaque. Au premier signe de menace de défaillance cardiaque, digitaliser les patients et/ou leur administrer un diurétique et surveiller leur réponse étroitement.

Le Lopresor n'abolit pas l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque. Cependant l'action inotrope positive de la digitale peut être diminuée par l'effet inotrope négatif du Lopresor quand les deux médicaments sont administrés conjointement. Les effets dépressifs des bêta-bloqueurs et de la digitale sur la conduction A-V s'additionnent. Si la défaillance cardiaque se poursuit, malgré une digitalisation adéquate et un traitement par diurétique, interrompre le traitement au Lopresor.

b) **Arrêt subit d'un traitement au Lopresor:** Il faut prévenir les malades de ne pas cesser abruptement le traitement. On rapporte l'apparition de crises aiguës d'angine, d'infarctus du myocarde ou d'arythmies ventriculaires, chez les malades angineux à la suite de l'interruption subite d'un traitement par bêta-bloquants. Les deux dernières complications peuvent apparaître avec ou sans aggravation préalable de l'angor. Donc, quand on décide de discontinuer l'administration du Lopresor chez des angineux, il faut réduire la posologie graduellement sur une période d'environ deux semaines et suivre de très près le malade. S'en tenir également à la même fréquence de prises. Dans les cas plus urgents, il faut interrompre par étapes le traitement et suivre le malade d'encore plus près. Si l'angor s'aggrave sérieusement ou si l'insuffisance coronarienne aiguë apparaît, on recommande de recommencer le traitement au Lopresor dans les plus brefs délais, au moins temporairement.

c) On a fait état de diverses éruptions cutanées et d'un xérosis conjonctival. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) dont les signes comprennent une conjonctivite sèche et des éruptions psoriasiformes, des otites et des sèrtes sclérosantes est apparu lors de l'utilisation chronique d'un seul inhibiteur bêta-adrénergique (practolol). Ce syndrome n'a pas été observé lors de l'utilisation du Lopresor ou de tout autre agent du même genre. Les médecins doivent envisager la possibilité de telles réactions et discontinuer le traitement si elles surviennent.

d) Une bradycardie sinusale grave peut se manifester. Dans ces cas réduire la posologie.

e) Le Lopresor peut masquer les signes cliniques de l'hypothyroïdie continue ou de ses complications et donner ainsi une impression faussée d'amélioration. L'interruption subite du traitement peut donc être suivie d'une exacerbation des symptômes d'hypothyroïdie, y compris la crise thyrotoxique.

Précautions

a) Surveiller étroitement les patients atteints d'affections pouvant provoquer un bronchospasme et leur administrer concurremment un bronchodilatateur.

b) Administrer avec prudence aux malades sujets à l'hypoglycémie spontanée ou à des diabétiques (particulièrement ceux atteints de diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les inhibiteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes d'hypoglycémie aiguë.

c) La posologie du Lopresor doit être ajustée individuellement quand ce médicament est utilisé en même temps que d'autres agents antihypertenseurs.

d) Surveiller de près les malades qui reçoivent des médicaments réduisant le taux de catécholamines comme la réserpine ou la guanéthidine. Ne pas associer le Lopresor aux autres bêta-bloqueurs.

e) Les épreuves de laboratoire appropriées doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant un traitement à long terme.

f) Le Lopresor ne doit pas être administré aux patients qui prennent le vérapamil. Dans certains cas, lorsque le médecin juge que son administration simultanée est essentielle, on peut instituer un traitement à doses progressives en milieu hospitalier et sous étroite surveillance.

g) Chez les patients devant subir une intervention chirurgicale d'urgence ou élective: cesser l'administration du Lopresor

graduellement et suivre les recommandations données sous "Arrêt subit du traitement" (voir Mises en garde). L'évidence disponible suggère que les effets cliniques et pharmacologiques du blocage bêta produits par le Lopresor ne sont plus présents 48 heures après l'arrêt du traitement.

Dans les cas d'une intervention chirurgicale d'urgence, les effets du Lopresor peuvent au besoin être renversés par des doses d'agonistes comme l'isoprotérénol ou le lévartérénol.

h) **Utilisation durant la grossesse et l'allaitement:** Le Lopresor traverse la barrière placentaire et apparaît dans le lait maternel. Vu qu'il n'a pas été étudié au cours de la grossesse, il ne faut pas prescrire ce médicament à des femmes enceintes. S'il est essentiel de l'administrer à la mère qui allaite, la patiente doit cesser d'allaiter.

i) **Utilisation chez les enfants:** Le Lopresor n'a pas été étudié chez les enfants.

Réactions indésirables

Cardiovasculaires: Insuffisance cardiaque congestive (voir MISES EN GARDE), effets secondaires dus à la diminution du débit cardiaque, comprenant: syncope, vertiges, étourdissements et hypotension orthostatique. Bradycardie grave, allongement de l'intervalle PR, blocs A-V des deuxième et troisième degrés, arrêt sinusal, palpitations, douleurs thoraciques, extrémités froides, phénomène de Raynaud, claudication, bouffées de chaleur.

Système nerveux central: Céphalée, insomnie, dépression mentale, étourdissements, anxiété, acouphène, faiblesse, sédation, cauchemars, vertiges, paresthésie.

Gastro-intestinales: Diarrhée, constipation, flatulence, brûlures épigastriques, nausées et vomissements, douleurs abdominales, xérostomie.

Respiratoires: Dyspnée, respiration sifflante, bronchospasme, état asthmatique.

Allergiques et dermatologiques (voir MISES EN GARDE): Exanthème, diaphorèse, prurit, éruption psoriasiforme.

O.R.L. et ophtalmologiques: Vision trouble et troubles non spécifiques de la vue, prurit oculaire.

Divers: Fatigue, gain pondéral, diminution de la libido.

Analyses de laboratoire: Les paramètres de laboratoire suivants ont été rarement élevés: transaminases, BUN, phosphatase alcaline et bilirubine. Thrombocytopénie et leucopénie ont été rarement rapportées.

Symptômes et traitement du surdosage

Symptômes: bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, hypotension, bronchospasme et hypoglycémie.

Traitement: discontinuer le traitement au Lopresor et suivre le malade de près. De plus, on recommande, le cas échéant, les mesures thérapeutiques suivantes:

1. **Bradycardie et hypotension:** au début, administrer 1-2 mg d'atropine par voie intraveineuse. Si la réponse n'est pas satisfaisante, on peut administrer un agent presseur tel la norépinéphrine après l'injection préalable d'atropine.
2. **Bloc cardiaque (deuxième ou troisième degré):** Isoprotérénol ou stimulateur cardiaque transveineux.
3. **Insuffisance cardiaque congestive:** traitement habituel.
4. **Bronchospasme:** aminophylline ou agoniste bêta₂.
5. **Hypoglycémie:** glucose intraveineux.

De fortes doses d'isoprotérénol renversent la plupart des effets de doses excessives de Lopresor. Toutefois, il ne faut pas négliger la possibilité de complications liées à la prise de doses excessives d'isoprotérénol telles que hypotension et tachycardie.

Posologie et administration

a) **Hypertension:** Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. Si au bout d'une semaine la réponse n'est pas adéquate, porter la dose à 100 mg b.i.d. Dans certains cas, il faudra peut-être l'augmenter de 100 mg à la fois, à des intervalles d'au moins deux semaines, jusqu'à un maximum de 200 mg b.i.d. qui ne doit pas être dépassé. Posologie d'entretien habituelle: 150 à 300 mg par jour.

Quand le Lopresor est associé à un autre antihypertenseur déjà administré, commencer le traitement à raison de 50 mg b.i.d. Au bout de 1 ou 2 semaines, la posologie quotidienne peut être augmentée de 100 mg à la fois à des intervalles d'au moins deux semaines jusqu'à maîtrise adéquate de la tension artérielle.

b) **Angine de poitrine:** Dose d'attaque: 50 mg b.i.d. pour la première semaine. S'il s'avère nécessaire d'augmenter encore plus la dose, il faudra hebdomadairement surveiller de très près le patient. La médication sera augmentée par tranche de 100 mg sans excéder au total 400 mg par jour donnés en deux ou trois doses fractionnées.

Dose d'entretien habituelle: 200 mg par jour. Marge posologique: de 100 à 400 mg par jour en doses fractionnées. Ne pas administrer plus de 400 mg de Lopresor par jour.

c) **Lopresor SR 200 mg – comprimés à libération lente:** Lopresor SR 200 mg est destiné seulement au traitement d'entretien des patients dont l'état exige des doses de 200 mg par jour. On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. Les hypertendus et les angineux qui prennent un comprimé à 100 mg deux fois par jour en traitement d'entretien peuvent passer à un comprimé Lopresor SR à 200 mg le matin. Les comprimés Lopresor SR 200 mg sont à avaler entiers.

Présentation

Lopresor
Comprimés: 50 mg: enrobage pelliculaire, en forme de capsule, rouge pâle portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 51 et le monogramme Geigy sur l'autre.

Comprimés: 100 mg: enrobage pelliculaire, en forme de capsule, bleu pâle, portant sur une face une sécante et de chaque côté de celle-ci le code d'identification 71 et le monogramme Geigy sur l'autre.

Lopresor SR
Comprimés à 200 mg libération lente: enrobage pelliculaire, rond, jaune pâle, monogramme Geigy sur une face, et portant le code CDC sur l'autre.

Monographie fournie sur demande.

PAAB
CCPP

G-2070

Geigy

Mississauga, Ontario
LSN 2W5

REVUE DE LIVRE

Vaincre
la déprime

Henri Martin-Laval

Guide d'auto-thérapie en 26 exercices pour prévenir, combattre, vaincre les états dépressifs. (Éditions Libre Expression)

La dépression est un signal d'alarme de la part de l'organisme devant une accumulation du stress de la vie quotidienne. Henri Martin-Laval propose dans son ouvrage *Vaincre la déprime* de prendre conscience de la nature de ses problèmes.

Ce livre donne au lecteur les moyens nécessaires pour mener progressivement sa propre thérapie à l'aide d'exercices à transcrire dans un cahier. Les 26 exercices permettent à l'utilisateur de réagir durant les moments de déprime ou à aider une personne déprimée de son entourage.

L'originalité de la démarche proposée est la grande liberté de l'utilisateur qui apprend à agir par étapes successives. Ainsi que le dit l'auteur-psychologue *Vaincre la déprime* est "un guide, un guide touristique au pays de la dépression que vous suivrez selon vos besoins".

Henri Martin-Laval, animateur de la chronique "Bien dans sa tête" dans le cadre de l'émission *Il fait toujours beau quelque part* à la radio de Radio-Canada, est membre de la Corporation professionnelle des psychologues du Québec depuis 1969.

Orudis® E-50

(kétoprofène entéro-soluble)

se prend bien

Guide thérapeutique

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE:

Anti-inflammatoire doué de propriétés analgésiques.

INDICATIONS: Traitement de l'arthrite rhumatoïde, de la spondylite ankylosante et de l'ostéoarthrite.

CONTRE-INDICATIONS: Ulcère peptique actif ou affection inflammatoire active des voies gastro-intestinales, les suppositoires ne devront pas être utilisés chez les patients souffrant de lésions inflammatoires du rectum ou de l'anus de même que chez les malades ayant des antécédents de saignements rectaux ou anaux. Hypersensibilité évidente au produit. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le kétoprofène ne devra pas être administré aux sujets chez qui l'aspirine ou les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent des symptômes d'asthme, de rhinite ou d'urticaire.

MISE EN GARDE: Pendant la grossesse: la sécurité de l'Orudis chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent n'a pas encore été déterminée, et par conséquent l'usage du produit est déconseillé dans ces deux conditions. Chez des rates enceintes ayant reçu 6 et 9 mg/kg p.o. par jour à compter du 15^e jour de la gestation, on a constaté de la dystocie et une mortalité plus élevée parmi les petits de la portée.

Chez les enfants: les conditions de l'emploi sûr et efficace de l'Orudis chez les enfants de moins de 12 ans n'ayant pas encore été établies, l'usage du produit chez eux n'est pas recommandé.

PRÉCAUTIONS: Utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'ulcération ou de désordres inflammatoires gastro-intestinaux. Les capsules, les suppositoires et les comprimés Orudis peuvent tous trois causer des manifestations de toxicité, y inclus des hémorragies des voies gastro-intestinales supérieures. Les suppositoires devront être utilisés avec précaution chez les sujets souffrant de toute pathologie anale ou rectale. Chez les malades atteints de troubles de la fonction hépatique ou rénale, le médicament doit être administré sous étroite surveillance médicale. L'Orudis peut masquer les signes de maladies infectieuses. Il faut garder ce fait à l'esprit, afin d'éviter tout délai dans le diagnostic et le traitement d'infections.

Chez les malades soumis aux anticoagulants oraux: il a été constaté que l'Orudis inhibe l'agrégation plaquettaire chez les animaux. Cependant, chez vingt malades soumis au coumarine, l'Orudis n'a pas produit de potentialisation de l'effet anticoagulant. Néanmoins, il faut être prudent si l'Orudis est administré concurremment avec des anticoagulants. Il a été démontré que la présence de l'Orudis et de ses métabolites dans l'urine fausse certains des tests employés pour déceler l'albumine, les sels biliaires, les 17-cétostéroïdes ou les 17-hydroxycorticostéroïdes dans l'urine, tests qui reposent sur une précipitation acide finale ou sur les réactions colorées des groupes carbonyles. On a constaté que cet inconvénient n'existait pas dans les tests de protéinurie avec Albustix, Hema-Combistix ou les bâtonnets réactifs Labstix.

EFFETS SECONDAIRES: Gastro-intestinaux: ils furent les plus fréquemment observés et ce, chez environ 22% des sujets. Des ulcérations et du saignement gastro-intestinal ont été notés chez quelques malades (environ 0.8%). Quelques autres effets, cités dans l'ordre de fréquence décroissante, furent: brûlures d'estomac, douleur abdominale, nausées, constipation, vomissement, dyspepsie et flatulence, diarrhée et mauvais goût dans la bouche. L'administration rectale a été rattachée à une fréquence moindre (12%) de réactions des voies digestives supérieures, sauf pour les ulcérations dont la fréquence demeura la même. Toutefois, des réactions anorectales, sous forme de douleur locale, brûlure, prurit, tenesmes et de rares cas de saignement rectal sont survenues chez 16,5% des

individus. Cinq pour cent des patients ont interrompu le traitement par voie rectale à cause de ces réactions locales. **Système nerveux central:** maux de tête, fatigue, étourdissements, tension, anxiété, dépression et somnolence. **Peau:** rash, prurit, rougeur, transpiration excessive et perte de cheveux. **Allergiques:** urticaire, oedème de Quincke et asthme. **Cardiovasculaires:** palpitations, oedème bénin et "bleus". **Auditif:** tintement d'oreilles. **Bouche:** ulcères, mal à la langue, inflammation de la bouche et des gencives. **Tests de laboratoire:** chez quelques malades on a constaté des anomalies dans les taux de la phosphatase alcaline, de la déshydrogénase lactique, de la glutamate-oxalo-acétate-transaminase et de l'urée sanguine. Ces anomalies ne nécessitent pas l'arrêt du traitement et dans quelques cas il y eut retour à la normale alors que se poursuivait l'administration du médicament. Lors de l'administration prolongée, on a rapporté quelques cas sporadiques de diminution de l'hématocrite et des valeurs de l'hémoglobine, sans détérioration progressive.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE: Symptômes: il n'a pas été rapporté de cas de surdosage jusqu'à maintenant. **Traitement:** administrer un émétique ou pratiquer un lavage gastrique et traiter symptomatiquement: compenser la déshydratation, surveiller l'excrétion urinaire et combattre l'acidose, si elle survient.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Adultes: Voie orale: la dose usuelle de capsules ou de comprimés entéro-solubles est de 150 à 200 mg par jour en 3 ou 4 prises fractionnées.

Les comprimés entéro-solubles offrent une alternative à ceux qui préfèrent cette présentation. On n'a démontré aucune différence dans le profil toxicologique.

Voie rectale: les suppositoires Orudis offrent un choix aux patients qui préfèrent cette voie d'administration. Donner un suppositoire matin et soir ou un suppositoire au coucher auquel on ajoute, au besoin, des prises orales fractionnées. La dose quotidienne totale (capsules, comprimés et suppositoires) ne doit pas dépasser 200 mg.

Dans le cas où la réponse du malade le justifie, réduire la posologie à la dose-seuil efficace.

Dans les cas graves, pendant une poussée de l'activité rhumatismale ou si la réponse obtenue n'est pas suffisante, on peut administrer une dose quotidienne dépassant 200 mg.

Cependant, il ne faut pas aller au-delà de 300 mg par jour.

Enfants: L'Orudis n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans, parce que l'expérience clinique chez ces jeunes sujets est encore insuffisante.

PRÉSENTATIONS: Capsules à 50 mg, flacons de 100 et de 500.

Comprimés entéro-solubles à 50 mg, flacons de 100 et de 500.

Suppositoires à 100 mg, boîtes de 30.

Conserver à moins de 30°C.

Révision du 7 janvier 1983.

Monographie complète sur demande.

Références:

1. Müller-Fassbender, H., et coll., *XV Int. Congr. Rheumatol.*, Paris, 1981
2. Willans, M.J., et coll., *Curr. Ther. Res.*, 25, 1, 35, 1979
3. Mitchell, W.S., et coll., *Curr. Med. Res. Opin.*, 3, 423, 1975
4. Howard, D.L.G., *Curr. Ther. Res.*, 23, 6, 678, 1978
5. Russel, A.S., et coll., *Curr. Ther. Res.*, 33, 2, 1983
6. Gomez, G., *Proceedings, VIII Eur. Rheumatol. Congr.*, Helsinki, Juin 1975
7. Fujimori, I., et coll., *Shinryo to Shin'Yaki*, 11, 101, 1974
8. Willans, M.J., et coll., *Curr. Ther. Res.*, 31, 6, 913, 1982
9. Fava, G., et coll., *J. Int. Med. Res.*, 5, 301, 1977
10. Quenneau, P., et coll., *Proceedings (Supp.)*, VIII Eur. Rheumatol. Congr., Helsinki, 1975



Rhône-Poulenc Pharma Inc.
8580, Esplanade
Montréal, Québec



Usager autorisé

INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de langue française du Canada 147

Ayerst, Laboratoires
Atromide-S 234

Burroughs Wellcome/
Division médicale Wellcome
Sudafed 3^e couv.

Ciba, Produits pharmaceutiques
Slow-Fe 190-171

Geigy, Produits
Lopresor 4^e couv. - 232

Hoffmann - La Roche Ltée
Bactrim IV 225-168

ICI Pharma
Tenormin 195-196-197-198
199-200-201-202

McNeil, La compagnie de produits aux consommateurs
Tylenol 231-216

Rhône-Poulenc Pharma Inc.
Orudis E-50 172-173-233

Squibb Canada Inc.
Capoten 148-217-218

Upjohn du Canada
Halcion 183-188
Motrin 211-188
Xanax 221-189

Wyeth Ltée
Ativan 2^e couv. - 150
Isordil 177
Triphasil 156-157-159
161-163-230

IL ATTEINT UNE NOTE AIGUË.

Au faite de sa carrière il pourrait atteindre aussi des taux lipidiques très élevés... une lipidémie importante sans le savoir. Ça ne se voit pas à l'oeil non plus.

Cependant, vous pouvez le reconnaître comme un hyperlipidémique possible et vous devriez lui faire l'examen approprié.

L'obésité, le diabète sucré, l'hypertension et le tabagisme constituent des facteurs de risque supplémentaires susceptibles d'augmenter le danger d'affection coronarienne associée à l'hyperlipidémie. C'est pourquoi il est important de diagnostiquer et de traiter l'hyperlipidémie dans ces situations.

ATROMIDE-S

(clofibrate)

Antihyperlipidémique

Une monographie
de produit
peut être obtenue
sur demande.

3184

marque déposée

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

Ayerst

A C I M
C C P

Fabrication canadienne selon accord avec
Imperial Chemical Industries Limited

L'indu
pharm
et la r

Initia
l'info

Cong

L'inc
et la

O
obieurs m
parvenir d
ministre d
Corporati
ral, mada
que soit
brefs dé
La denia
encourag
que "à n
investiss
recherch
inquiets
des fonc
au Cana
ceutique
la Loi su
des fab
ques de
ché les
prises p
cants d
à la
dont le
gés s'y
leurs v

Pesseu
site de
tive de

**L'industrie
pharmaceutique
et la recherche**

**Initiation à
l'informatique**

Congrès

**Mars 1984
Vol. XVIII, No 3**

Rédaction:
Louise Chabaliér
(514) 866-2053



A.M.L.F.C., 1440, rue Ste-Catherine Ouest
bureau 510, Montréal (Québec) H3G 2P9

BULLETIN

L'industrie pharmaceutique et la recherche

Quatre-vingt-treize chercheurs médicaux du Québec ont fait parvenir dernièrement une lettre au ministre de la Consommation et des Corporations au gouvernement fédéral, madame Judy Erola, demandant que soit amendée, dans les plus brefs délais, la Loi sur les brevets. La demande des signataires vise à encourager l'industrie pharmaceutique "à maintenir et accroître ses investissements canadiens en recherche". Ces scientifiques sont inquiets de la diminution importante des fonds consacrés à la recherche au Canada par l'industrie pharmaceutique et en attribuent la cause à la Loi sur les brevets qui permet à des fabricants de produits génériques de copier et de mettre en marché les découvertes d'autres entreprises pharmaceutiques. Les fabricants de copies ne contribuent pas à la recherche et les compagnies dont les brevets ne sont pas protégés s'y désintéressent à mesure que leurs ventes diminuent.

Le docteur Pierre Biron, professeur de pharmacologie à l'Université de Montréal, qui a pris l'initiative de cette demande, voit un dan-

ger réel pour la recherche au Québec et au Canada si le gouvernement fédéral n'agit pas rapidement. Sans une réforme urgente de la Loi sur les brevets, "d'ici 10 à 20 ans, l'industrie ne fera pratiquement plus de recherche pharmacologique au Canada". Selon le docteur Biron, "les nouveaux chercheurs que nous formons devront forcément émigrer aux États-Unis pour trouver des emplois et le Canada, en recherche de pointe et en biotechnologie, sera réduit au niveau du Tiers monde. Il n'y aura pas de virage technologique au Canada dans ce domaine sans investissements massifs de l'industrie innovatrice."

Position de l'Union médicale du Canada

Il est bon de noter qu'il y a déjà plus d'un an l'Union médicale du Canada avait adopté la même position en demandant au gouvernement fédéral d'amender cette loi. Dans la tribune éditoriale du numéro de janvier 1983, le rédacteur en chef, le docteur Marcel Cadotte,

écrivait: "Le récent départ de certaines industries pharmaceutiques du Québec dicte l'urgence d'amender cette loi. Tout délai joue d'ailleurs contre le Québec à qui échappera le champ prometteur de la biotechnologie médicale. Nos dirigeants doivent remédier à certaines de leurs politiques pour recréer un climat scientifique propice dans un pays en voie de se ravalier au rang d'un simple comptoir colonial de l'industrie américaine, japonaise ou européenne."¹ Au mois de juin suivant, le gouvernement faisait connaître sa décision d'amender la loi sur les brevets mais le projet de réforme semble avoir été abandonné depuis.

La position de l'Union médicale du Canada et celle adoptée par les 93 chercheurs médicaux du Québec visent le même objectif: faire amender la Loi sur les brevets de façon à créer un climat propice à une augmentation importante des investissements en recherche.

1. Cadotte M.: L'industrie pharmaceutique, la recherche et la loi C-102. Union méd. Can., 1983; 112(1): 7-8.

**Avis aux
Conseillers
général
de l'AMLFC**

**Inscrire à votre
agenda:**

La réunion semi-annuelle du Conseil général de l'Association des médecins de langue française du Canada aura lieu samedi le 28 avril 1984, à l'Auberge des Gouverneurs (Place Haute-ville) à Québec. La réunion débutera à 14 h.

Colloque Jean-Yves-Rivard

L'intégration des médecins à l'administration des services de santé: est-ce possible? est-ce souhaitable?

Ces questions seront débattues au sixième colloque Jean-Yves-Rivard qui aura lieu à l'hôtel Ritz-Carlton de Montréal, le vendredi 4 mai 1984.

On examinera la situation en France, en Angleterre, au Canada et au Québec. On discutera les avantages et les inconvénients des divers modes de participation des médecins à l'administration, soit dans les établissements, soit dans les instances supérieures de planification ou d'allocation des ressources.

L'avant-midi offrira une occasion exceptionnelle d'évaluer les systèmes de l'extérieur du Québec. Deux conférenciers viendront d'Europe: MM. Pollock et Stéphan. (J.-Claude Stéphan est l'auteur de: "Économie et pouvoir médical", Paris, Economica, 1978 et le co-auteur de: "Hippocrate et les technocrates", Paris, Calmann-Lévy, 1983.) Le troisième sera l'ancien président de l'Association médicale du Canada, le docteur Léon Richard. Les trois s'exprimeront en langue française.

L'après-midi sera consacré au système québécois et à son évolution. Un chef de département clinique, un directeur général et un président de conseil d'administration analyseront la situation actuelle. Par la suite, le président de l'Association des conseils des médecins et dentistes du Québec et enfin le ministre des Affaires sociales du Québec présenteront la prospective.

Les frais (100\$ par personne) comprennent l'inscription, le café et les jus, le déjeuner, un cocktail et les actes du colloque. Pour tout renseignement supplémentaire relatif au colloque, veuillez communiquer avec madame Marcelle Bérubé, au département d'Administration de la santé de l'Université de Montréal au numéro (514) 343-6170.

Les chirurgiens généraux

L'Association des chirurgiens généraux de la province de Québec tiendra son congrès annuel les jeudi et vendredi 12 et 13 avril 1984 à l'hôtel Le Quatre Saisons à Montréal. Les présentations porteront sur la pancréatite aiguë et ses complications. Les problèmes rencontrés par le chirurgien général en urologie, gynécologie et chirurgie vasculaire.

La journée du vendredi 13 avril sera entièrement consacrée à la traumatologie avec la participation du docteur Léon Dontigny, président provincial des cours en traumatologie de l'American College of Surgery et du docteur Donald Trunkey du San Francisco General Hospital à titre de conférencier invité.

Pour plus de renseignements, s'adresser au secrétariat de l'Association au (514) 849-8887.

Jeux mondiaux de la médecine

C'est à Abano Terme, près de Venise en Italie, qu'auront lieu les 5^{es} Jeux mondiaux de la médecine, du 24 au 30 juin 1984 et le Symposium international de médecine du sport. Le thème général du symposium sera consacré au thermalisme et au sport; à l'apport des cures thermales dans la préparation et la mise en condition du sportif; aux traitements hydrothérapeutiques et à la rééducation en milieu thermal dans les séquelles de traumatismes dues à l'exercice sportif, etc. Par ailleurs, un colloque traitera plus particulièrement de "Sport et psychologie" et un autre s'intéressera à l'application de la mésothérapie en médecine du sport.

Quant aux "Jeux", ils sont ouverts aux médecins, pharmaciens, chirurgiens, dentistes, vétérinaires, aux étudiants en dernière année d'étude et aux kinésithérapeutes. Dix-sept sports sont au programme, représentant 47 disciplines. Un participant s'engage à titre individuel et ne peut prétendre à représenter son pays, seulement la médecine et le sport. Des classements sont prévus par catégories d'âge. Les accompa-

gnants peuvent participer aux épreuves mais ne concourent pas pour les médailles officielles.

Pour plus de renseignements concernant l'inscription et le programme complet d'activité, écrire à: Programme, Jeux mondiaux de la médecine, 37, rue Le Brun, 75013, Paris, France.

Oxyde d'éthylène et problèmes de santé

L'Association pour la santé et la sécurité du travail, secteur affaires sociales, et l'Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec organisent un colloque intitulé: "Santé...-vous l'oxyde d'éthylène". Ce colloque aura lieu à Montréal, à l'hôtel Le Quatre Saisons, 1050, rue Sherbrooke Ouest, le 30 mai 1984.

L'objectif du colloque est de fournir aux participants l'information nécessaire pour évaluer les sources de contamination d'un système de stérilisation à l'oxyde d'éthylène et de leur proposer un inventaire de mesures préventives face aux dangers d'intoxication.

Le colloque s'adresse à toute personne intéressée ou concernée par les problèmes reliés à l'utilisation de l'oxyde d'éthylène. Pour plus d'information, s'adresser à madame Louise Lefebvre au (514) 288-2237.

L'ophtalmologie pédiatrique

C'est le 12 octobre 1984 qu'aura lieu la 9^e Journée annuelle d'ophtalmologie pédiatrique de l'hôpital Ste-Justine. Il y aura des conférences et des présentations de cas d'ophtalmologie pédiatrique et de strabisme. Le professeur invité est le docteur K. von Noorden, M.D., professeur d'ophtalmologie au Baylor College of Medicine et directeur du département d'ophtalmologie aux hôpitaux St. Luke's Episcopal et Texas Children's à Houston au Texas.

Il n'y a pas de frais d'inscription. Pour plus d'information, prière de s'adresser au docteur Jean

Milot, coordonnateur du programme scientifique, hôpital Ste-Justine, 3175, côte Ste-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5.

Maladies transmises sexuellement

Le congrès international conjoint sur les maladies transmissibles par voie sexuelle (M.T.S.) et la 32^e assemblée générale de l'Union internationale contre les maladies vénériennes et les tréponématoses, en association avec l'American Venereal Disease Association et plusieurs autres associations professionnelles canadiennes sur les M.T.S., se tiendront à Montréal du 17 au 21 juin 1984.

Le prix de l'inscription est 200\$ CAN (300\$ CAN après le 1^{er} mai). Pour toute information et correspondance, veuillez communiquer avec: Congrès international conjoint sur les M.T.S., a/s D^r Richard Morisset, département de microbiologie et d'immunologie, faculté de médecine, Université de Montréal, 739, rue Dunlop, Montréal (Québec) H2V 2W5. Tél.: (514) 737-9721.

L'Union Médicale du Canada

À lire en avril

Dans le prochain numéro de l'Union médicale du Canada, on trouvera un important dossier sur la revascularisation microchirurgicale du cerveau. Il s'agit des principales communications du "Symposium sur la revascularisation microchirurgicale du cerveau" qui a eu lieu à Montréal les 2 et 3 septembre 1983.

Les articles font le point sur l'état actuel et les perspectives d'avenir des anastomoses microchirurgicales extra-intracrâniennes comme traitement de l'insuffisance vasculaire cérébrale. Les auteurs sont des chercheurs de la scène scientifique locale et internationale.

Dans ce même numéro de l'Union médicale du Canada, on pourra lire la suite de l'article des docteurs Bowman et Lorrain sur l'allo-immunisation et un article des docteurs André B. Lalonde et Robert Kinch intitulé: "Effet du monitoring foetal électronique et de la régionalisation du service d'obstétrique dans un centre hospitalier communautaire: une expérience quinquennale 1974-1978."

L'éducation médicale continue



Le Conseil de l'éducation médicale continue du Québec a publié, en novembre dernier, un vade-mecum conçu pour les médecins qui sont appelés à organiser des activités d'éducation continue, que ce soit dans le cadre d'organismes d'enseignement, de milieux d'exercice ou d'associations professionnelles. C'est à la suite de l'intérêt suscité par les colloques sur ce sujet organisés par le Conseil de l'éducation médicale continue en 1977, 1978 et 1980, que les membres du Conseil ont décidé de publier cette brochure.

Le vade-mecum a comme objectifs de "faciliter la tâche des médecins qui organisent des activités d'éducation médicale continue, favoriser la continuité de ces activités dans leur milieu et contribuer à la pertinence, à la qualité et au rendement des activités éducatives". C'est un instrument de travail pratique qui décrit les étapes à suivre

dans l'organisation d'activités éducatives en tenant compte des principes d'éducation, de communication et de bonne gestion administrative. Des exemples illustrent les diverses étapes décrites.

Le Conseil de l'éducation médicale continue du Québec a, parmi ses objectifs, celui de promouvoir des activités d'éducation continue qui soient de bonne qualité. Le Conseil regroupe des représentants des principaux organismes s'intéressant à l'éducation médicale continue. L'AMLFC est représentée à ce comité par le docteur René Lamontagne de l'hôpital du Saint-Sacrement à Québec.

Les médecins intéressés à se procurer le vade-mecum doivent s'adresser au secrétariat du Conseil de l'éducation médicale continue du Québec au 1440, rue Ste-Catherine Ouest, bureau 914, Montréal (Québec) H3G 1S5. Tél.: (514) 878-4441, poste 289.

Le congrès-exposition 1985 de l'AMLFC

Devant le grand intérêt suscité par le congrès-exposition qu'elle a organisé l'an dernier sur l'imagerie médicale, l'Association des médecins de langue française du Canada a décidé de répéter l'expérience. Le 56^e congrès de l'AMLFC, qui aura lieu les 25 et 26 octobre prochains à Montréal, comportera donc deux volets: d'une part, une série de conférences à l'intention des médecins praticiens et, d'autre part, une présentation audio-visuelle à l'adresse du public.

Le thème retenu pour ce congrès-exposition est celui de la *nouvelle pharmacologie*. Le conseil d'administration de l'AMLFC croit que les médecins et le grand public seront intéressés par les nouvelles avenues qui s'ouvrent à la pharmacologie moderne et les innovations récentes dans le traitement de certaines catégories d'affections

particulièrement graves sur le plan épidémiologique.

Les membres du comité organisateur du 56^e congrès-exposition de l'AMLFC feront connaître, au cours des prochains mois, les noms des conférenciers invités et les sujets précis des communications.

Le comité organisateur:

Yves Morin, président du comité; cardiologue à l'Hôtel-Dieu de Québec; Aurèle Beaulnes, directeur de l'Institut Armand-Frappier; Pierre Laroche, pharmacologiste, Université de Montréal; Institut de recherches cliniques de Montréal; Gérard Mohr, neurochirurgien, hôpital Notre-Dame; Pierre Sirois, pharmacologiste, centre hospitalier universitaire de Sherbrooke; Raymond Robillard, directeur général de l'AMLFC.

Les nouveaux membres de l'AMLFC

Audy, Daniel (étud.)/La Tuque	Dreyfuss, Jerry/Montréal Drouin, Pierre/Nepean, Ontario	Jéquier, Jean-Claude/Montréal Joncas, Paul-Aimé (étud.)/Ste-Foy	Paquette, Jean-Lévy/Mont-Laurier Patry, Danielle/Québec Perreault, Roger/Toronto Perron, Patrice (étud.)/ St-Isidore d'Auckland, Québec Pilon, Bernard/Saint-Laurent Plante-Watier, Diane/Sherbrooke
Beaudry, Michèle (étud.)/Ste-Foy Beaulnes, Aurèle/Outremont Bessette, Lucie (étud.)/Sherbrooke	Filion, Gaétan (étud.)/Montréal Forest, Daniel/St-Jérôme Fortin, Louise/Montréal Frenette, Gilles/Outremont	Labelle, Jacquelin/Mont-Laurier Labonté, Édith (étud.)/Beauport Lachance, Jean-Yves/El Paso, Texas, U.S.A. Lavoie, Bernadette (étud.)/Québec Lespérance, François (étud.)/ Montréal	Rioux, Guylaine (étud.)/Ste-Foy Robichon, Arthur P./Montréal
Cantin, Marie-Andrée (étud.)/ Ste-Foy Caron, Serge/Ste-Anne-des-Monts Chapleau, Denis (étud.)/ Montréal-Nord Couture, Jean/Québec	Gaulin, Colette (étud.)/Ste-Foy Germain, Michel/St-Lambert Giguère Brigitte (étud.)/Sillery Godin, Pierre (étud.)/St-Eustache Grignon, Andrée/Montréal Groszman, Micheal/Montréal	Mantha, Gaston (étud.)/Ste-Foy Morin, Jean (étud.)/Sillery	Sabourin, J. Georges/ Edmonton, Alberta Savard, Pascal (étud.)/Loretteville Sellami, Mohamed/Montréal Shink, Christine (étud.)/Lauzon
Descôteau, Jean Gaston (étud.)/ Aylmer Doummar, Gilbert (étud.)/St-Léonard	Hamel, Jean-Yves/Sherbrooke	Narcisse, Raymond/Maniwaki Nguyen, Diem-Quyen (étud.)/ Brossard Noël, Gaston/Alma	Tremblay, Guy (étud.)/Ste-Foy
		Ohayon, Michèle (étud.)/ Saint-Laurent Oigny, Luc Laurier (étud.)/ Outremont Oulianine, Karen/Sherbrooke	Verdon, Josée/Ste-Foy Yergeau, Andrée (étud.)/Québec

Initiation à l'informatique

L'AMLFC organise, en mai, un cours d'initiation à l'informatique à l'intention des médecins, au collège Édouard-Montpetit à Longueuil. Le cours, d'une durée de 15 heures réparties en cinq sessions, a comme objectifs la familiarisation à l'informatique et l'introduction au langage Basic. Les participants s'initieront au fonctionnement de base des ordinateurs et apprendront à utiliser un ordinateur et un langage simple de programmation pour résoudre des problèmes élémentaires.

Le contenu du cours comprend le traitement des données, l'approche algorithmique, des notions de lecture et d'écriture, de compteur, d'accumulateur et de boucle. Il sera de plus question de saisies de données et des composantes d'un ordinateur. On initiera aussi les participants à un langage de programmation et/ou un logiciel.

Horaires

Deux sessions de cours auront lieu à compter de la mi-mai 1984, soit les lundis et mercredis ou les mardis et jeudis. Il y a un maximum de 14 participants dans chaque groupe. Les cours ont toujours lieu en soirée, de 19h à 22h au collège Édouard-Montpetit, 945, chemin Chambly à Longueuil.

Groupe 1

Lundi	14 mai
Mercredi	16 mai
Lundi	21 mai
Mercredi	23 mai
Lundi	28 mai

Groupe 2

Mardi	15 mai
Jeudi	17 mai
Mardi	22 mai
Jeudi	24 mai
Mardi	29 mai

Cours d'initiation à l'informatique

- Je désire m'inscrire au cours d'initiation à l'informatique qui sera donné au collège Édouard-Montpetit à Longueuil.
- Je choisis l'horaire suivant (cocher le groupe choisi).

	Groupe 1 <input type="checkbox"/>	Groupe 2 <input type="checkbox"/>	
Lundi	14 mai, 19h à 22h	Mardi	15 mai, 19h à 22h
Mercredi	16 mai, 19h à 22h	Jeudi	17 mai, 19h à 22h
Lundi	21 mai, 19h à 22h	Mardi	22 mai, 19h à 22h
Mercredi	23 mai, 19h à 22h	Jeudi	24 mai, 19h à 22h
Lundi	28 mai, 19h à 22h	Mardi	29 mai, 19h à 22h

- Je joins mon chèque, payable à l'AMLFC, au montant de: _____ 80\$ (membre de l'AMLFC) _____ 100\$ (non-membre).

Nom _____

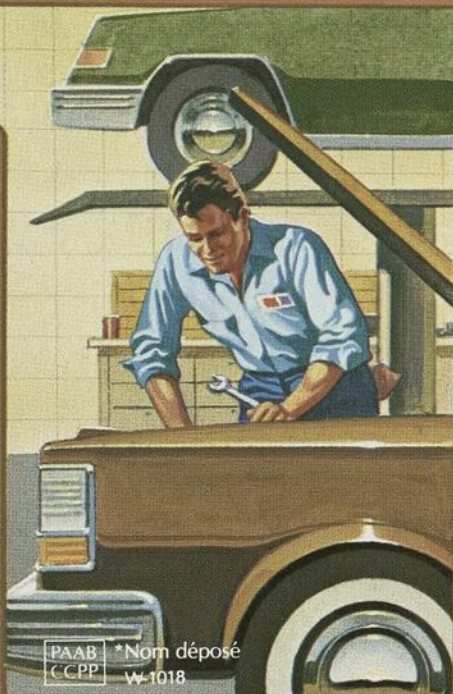
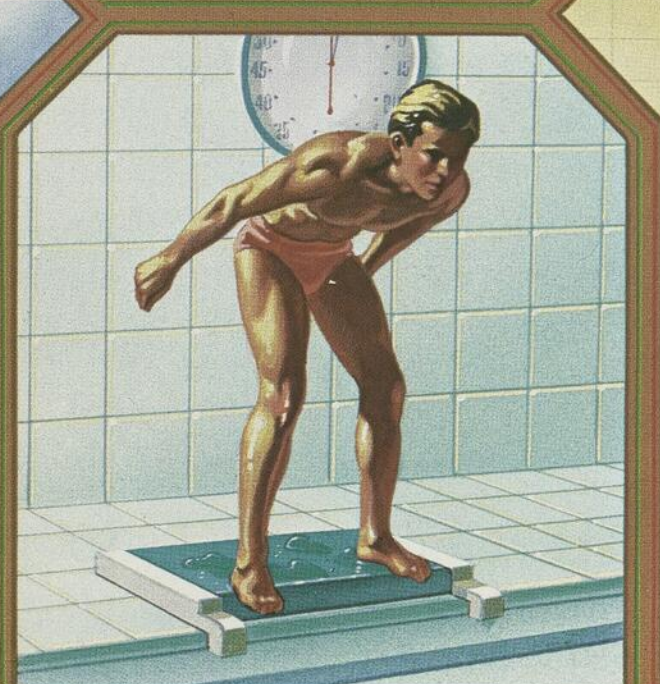
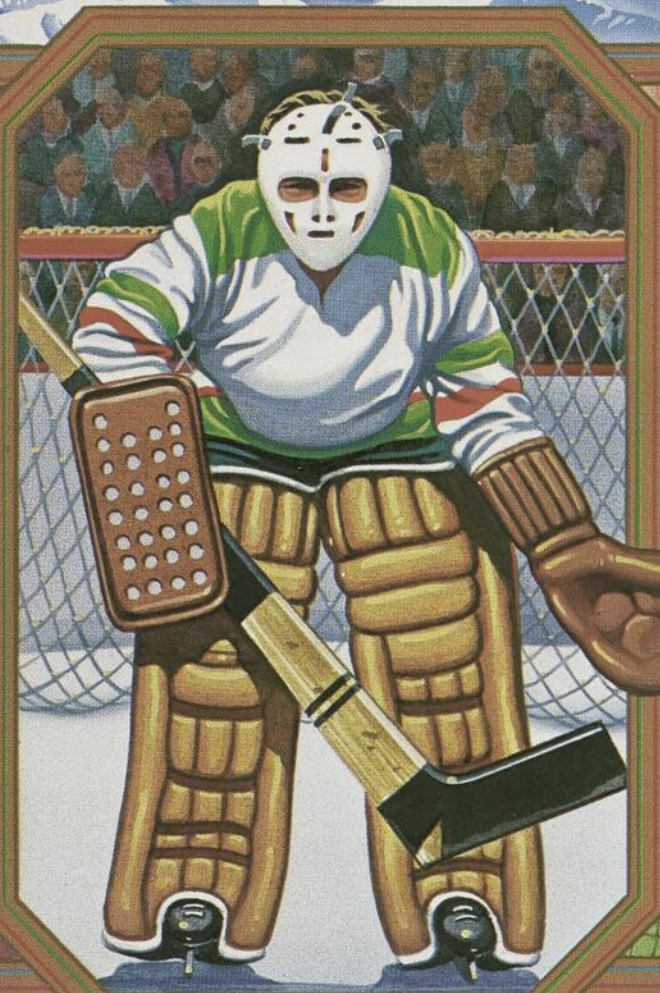
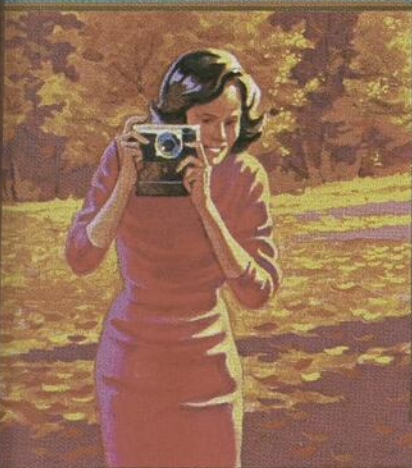
Adresse _____


Pour respirer librement en tout temps

SUDAFED*

(Chlorhydrate de pseudoéphédrine)

décongestion sans somnolence

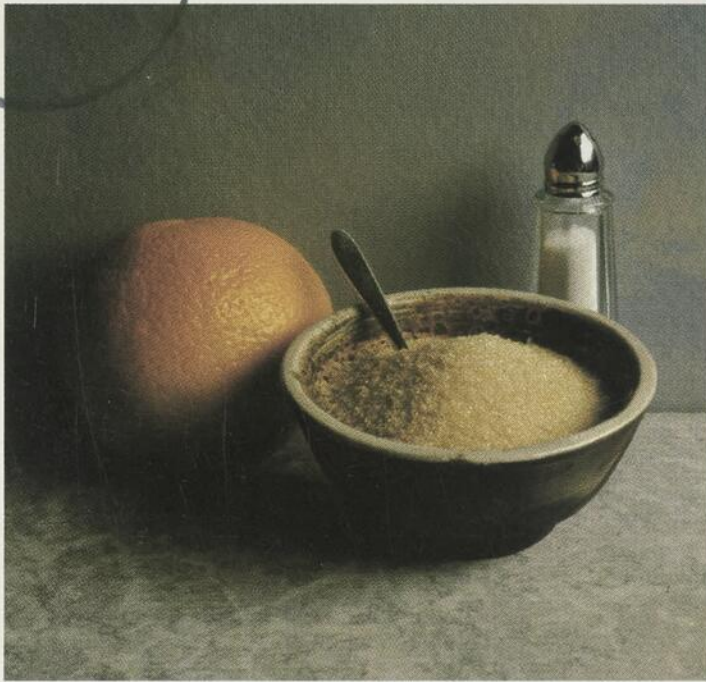


 DIVISION MEDICALE WELLCOME
BURROUGHS WELLCOME INC.
KIRKLAND, QUE.

PAAB *Norm déposé
CCPP W-1018

Le temps est venu de mettre en évidence certains désavantages cachés des diurétiques.

BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU
REÇU LE
MAR 28 1984



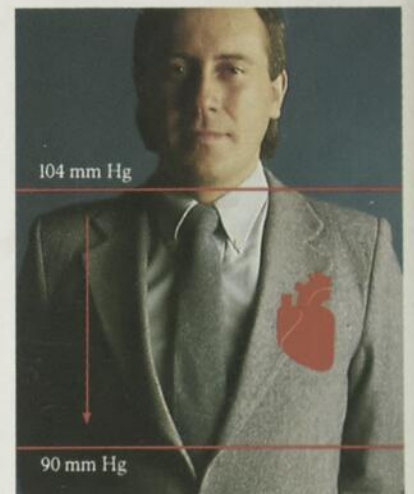
Les preuves s'accumulent à l'effet que les effets insidieux des diurétiques thiazidiques en usage prolongé dans le traitement de l'hypertension seraient dommageables aux patients.⁽²⁾

La déperdition potassique peut déclencher des arythmies,⁽³⁾ l'intolérance au glucose peut prédisposer au diabète⁽¹⁾ et l'hyperuricémie peut constituer un facteur de risque dans la maladie cardiovasculaire.⁽¹⁾

Par suite de la prise de conscience accrue de ces effets cachés, l'attention s'es

tournée vers les bêta-bloquants à action cardioprotectrice comme le traitement initial rationnel, plus particulièrement chez les sujets jeunes.

Parmi les bêta-bloquants, ceux qui sont cardio-sélectifs comme Lopresor semblent tout à fait appropriés à cette tâche. Grâce à ses propriétés cardio-sélectives, à sa capacité d'abaisser les pics tensionnels systoliques dus à l'effort ou au stress⁽⁴⁾ et à son record d'efficacité et de sécurité cliniques, Lopresor ressort comme un remplacement logique d'un diurétique dans le traitement de l'hypertension.



Références

1. Whitworth, J.A. Kincaid-Smith, P. Drugs 1982, 23: 394-402.
2. Morgan, T. Chest 1983, 2: 419-422.
3. Robertson, J.I.S. Drugs 1983, 25 (Suppl. 2): 5-11.
4. Lormer, A.R. et al. Annals of Clinical Research 1983, 15: 30-34.
5. Green, K.G. Am. Heart Journal 1982, 103: 579-582.
6. Multiple Risk Factor Intervention Trial. J.A.M.A. 1982, 248: 1465-1477.

Cardiosélectif
Lopresor[®]
(tartrate de métoprolol)

En premier lieu.

Pour le traitement à long terme de
l'hypertension.

Geigy

PAAB
CCPP
G-3207F