

fondée en 1872

Volume 112  
Numéro 5  
Mai 1983

# L'Union Médicale du Canada

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

## Hématologie

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

la promesse de

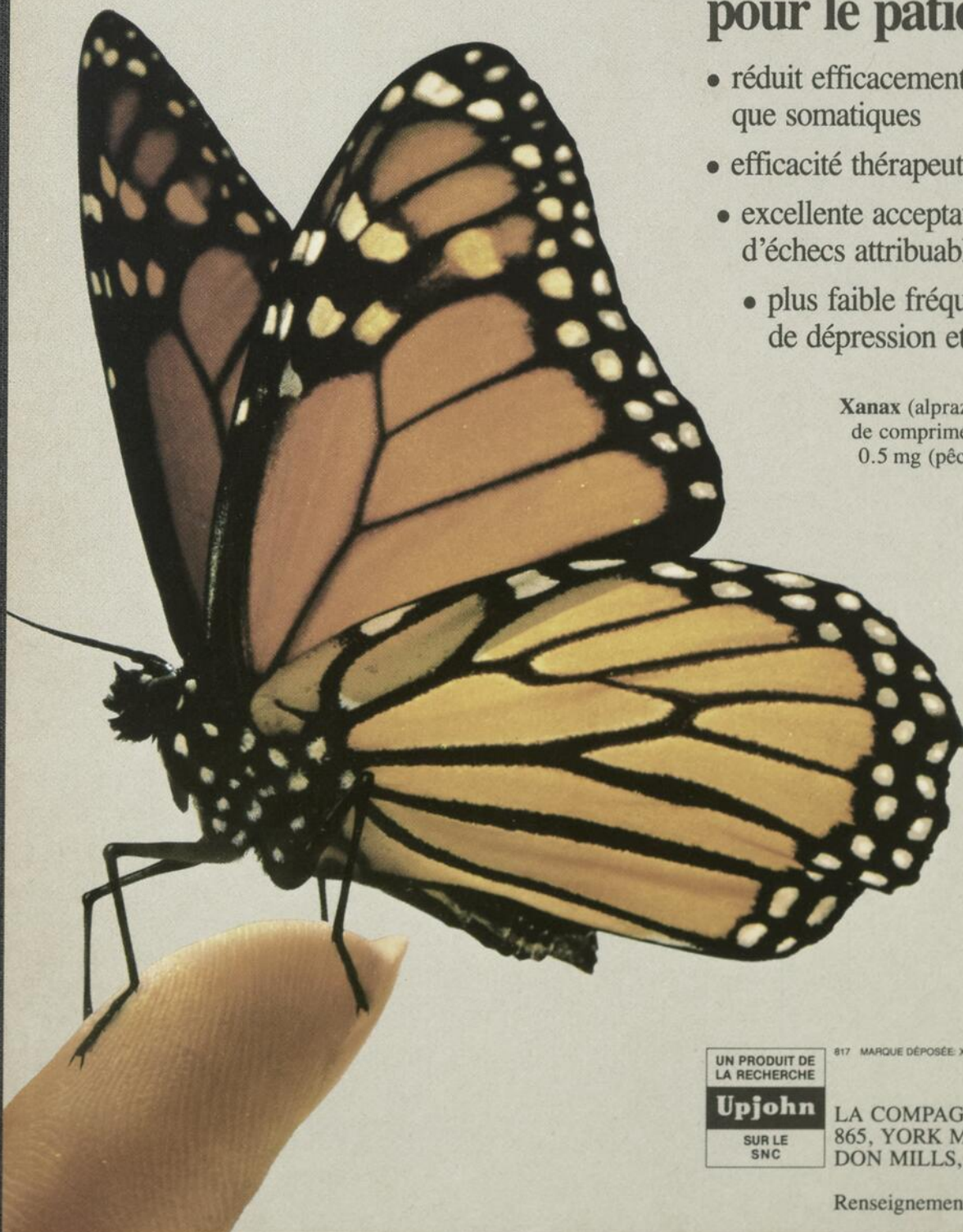
**Xanax**<sup>®</sup>  
(alprazolam)

**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 UPJOHN DU CANADA  
865, YORK MILLS ROAD  
DON MILLS, ONTARIO

EXCÉLLENTE

ACIM

PAAB

CCPP

Renseignements thérapeutiques à la page 425



**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 spécialités 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

fondée en 1872

# L'Union Médicale du Canada

**Volume 112  
Numéro 5  
Mai 1983**

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

André Boyer, *président*  
Hugues Lavallée, *vice-président*  
Lise Bisson, *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, *adjoindte au rédacteur en chef*  
Marcel Rochon, *rédacteur*  
Jacques Tremblay, *rédacteur*  
A. Normand Pilote, *graphiste*

Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice.

## Collaborateurs

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

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

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

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

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

**Publicité:**  
**M. Gérald J. Long**  
*directeur de la publicité,*  
L'Union Médicale du Canada,  
1440, rue Ste-Catherine ouest,  
suite 510, Montréal H3G 2P9  
téléphone: (514) 866-2053

membre du **ccab** **AMM** **PAAB**  
**CCPP**

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

ISSN 0041-6959

**POLYTHÉRAPIE  
ANTI-  
HYPERTENSIVE**

# Capoten (captopril) assure la relève

*Sa pression  
s'améliore...  
le reste  
se détériore!*

**Efficace chez les  
malades qui, soumis  
à une thérapie anti-  
hypertensive  
ordinaire, souffrent  
d'effets secondaires  
inacceptables\***

tels qu'impuissance,  
fatigue, léthargie,  
perturbations du sommeil,  
cauchemars, maux  
de tête, congestion nasale,  
tintement d'oreilles,  
dépression ou palpitations

**Efficace lorsque la thérapie  
antihypertensive ordinaire  
ne donne pas les résultats  
escomptés chez un malade\***

**Efficace même en présence  
de troubles concomitants\***

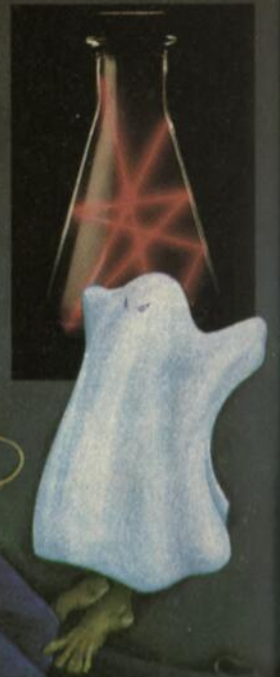
tels qu'insuffisance cardiaque  
congestive, maladie bronchospas-  
tique, diabète sucré, arythmie  
cardiaque ou affection hépatique

**Et les effets  
secondaires de  
Capoten?**

Les éruptions cutanées  
et l'altération du goût sont  
généralement bénignes,  
passagères et isolées.  
On a rarement observé  
des cas de protéinurie  
et de neutropénie.\*

## CAPOTEN

*Pour ce  
qu'il fait...  
et ne fait pas.*



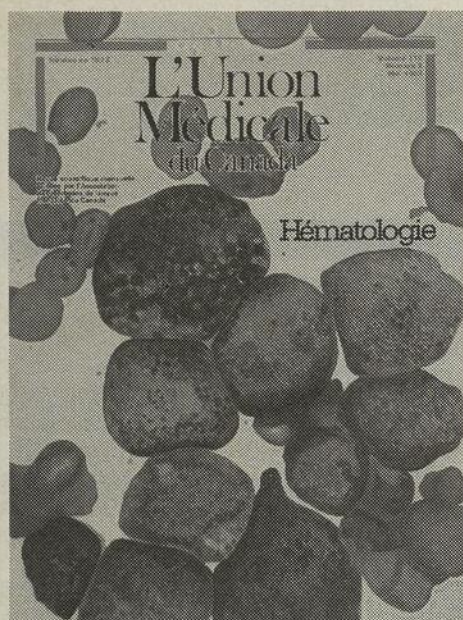
\*Données en dossier,  
Institut de recherche  
médicale de Squibb  
CAP-JA1-183-F



**SQUIBB**

Innovateurs en médecine cardiovasculaire

Renseignements thérapeutiques page 448

**Notre page couverture**

**Hématologie :**

Notre page couverture illustre un frottis d'aspiration médullaire où l'on peut observer une population de cellules myéloblastiques avec anomalie de Chediak-Higashi.

**Tribune éditoriale**

- Progrès et perspectives de  
l'hématologie d'aujourd'hui ..... 406  
Pierre F. Leblond et Martin Gyger

**Dossier**
**Hématologie**

- La cytogénétique des hémopathies  
malignes : acquisitions et perspectives ..... 407  
Marcel Rochon et Martin Gyger
- L'approche chimiothérapique de la  
leucémie myéloïde aiguë de l'adulte ..... 412  
Guy L. Biron, Yves Lapointe, Serge  
Clément, Michel Maheu, Suzanne Laurin  
et Blandine Y. Gosselin
- Les syndromes préleucémiques ..... 417  
Agathe Barry et Pierre F. Leblond
- Transplantation de moelle osseuse  
dans les aplasies médullaires ..... 426  
Claude Perreault, Jacques Boileau,  
Yvette Bonny, Francine Décary,  
Jocelyn Demers, Martin Gyger, Yves  
Lapointe, Michel Maheu, Witold Rybka  
et Elie Tawil
- La thérapie adjuvante du cancer du  
sein : où en sommes-nous ? ..... 429  
Yvan Drolet
- Les cellules-souches hémopoïétiques ..... 437  
Jean Lépine
- Leucémies aiguës lymphoblastiques de  
l'enfant : aspects thérapeutiques ..... 440  
Myriam Weyl, Jocelyn Demers et  
Paul Benoit
- Le traitement de la leucémie aiguë par  
transplantation médullaire :  
expérience québécoise ..... 444  
Witold B. Rybka, Claude Perreault  
et Daniel R. Noël
- Greffes de moelle osseuse autologue  
et tumeurs solides ..... 450  
Raymond Beaulieu
- Les transfusions plaquettaires et  
granulocytaires en hématologie ..... 457  
Pierre Ouellet

# Elle ne peut traîner le flacon partout...



## les comprimés antiacide Gelusil viennent à la rescousse juste au bon moment.



Les comprimés Gelusil favorisent de plusieurs façons la fidélité du patient au traitement — ils sont agréables au goût et se glissent facilement dans la poche ou le sac à main.

Le liquide Gelusil à domicile et les comprimés Gelusil pour les personnes affairées hors du foyer.

Gelusil ou Gelusil 400 — selon le besoin du patient.

**PARKE-DAVIS**

Parke-Davis Canada Inc. Scarborough, Ontario

PAAB  
CCPP

ACIM

\*M. Enr. Parke, Davis & Company,  
Parke-Davis Canada Inc., usager aut.

De plus amples renseignements sont disponibles sur demande.

La leucémie lymphoïde chronique : étude  
d'une population de 196 malades ..... 461  
Pierre D'Auteuil et Nhu-Hanh Nguyen

Transplantation médullaire : approche  
diététique et nutritionnelle ..... 466  
Ginette Caron

### Article original

Analyse d'un projet de changement dans  
l'affectation des ressources hospitalières ..... 472  
Pierre Tousignant, Suzanne Couët,  
David Gayton, Jacques Tremblay,  
David Levy et Brian White-Guay

### Communications

Les céphalées post-myélographiques chez  
les patients non hospitalisés ..... 478  
Pierre C. Milette, Alexis Pagacz  
et Champlain Charest

Une épidémie d'impétigo en pouponnière ..... 483  
Pierre Boivin et Léopold Riverin

### Formation médicale continue

La photochimiothérapie en dermatologie :  
traitement au PUVA ..... 488  
Louise Martineau et Jean-Pierre Collins

### Lettre au rédacteur

Avez-vous un effet secondaire  
à rapporter ? ..... 476  
Pierre Biron

### Revue de livre

Anémies : notions fondamentales ..... 421  
Marcel Rochon

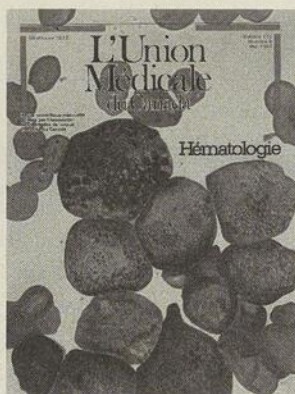
Bulletin de l'Association des médecins  
de langue française du Canada ..... 493

### Erratum

Nouveaux problèmes de santé des enfants :  
rôle des centres et départements de  
santé communautaire ..... 410  
Louise Séguin

**Our front cover**
**Hematology :**

The front page illustrates a bone marrow aspirate with acute myeloblastic leukemia and a Chediak-Higashi abnormality.


**Editorial**

- Current Concepts and Progress  
in Hematology ..... 406  
Pierre F. Leblond and Martin Gyger

**Special Feature**
**Hematology**

- Cytogenetics of Malignant Hematologic  
Diseases : Recent Results ..... 407  
Marcel Rochon and Martin Gyger

- Chemotherapy of Acute Myelogenous  
Leukemia in Adults ..... 412  
Guy L. Biron, Yves Lapointe, Serge  
Clément, Michel Maheu, Suzane Laurin  
and Blandine Y. Gosselin

- The Preleukemic Syndrome ..... 417  
Agathe Barry and Pierre F. Lebond

- Marrow Transplantation for Treatment  
of Severe Aplastic Anemia ..... 426  
Claude Perreault, Jacques Boileau,  
Yvette Bonny, Francine Décary,  
Jocelyn Demers, Martin Gyger, Yves  
Lapointe, Michel Maheu, Witold Rybka  
and Elie Tawil

- Systematic Adjuvant Therapy on the  
Management of Primary Breast Cancer :  
An Overview ..... 429  
Yvan Drolet

- Hemopoietic Stem Cells ..... 437  
Jean Lépine

- Acute Lymphoblastic Leukemia in Children :  
Incidence and Treatment ..... 440  
Myriam Weyl, Jocelyn Demers and  
Paul Benoit

- Treatment of Acute Leukemia by Marrow  
Transplantation : The Québec  
Experience ..... 444  
Witold B. Rybka, Claude Perreault  
and Daniel R. Noël

- Autologous Bone Marrow Transplantation  
and Solid Tumors ..... 450  
Raymond Beaulieu

- Platelet and Granulocyte Transfusions :  
Current Status ..... 457  
Pierre Ouellet

- Chronic Lymphocytic Leukemia :  
A Study of 196 Cases ..... 461  
Pierre D'Auteuil and Nhu-Hanh Nguyen

- Bone Marrow Transplantation :  
Nutritional Management ..... 466  
Ginette Caron

**Original Article**

- An Analysis of a Proposal for the  
Reallocation of Hospital Resources ..... 472  
Pierre Tousignant, Suzanne Couët,  
David Gayton, Jacques Tremblay,  
David Levy and Brian White-Guay

**Communications**

- Post-myelogram Headaches in Out-patients .. 478  
Pierre C. Millette, Alexis Pagacz  
and Champlain Charest

- Impetigo Outbreak in a Nursery ..... 483  
Pierre Boivin and Léopold Riverin

**Continuing Medical Education**

- Photochemotherapy in Dermatology :  
PUVA Treatment ..... 488  
Louise Martineau and Jean-Pierre Collins

- Bulletin de l'Association des médecins  
de langue française du Canada** ..... 493

Pierre F. Leblond<sup>(1)</sup>  
et Martin Gyger<sup>(2)</sup>

## Progrès et perspectives de l'hématologie d'aujourd'hui

Ce numéro de l'Union médicale du Canada contient un ensemble de travaux préparés par les hématologues-oncologues de divers centres hospitaliers affiliés aux quatre facultés de médecine du Québec. Il s'agit à la fois d'une synthèse et d'une mise à jour des progrès accomplis chez nous depuis quelques années dans la compréhension, le diagnostic et le traitement des maladies sanguines les plus graves et des cancers en général.

Il semble que l'hématologie ait su tirer avantageusement profit de sa double allégeance. Au laboratoire, où elle se bornait au début au simple examen morphologique des cellules sanguines, elle a donné naissance, au fil des années, à plusieurs générations de chercheurs dont le travail nous permet aujourd'hui de comprendre, avec une clarté parfois étonnante, les rouages complexes d'une mécanique cellulaire en perpétuel mouvement dont l'ancêtre multipotent, la cellule souche, a littéralement été mis en cage. Au lit du malade, l'hématologue clinicien, autrefois confronté à l'évolution "pernicieuse" des maladies de la moelle et du sang, s'est continuellement acharné lui aussi à mettre en application ces nouvelles connaissances dans le but d'enrayer ou de ralentir l'évolution de ces maladies.

L'hématologie actuelle est le fruit de cette double tradition car ses progrès les plus récents reposent sur l'application quotidienne, en clinique, de concepts empruntés aux laboratoires de cytogénétique, de culture cellulaire, d'immunologie et de banque de sang. Il faut se souvenir qu'avec l'obtention, dans les années cinquante, des premières rémissions complètes des leucémies aiguës, l'hématologie a servi de véritable rampe de lancement à la chimiothérapie anticancéreuse, telle que nous la connaissons actuellement. Aujourd'hui encore, la possibilité d'effectuer avec succès la greffe de moelle osseuse constitue une étape très importante dans la lutte contre le cancer, et les applications de cette nouvelle technologie déborderont sans doute rapidement le cadre des quelques maladies pour lesquelles elle fut d'abord développée.

Les hématologues-oncologues québécois ont le sentiment d'avoir contribué de façon importante au développement et au maintien, chez nous, d'une médecine spécialisée de très grande qualité. Les travaux qui sont présentés ici, non seulement témoignent de leur activité scientifique assidue, mais ils sont le reflet d'un excellent esprit de collaboration, sans lequel d'ailleurs, ce numéro de l'Union médicale du Canada n'aurait pu être réalisé.

1) Président, Comité de formation médicale continue, Association des hématologues-oncologues du Québec.

2) Centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont, coordonnateur scientifique du présent dossier.

# La cytogénétique des hémopathies malignes : *acquisitions et perspectives*

Marcel Rochon<sup>(1)</sup> et Martin Gyger<sup>(2)</sup>

## Résumé

Les raffinements techniques ont donné un élan décisif à la cytogénétique : l'acquisition la plus marquante de ces dernières années est la découverte de lésions spécifiques comme les translocations dans certaines proliférations malignes. Ces translocations ont un rôle biologique ; elles nous fournissent de précieuses données du processus néoplasique. Les auteurs signalent les indications cliniques de l'examen chromosomique en pratique onc-hématologique.

**L**a découverte du chromosome Philadelphie en 1960 s'avère une des premières réussites de la cytogénétique hématologique. Cette lésion acquise limitée aux cellules tumorales suscite de nombreuses questions. Quelle est la nature de la relation entre cette anomalie chromosomique et le processus tumoral ? Faut-il y voir un rapport de cause à effet ? Quelles sont les conséquences biologiques du remaniement chromosomique ? Faut-il rechercher un dommage génétique à l'origine de tous les processus tumoraux ?

Ces questions continuent d'animer les recherches actuelles, elles expliquent le patient et parfois pénible effort de recensement des anomalies chromosomiques dans les néoplasies. Heureusement, les raffinements techniques depuis plus de dix ans ont donné un nouvel élan à la cytogénétique ; nous avons choisi de présenter ici les acquisitions les plus marquantes de ces dernières années, particulièrement celles qui concernent les leucémies.

### L'importance de la méthodologie

Les anomalies devraient être régulières, constantes pour être retenues comme significatives dans le déterminisme de la maladie. Or, jusqu'à tout récemment, le taux d'anomalies chromosomiques retrouvées dans les leucémies aigües se situait aux environs

de 50% des cas. Avery Sandberg recommandait d'étudier le caryotype par méthode directe, néanmoins certains laboratoires ont observé en culture brève des clones qui étaient rarissimes voire absents par méthode directe. En effet, un groupe parisien a remarqué en culture une fréquence accrue de lésions chromosomiques dans certaines variétés de leucémies myéloblastiques ; un groupe finlandais a fait la même observation dans les leucémies lymphoblastiques, dans des syndromes myélodysplasiques et même, surprise, dans la leucémie myéloïde chronique. Yunis rapportait récemment l'existence de lésions clonales dans la majorité des cas de leucémies étudiées après culture selon une technique de synchronisation qui donne deux à trois fois plus de bandes chromosomiques que les méthodes courantes.

Comment alors interpréter la présence de cellules normales à l'examen chromosomique ? Roland Berger et Alain Bernheim ont eu l'idée de faire la corrélation des mitoses et du caryotype : ils ont remarqué, particulièrement dans les formes myéloblastiques M2 et M3 de la classification FAB, que le caryotype est normal lorsqu'il s'agit de mitoses érythrocytaires alors qu'il est anormal lorsqu'ils aperçoivent des mitoses de cellules leucémiques (fig. 1).

Ces observations doivent être confirmées et élargies avant de conclure qu'il s'agit d'un modèle général mais il est clair que l'étude cytogénétique actuelle des hémopathies malignes doit dorénavant faire une place aux cultures brèves de 24-48 heures et même tenter de définir la population cellulaire impliquée.

Faut-il s'attendre à retrouver dans toutes les leucémies des dommages génétiques visibles au micros-

1) M.D., Laboratoire de cytogénétique, Service d'hématologie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

2) M.D., Laboratoire de cytogénétique, Service d'hématologie, Centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont

Article reçu le : 5.1.83

Avis du comité de lecture le : 17.1.83

Acceptation définitive le : 28.1.83

## MITOSES

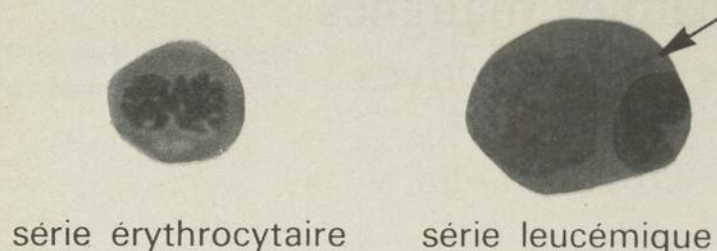


Figure 1

cope ? Il s'agit là d'une question d'actualité, toutefois certaines observations, notamment dans les leucémies monoblastiques, suggèrent dès maintenant qu'il existe vraisemblablement dans certains cas des lésions submicroscopiques.

### Le caractère non-aléatoire des lésions chromosomiques

La démonstration du caractère non-aléatoire des remaniements chromosomiques constitue l'acquisition la plus marquante de ces dernières années. Felix Mitelman dans un relevé de 1 871 cas de tumeurs humaines a établi que les anomalies ne concernaient que certains chromosomes. Voyons ce qu'il en est des hémopathies malignes.

### Leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique évolue le plus souvent vers une transformation blastique : le caryotype regroupe alors le plus souvent un doublement du chromosome Philadelphie, une trisomie 8, ou une lésion morphologique soit l'isochromosome 17q.

### Leucémies lymphoblastiques

Dans les leucémies lymphoblastiques, trois translocations méritent notre attention : il s'agit de la translocation t(9;22) soit le chromosome Philadelphie, la translocation t(4;11), finalement la translocation t(8,14) qui signe la phase leucémique du lymphome de Burkitt et que l'on reconnaît par un aspect cytologique particulier, le type L3 de la classification FAB.

### Leucémies myéloïdes aiguës

Dans les leucémies myéloïdes, selon le premier colloque international, les lésions les plus fréquemment observées sont les trisomies 8, les monosomies 7. Trois translocations présentent un profil clinique et cytologique particulier et démontrent, s'il en est besoin, le caractère non-aléatoire des remaniements chromosomiques. La translocation t(8;21) est la plus souvent associée à une leucémie myéloblastique différenciée soit le type M2 ; la translocation t(15;17) est observée dans la leucémie promyélocytaire, le type M3 ; signalons d'ailleurs que l'existence de cette translocation a permis d'identifier une variante, la forme hyperleucocytaire et microgranulaire. La translocation t(9;11), elle, est remarquée dans la leucémie monoblastique indifférenciée, le type M5A de la classification FAB (schéma 1).

### Syndromes myélodysplasiques

L'existence de lésions chromosomiques dans les leucémies aiguës a incité les cytogénéticiens à rechercher des remaniements dans les syndromes myélodysplasiques, conditions qui se compliquent d'une transformation aiguë et que l'on reconnaît par une variété d'anomalies quantitatives et qualitatives de l'hématopoïèse. Les trisomies 8, les monosomies 7, des remaniements morphologiques des chromosomes 5 et 7 constituent les anomalies les plus courantes. Les lésions des chromosomes 5 et 7 sont en effet très fréquentes dans les leucémies secondaires, celles justement qui compliquent l'évolution des patients déjà traités pour une néoplasie. Ceci étant, une enquête rétrospective menée aussi bien en Suède, en Italie qu'aux USA, a relevé une exposition toxique élevée

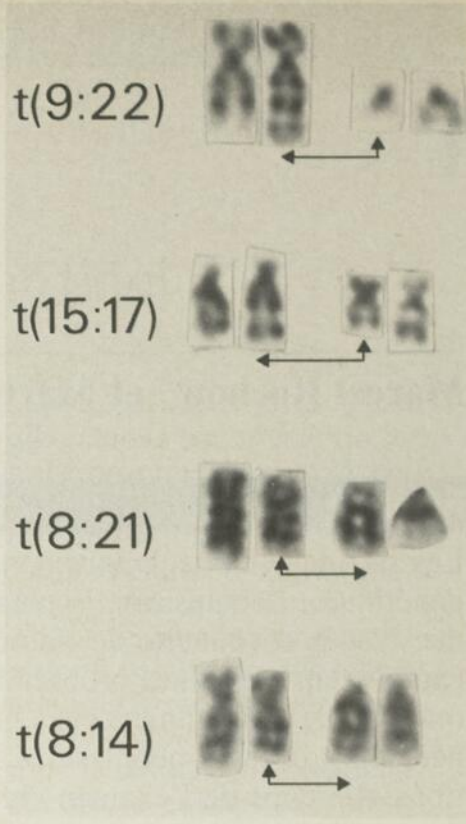


Schéma 1

chez les patients concernés. Un groupe international travaille présentement sur cette question.

### Rôle biologique des remaniements chromosomiques

L'intérêt des études chromosomiques tient au fait que les chromosomes portent les gènes, facteurs de l'hérédité. Il est donc important de rechercher si les remaniements chromosomiques observés ont des conséquences fonctionnelles. L'activité de la glutathion reductase augmente dans la trisomie 8. Un défaut du chimiotactisme augmente le risque d'infection dans la monosomie 7. Récemment, une équipe française a rapporté une corrélation entre les remaniements chromosomiques observés dans le lymphome de Burkitt et l'expression d'immunoglobulines particulières. L'anomalie t(8;14) est la translocation la plus fréquente, toutefois il existe des variantes, les translocations t(2;8), t(8;22). La cellule de Burkitt porte une chaîne légère kappa lorsqu'on retrouve la translocation t(2;8) ; elle porte la chaîne lambda lorsqu'on observe la translocation t(8;22). Or les chromosomes 2 et 22 portent les gènes qui codent respectivement les chaînes kappa et lambda. Le groupe français vient avec élégance d'établir un lien fonc-

tionnel entre la lésion chromosomique et l'expression biologique des gènes localisés sur ces structures cellulaires.

Remarquons que les remaniements chromosomiques du lymphome de Burkitt ont un dénominateur commun, un point de cassure identique, soit le 8q24 (fig. 2). Quelle en est la signification ? Certaines données récentes de biologistes américains indiquent qu'il y a une séquence nucléotidique nommée "oncogène" — (C-myc) justement au point de cassure du chromosome 8. Les travaux menés par les cytogénéticiens et les biologistes moléculaires convergent, on le voit, pour préciser les mécanismes de la malignité.

C'est le défi des prochaines années de préciser les intermédiaires biologiques de ces différentes étapes où il convient de distinguer une phase de début, une phase d'état et une phase évolutive (tableau I).

### Utilisation clinique

Au cours de la dernière décennie, l'amélioration constante de la méthodologie dans le domaine de la cytogénétique a largement contribué à faire de cette discipline un outil diagnostique et pronostique important dans l'étude des hémopathies malignes. Les études chromosomiques peuvent même avoir une influence sur

Ces deux types de leucémie aiguë soit résistants à la chimiothérapie d'induction ou soit qu'elles connaissent une période de rémission complète abrégée. Par contre, la découverte d'un remaniement chromosomique entre le chromosome 8 et le chromosome 21, c'est-à-dire la t(8;21) s'accompagne habituellement d'un taux de rémission complète très élevé, avec des rémissions prolongées. Tel que mentionné précédemment, la leucémie aiguë de type M3 microgranulaire donne facilement le change en microscopie optique pour une leucémie aiguë de type M2. Cependant, la découverte d'un remaniement chromosomique impliquant les chromosomes 15 et 17, c'est-à-dire la t(15;17) confirme un diagnostic de LANL de type M3 et oriente le médecin traitant vers une attitude thérapeutique différente.

### État préleucémique

Habituellement, les anomalies décrites au cours des états préleucémiques sont les mêmes que celles retracées au cours des LANL à l'exception des t(9;22), t(8;21) et t(15;17). Il faut souligner le profil cytogénétique distinct des patients souffrant d'état préleucémique ayant été exposés à une chimiothérapie et à une radiothérapie intensives. En effet, plus de 90% de ces patients auront des anomalies chromosomiques surtout caractérisées par l'absence d'un chromosome 7 ou d'un chromosome 5 et plus de 90% de ces patients connaîtront une transformation leucémique. La découverte d'anomalies chromosomiques dans ce dernier cas comporte donc un intérêt pronostique important. En effet, les clones malins induits sont résistants à la polychimiothérapie utilisée habituellement contre les leucémies aiguës et une attitude thérapeutique plus agressive qui vise la rémission complète doit être envisagée.

### Transformation blastique de leucémie myéloïde chronique (LMC)

La transformation blastique complique l'évolution de la leucémie myéloïde chronique. Au moins 80% de ces patients présentent lors des études chromosomiques un autre clone caractérisé par la présence d'anomalies sur-numéraires ; les anomalies les plus fréquentes sont la présence d'un double chromosome Philadelphie, une trisomie 8, enfin un isochromosome 17q. Il

### LYPHROME DE BURKITT



Figure 2

### Les étapes de la cancérisation

Le cancer est un processus biologique en évolution dynamique ; il est utile d'y voir la succession de plusieurs événements.

La leucémie myéloïde chronique constitue un bel exemple : lors du diagnostic, on retrouve le plus souvent le chromosome Philadelphie, lors de la transformation blastique de nouveaux clones caractérisent le caryotype. Cependant il arrive qu'il persiste des cellules normales au moment du diagnostic ; chez quelques rares patients, semble-t-il, le chromosome Philadelphie n'a été observé que plusieurs mois après le diagnostic de la leucémie. Ceci implique que le dommage génétique est déjà présent et que la lésion chromosomique est en quelque sorte un événement secondaire. Fialkow a montré avec son marqueur, l'enzyme glucose-6-phosphate-déshydrogénase, qu'il existait déjà une instabilité génétique dans le clone anormal qui n'a pas encore le chromosome Philadelphie. La cancérisation apparaît être ainsi une série d'événements biologiques qui donnent lieu à des dommages génétiques de plus en plus importants.

Tableau I

Cancérisation	
Étapes	L.M.C.
1. Mutation somatique	? ↓ instabilité génétique ↓
2. Promotion	t(9;22) ↓
3. Évolution	+ 8 iso(17)q + Phi

l'attitude thérapeutique dans des cas bien précis. Nous avons choisi d'illustrer l'intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique des études chromosomiques au cours de certaines hémopathies malignes

### Leucémie aiguë non lymphoblastique (LANL)

La découverte d'un remaniement chromosomique au cours d'une LANL impliquant les chromosomes 9 et 22, c'est-à-dire la t(9;22) suscite un intérêt diagnostique et pronostique non négligeable. En effet, un tel remaniement signifie qu'il s'agit d'une transformation blastique d'une leucémie myéloïde chronique ou bien d'une LANL avec chromosome Philadelphie.

# CHIRURGIEN DEMANDÉ POSTE INTÉRESSANT POUR CHIRURGIEN GÉNÉRAL

L'Hôpital St-Joseph de Dalhousie est un hôpital de 90 lits, avec un Bureau médical de 14 médecins, au service d'une population de 20 000, composée de résidents de langues française et anglaise.

Le Bureau médical comprend:  
— 9 Omnipraticiens (actif)  
— 1 Spécialiste en médecine interne (actif)  
— 2 Chirurgiens généraux (actif - 1) (1 - consultant)  
— 1 Otorhinolaringologiste

L'Hôpital est affilié à l'Université McGill par l'entremise d'un Programme de médecine familiale. Fut inauguré en février 1982, un Centre de santé communautaire annexé à l'hôpital, lequel procure des bureaux de médecins ainsi que de l'espace pour d'autres disciplines de santé apparentées.

Dalhousie est situé dans le nord-est du Nouveau-Brunswick, à la frontière du Québec, surplombant la Baie des Chaleurs. Les services de transport à de plus grands centres, tels Montréal et Québec, sont disponibles via "Eastern Provincial Airlines" — de Charlo, à une distance de 5 milles et aussi par chemin de fer — de Campbellton, à une distance de 16 milles.

Envoyer curriculum vitae à: ou pour renseignements, communiquer avec:

**E. L. LeBlanc,**  
Directeur Général,  
Hôpital St-Joseph de Dalhousie,  
Dalhousie, N.-B.  
EOK 1B0  
Tél. 506-684-3391, poste 245

faut souligner que ces anomalies précèdent de plusieurs mois les critères cytologiques et cliniques de la transformation blastique. L'apparition en cours d'évolution d'un nouveau clone avec anomalies surnuméraires comporte un élément pronostique certain.

## Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Les leucémies aiguës lymphoblastiques qui présentent les translocations suivantes soit t(9;22), t(4;11), t(8;14) sont de mauvais augure. Elles ont en effet une évolution plus tapageuse que les LAL qui ont un mode hyperdiploïde ou qui sont indemnes d'anomalies chromosomiques.

Soulignons enfin que la présence d'anomalies chromosomiques dans toutes les métaphases analysées ou bien l'impossibilité technique d'obtenir des métaphases sont deux phénomènes connus qui assombrissent le pronostic vital.

## Perspectives

Au total, les études cytogénétiques ont permis d'accumuler de nouvelles données pour la compréhension des hémopathies malignes. L'observation de lésions spécifiques, leur association avec des leucémies particulières a permis de définir un rôle biologique des remaniements chromosomiques. La présence d'anomalies influence le pronostic, autant dans les formes myéloblastiques que lymphoblastiques. Dorénavant, les nouvelles méthodes de synchronisation des chromosomes combinés avec les puissants instruments de la biologie moléculaire devraient permettre de percer quelques vieilles énigmes, d'exploiter au mieux certains filons et éventuellement de définir de nouveaux moyens thérapeutiques.

## Summary

Recent technical improvements have given a decisive boost to the study of neoplasia. In the last few years specific translocations have been described. These lesions have biologic consequences; they bring us precious new data for the understanding of cancerous growth. The authors review the clinical applications of chromosomal studies in the daily practice of onco-hematology.

## Bibliographie

1. **Mitelman F., Levan G.** : Clustering of Aberration to specific chromosomes in human neoplasms IV. A survey of 1,871 cases. *Hereditas*, 1981 ; 95:79.
2. **Berger R., Bernheim A.** : Cytogénétique en hématologie. Données récentes, Génétique médicale, Acquisitions et perspectives. *Inserm. Flammarion Médecine*, 1981.
3. **Berheim A., Berger R.** : Marqueurs cytogénétiques des cellules leucémiques. *Actualités hématologiques. Quinzième série. Masson, Paris*, 1982.
4. **Berger R., Bernheim A., Sigaux F., Rochon M., Flandrin G.** : Anomalies chromosomiques des leucémies aiguës non lymphoblastiques et pronostic. *Actualités hématologiques. Seizième série. Masson, Paris*, 1982.
5. **Lenoir G.M., Preud'homme J.L., Bernheim A., Berger R.** : Correlation between immunoglobulin light chain expression and variant translocation in Burkitt's lymphoma. *Nature*, 1982 ; 298 : 474.

\* Bibliographie complète sur demande aux auteurs.

## Erratum

Deux erreurs se sont glissées dans l'article de Louise Séguin intitulé : "Nouveaux problèmes de santé des enfants : rôle des centres et départements de santé communautaire", publié dans notre numéro de février 1983.

À la page 168, la dernière phrase du premier paragraphe devrait se lire ainsi : "La mortalité périnatale est passée de 18,5‰ à 11,9‰ entre les années 1972 et 1978" au lieu de "La mortalité périnatale est passée de 18,5% à 11,9%...".

Un peu plus loin dans la même page, sous le titre "Importance des nouvelles morbidités", la première phrase devrait se lire ainsi : "Il est difficile de préciser l'étendue de tous ces problèmes..." au lieu de "Il est difficile de préciser l'étude de tous ces problèmes...".

# Nouveauté

# Asasantine®

dipyridamole 75 mg  
AAS 330 mg

Persantine® 75 mg

+

AAS 330 mg



maintenant  
deux des médicaments antithrombotiques  
les plus utilisés, associés  
dans une même  
capsule

Asasantine®

## Lorsque la thrombose menace . . .

## Asasantine®

## une approche logique et un traitement efficace.

## Asasantine®

association de deux médicaments bien connus  
dans une même capsule pour:

- faciliter l'administration
- améliorer l'observance du régime posologique



**Boehringer  
Ingelheim**

PAAB  
CCPP

# L'approche chimiothérapique de la leucémie myéloïde aiguë de l'adulte

Guy L. Biron <sup>(1)</sup>, Yves Lapointe <sup>(2)</sup>, Serge Clément <sup>(3)</sup>, Michel Maheu <sup>(4)</sup>, Suzanne Laurin <sup>(5)</sup> et Blandine Y. Gosselin <sup>(6)</sup>

## Résumé

Depuis 20 ans, la chimiothérapie de la leucémie myéloïde aiguë produit un nombre croissant de rémissions complètes et une survie de plus en plus prolongée au seuil de la guérison. Alliée à la qualité de la thérapie de support, la polychimiothérapie intensive, le plus souvent une anthracycline couplée à la cytarabine, est à l'origine des succès thérapeutiques. La valeur des traitements de consolidation, d'entretien et d'intensification est contestée. Les avenues thérapeutiques futures semblent orientées, entre autres, vers la différenciation cellulaire, la récupération des états réfractaires et des rechutes, enfin vers l'utilisation de la greffe médullaire dans le processus thérapeutique.

tose inférieure à 5% — et des éléments figurés du sang périphérique<sup>1,11</sup>. Une fois la rémission complète atteinte, la masse leucémique résiduelle, de l'ordre de 10<sup>8</sup>-10<sup>9</sup> cellules<sup>12</sup>, est soumise aux traitements de consolidation, d'entretien ou d'intensification dans le but d'éliminer le clone leucémique ou de le réduire à un point tel que le système immunitaire ou les mécanismes de régulation puissent par eux-mêmes en disposer. Sans la disparition du clone leucémique, la rechute clinique est inévitable à plus ou moins longue échéance. Cette conception dynamique préside aux présentes décisions thérapeutiques face à la leucémie myéloïde aiguë.

**L**a leucémie myéloïde aiguë est une prolifération néoplasique de myéloblastes et d'autres éléments myéloïdes immatures à l'origine de l'inhibition de l'hémopoïèse normale. Il y a 25 ans, avant l'ère de la chimiothérapie, l'issue fatale survenait après quelques mois par complications infectieuses ou hémorragiques<sup>1</sup>. Depuis les années soixante, l'efficacité des agents cytotoxiques et de leurs combinaisons a été sans cesse grandissante au point d'éveiller l'espoir de la guérison. Les présents succès thérapeutiques<sup>2-10</sup> dépendent de la stratégie anti-leucémique, de l'utilisation de l'arsenal cytotoxique et de la qualité de la thérapie de support durant l'aplasie post-chimiothérapique.

## Stratégie thérapeutique anti-leucémique

Le retour à l'hémopoïèse normale à la suite du traitement anti-leucémique a été considéré, même avant 1960, comme une étape essentielle à la prolongation de la survie<sup>11</sup>. Le concept de la rémission complète fut dès lors défini comme la normalisation de la condition clinique, de la fonction médullaire — normocellularité et blas-

## L'induction de la rémission complète

Les premiers agents cytotoxiques — méthotrexate, 6-mercaptopurine, vincristine — ont induit peu de rémissions complètes d'une durée de quelques mois<sup>1,13</sup>. Le pourcentage de survie à long terme était marginal, soit inférieur à 1%<sup>14,15</sup>. Dès 1965, la rubidomycine ou daunorubicine, extraite d'un streptomycete, s'avère une anthracycline très efficace ; administrée par infusion intraveineuse en bolus à cause de son caractère vésicant, elle produit en monochimiothérapie un pourcentage de rémission complète d'environ 50%<sup>16,11,15</sup>, rémission complète de courte durée et le plus souvent inférieure à 12 mois. En polychimiothérapie, les doses de rubidomycine varient de 45 à 60mg/m<sup>2</sup> durant 2 à 3 jours<sup>1,11</sup>. La cardiotoxicité irréversible en limite l'utilisation à la dose cumulative de 550mg/m<sup>2</sup>. L'adriamycine, une autre anthracycline de structure presque identique, a, à la dose de 25-30mg/m<sup>2</sup> durant 3 jours, une efficacité similaire,

1) M.D., F.R.C.P.(C), professeur-adjoint de clinique, Université de Montréal et hématologue à l'Hôpital Notre-Dame, Montréal.

2) M.D., F.R.C.P.(C), professeur-adjoint de clinique, Université de Montréal et hématologue à l'Hôpital Notre-Dame, Montréal.

3) M.D., F.R.C.P.(C), hématologue à l'Hôpital Notre-Dame, Montréal.

4) M.D., F.R.C.P.(C), professeur-adjoint de clinique, Université de Montréal et hématologue à l'Hôpital Notre-Dame, Montréal.

5) M.D., professeur-adjoint de clinique, Université de Montréal et hématologue à l'Hôpital Notre-Dame, Montréal.

6) M.D., professeur-adjoint de clinique, Université de Montréal, Chef du service d'hématologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal.

### Tirés à part :

Docteur Guy L. Biron, Service d'hématologie, Hôpital Notre-Dame, 1560, rue Sherbrooke Est, Montréal (Québec) H2L 4K8.

Article reçu le : 10.2.83

Avis du comité de lecture le : 18.2.83

Acceptation définitive le : 16.3.83

dépréciée par une trop grande toxicité gastro-intestinale<sup>17</sup>.

La cytarabine, introduite vers 1965, est un analogue des pyrimidines, très active en phase de synthèse ; elle semble induire plus de rémissions complètes, de l'ordre de 25% et plus<sup>1</sup>, en infusion intraveineuse continue à 200mg/m<sup>2</sup> par jour durant un minimum de 5 jours<sup>11</sup>. L'efficacité des doses élevées de cytarabine, soit 2-3g/m<sup>2</sup> deux fois par jour en bolus, a été démontrée dans la leucémie myéloïde aiguë résistante aux doses précitées<sup>18,19</sup>. L'infusion intraveineuse de doses élevées de cytarabine entraîne dans le liquide céphalo-rachidien une concentration comparable à celle du plasma lors de l'infusion intraveineuse continue de 200mg/m<sup>2</sup> par jour<sup>11</sup>. Par infusion intraveineuse continue à la dose de 200mg/m<sup>2</sup> par jour durant 7 jours, la cytarabine comporte une toxicité médullaire et surtout gastro-intestinale, inacceptable au-delà de cette dose ; après infusion de doses élevées de cytarabine en bolus, la toxicité gastro-intestinale est presque nulle en présence d'une toxicité sévère médullaire, neurologique et ophthalmique<sup>11</sup>.

La 6-thioguanine est un anti-métabolite qui semble jouer un rôle adjuvant plus ou moins marginal<sup>1</sup>. Récemment, des études préliminaires semblent attribuer à la 6-thioguanine une plus grande contribution au traitement de la leucémie myéloïde aiguë<sup>20</sup>.

Comme dans la maladie de Hodgkin et le lymphome non-hodgkinien, la progression des succès thérapeutiques est due à l'utilisation en polychimiothérapie des agents cytotoxiques. Dès 1972, Clarkson rapporte un pourcentage de rémissions complètes de l'ordre 65% après thérapie intensive à la cytarabine et à la 6-thioguanine<sup>21</sup>. Les études de Yates<sup>22</sup>, de Cassileth<sup>23</sup> et de Priesler<sup>24</sup> ont par la suite clairement démontré le synergisme entre la cytarabine à 100mg/m<sup>2</sup> et la rubidomycine à 45mg/m<sup>2</sup> dans l'induction de 63 à 67% de rémissions complètes d'une durée médiane de 12 à 15 mois. Les études de Rees<sup>2</sup> et de Gale<sup>3</sup> en 1977 ont porté sur l'une des meilleures combinaisons polychimiothérapeutiques, le TAD ou DAT — daunorubicine, cytarabine (ARA-C) et 6-thioguanine. Le pourcentage de rémissions complètes est de 79 à 85% d'une durée médiane de 10 à 12 mois. Cette combinaison chimiothérapeutique apparaît la meilleure et le point de référence de toute étude éventuelle<sup>1,20</sup>. L'expectative de rémission complète est au-delà

de 60% en couplant une dose raisonnable d'anthracycline à une dose de cytarabine de l'ordre de 100mg/m<sup>2</sup> en infusion continue ou de 200mg/m<sup>2</sup> par jour en bolus pour un minimum de 5 jours.

### La persistance de la rémission complète

Le pourcentage de rémissions complètes est passé en moins de 5 ans de 35-50%<sup>21,25</sup> à environ 75%<sup>1,2,24,26</sup> chez les malades âgés de moins de 60 ans. Ceux qui utilisent un traitement intensif d'induction le complètent le plus souvent par des thérapies de consolidation, d'entretien ou d'intensification tardive.

Il ressort de nombreuses études (tableau I) que l'intensité du traitement initial s'avère le facteur primordial d'une longue rémission complète, en autant que la qualité de la thérapie de support soit assurée<sup>4,11,26,27</sup>. L'anthracycline et la cytarabine aux doses usuelles constituent le noyau des différents traitements d'induction, dont la durée médiane de rémission complète dépasse souvent 24 mois. Vaughan<sup>28</sup> rapporte 47% de rémissions complètes de 12 mois et plusieurs survies à long terme, après induction à la rubidomycine de 1mg/kg durant 3 jours et à la cytarabine de 45mg/m<sup>2</sup> en infusion intraveineuse continue en 3 jours. Par contre, aucune survie à long terme ne suit l'induction à la seule rubidomycine ou au POMP<sup>29</sup>.

Le traitement de consolidation, institué une fois la rémission déclarée, recourt aux agents cytotoxiques initiaux à des doses le plus souvent atténuées. Sa valeur en est contestée dans la prolongation de la rémission<sup>1</sup> ; cependant dans d'autres investigations, comme celle de Boston et de Buffalo

(tableau I), l'intensité de cette forme de thérapie apparaît la clé du succès thérapeutique<sup>4,11,22,26</sup>.

L'utilité du traitement d'entretien à la survie de longue durée demeure pour le moins douteuse<sup>11,20</sup>. L'utilisation des médicaments initiaux à faibles doses semble une approche discutée, étant donné la moindre chimiosensibilité du myéloblaste et, par la suite, la nécessité d'une action plus efficace<sup>26</sup>. Même si les différents régimes polychimiothérapeutiques ne se prêtent pas à une analyse comparative, certaines séries méritent considération. Une rémission complète d'un an chez plus de 35% des malades a été obtenue dans une étude faite sans traitement d'entretien et dans 9 études sur 10 utilisant cette modalité thérapeutique<sup>26</sup>. Dans la même visée, l'étude prospective de UCLA rapporte 38% de rémissions complètes de 12 mois après doses modérées de cytarabine et de 6-thioguanine, ce qui contraste avec le taux nul de rémission complète sans ce traitement<sup>30</sup>. Les résultats des études, faites à l'Université du Minnesota, sont aussi similaires<sup>6</sup>. Les agents chimiothérapeutiques, utilisés à de plus faibles doses encore, pourraient exercer surtout un rôle de différenciation de la masse leucémique<sup>20,31,32</sup>.

Le rôle de l'intensification précoce et tardive n'est pas établi. L'étude VAPA du Sidney Farber Institute ne révèle aucun avantage à utiliser l'intensification précoce et tardive<sup>26,33</sup>. La seule étude à rendre crédible l'intensification tardive est celle du M.D. Anderson, dont 40% des malades ont une rémission complète continue de 48 mois sans chimiothérapie d'entretien<sup>8</sup>.

Dans la majorité des études, la persistance de la rémission complète

Tableau I

#### Polychimiothérapie de la leucémie myéloïde aiguë

Induction	( <sup>1</sup> ) RC (%)	RC (mois) Durée médiane	RC continue (%)	Référence
DNR-ARAC	61	27	45 (40 mois)	Presant <sup>10</sup>
DNR-ARAC	45-59	22	25 (60 mois)	Rai <sup>9</sup>
ANTH-ARAC	45	—	17 (60 mois)	Keating <sup>13</sup>
DNR-ARAC	50	17	23 (60 mois)	Peterson <sup>6</sup>
AD-OAP	71	11	20 (54 mois <sup>+</sup> )	McCredie <sup>25</sup>
DAT-VP	57	15	20 (48 mois <sup>+</sup> )	Armitage <sup>7</sup>
( <sup>2</sup> ) AD-OAP/OAP	—	36	40 (60 mois <sup>+</sup> )	Bodey <sup>8</sup>
VAPA	70	25	( <sup>3</sup> )20 <sup>+</sup> (60 mois <sup>+</sup> )	Mayer <sup>24</sup>
AD-ARAC	82	40	—	Priesler <sup>9</sup>

DNR ou D = Daunorubicine, ARAC ou A = cytarabine, AD = adriamycine, ANTH = anthracycline, V ou O = Vincristine, P = Prednisone, T = -thioguanine.

(<sup>1</sup>) RC = rémission complète

(<sup>2</sup>) 65% des malades

(<sup>3</sup>) projection actuarielle.

est surtout imputable à l'intensité de la polychimiothérapie initiale et à la qualité du traitement de support dans la phase d'induction. Dans 8 études (tableau I), 15-25% des malades survivent en rémission complète au-delà de 60 mois, soit au seuil de la guérison. En effet, le taux de récurrence est infime après 60 mois, soit 8% dans l'étude de M.D. Anderson<sup>8</sup>, ce qui concorde avec la cinétique du myéloblaste<sup>34</sup>. Des récurrences au-delà de ce seuil pourraient provenir d'une leucémie de novo<sup>15,31</sup>.

Les échecs d'induction et les récurrences sont imputables au degré de perturbation génétique, à l'importance de l'hétérogénéité cellulaire où des myéloblastes demeurent quiescents et chimioréfractaires, aux complications infectieuses et hémorragiques intercurrentes, enfin à l'insuffisance du traitement de support.

### Perspective d'avenir

Peut-on augmenter la survie à long terme par une polychimiothérapie plus agressive, disons par régimes alternés ? Les regards semblent plutôt tournés vers la différenciation cellulaire<sup>20</sup>. Il y a 100 ans, l'anémie pernicieuse avait aux yeux de nos prédécesseurs l'image d'une néoplasie agressive ; nul besoin pourtant d'action cytotoxique, seulement de la vitamine B12.

Les efforts doivent aussi être concertés pour récupérer des rémissions prolongées parmi les états chimioréfractaires et les récurrences grâce à d'autres thérapies telles que la cytarabine à doses élevées<sup>19</sup>, l'amsacrine<sup>35</sup>, la cytarabine à faibles doses<sup>32</sup> même en cas de chimiorésistance aux doses élevées<sup>20</sup>. Et si demain l'hématologue n'oriente pas le malade en rémission complète vers la greffe médullaire, est-ce un accroc à l'éthique ? À ce jour, la greffe médullaire demeure une approche expérimentale ; l'éligibilité est de 30-40% et la mortalité par réaction du greffon versus hôte, de l'ordre de 33%<sup>26</sup>. D'après Weinstein<sup>33</sup>, la survie est de 70% à 5 ans chez les sujets de moins de 20 ans en première rémission et de 35% à 3 ans chez les plus de 30 ans.

Tous les éléments d'un choix éclairé ne sont pas encore disponibles pour privilégier la seule polychimiothérapie ou la greffe médullaire. Cependant, si l'attention se porte enfin sur la qualité de vie, nous sommes peut-être à la porte du traitement sur mesure<sup>31</sup>.

### Summary

Chemotherapy of acute myeloid leukemia (AML) has improved the complete remission rate and the overall survival over the last 20 years. Cure might be expected. These results are due to intensive combination chemotherapy, that is an anthracycline combined with cytosine arabinoside in most cases, inasmuch as the supportive care is appropriate. Treatments of consolidation, maintenance and of intensification are not yet proved as useful. Perspectives will be focused upon cellular differentiation, induction of remission in patients with refractory or relapsing leukemia, and selective use of bone marrow transplantation in the treatment of AML.

### Bibliographie

1. Foon K.A., Gale R.P. : Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia. *Amer. J. Med.*, 1982 ; 72 : 963.
2. Rees J.K.L. et coll. : Treatment of acute myeloid leukemia with a triple cytotoxic regimen (DAT). *Brit. J. Cancer*, 1977 ; 36 : 770.
3. Gale R.P., Cline M.J. : High remission induction rate in acute myeloid leukemia. *Lancet*, 1977 ; 1 : 497.
4. Weinstein H.J. et coll. : Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. *N. Engl. J. Med.*, 1980 ; 303 : 473.
5. Whittaker J.A. et coll. : Long survival in acute myelogenous leukemia. *Brit. Med. J.*, 1981 ; 282 : 692.
6. Peterson B.A., Bloomfield C.D. : Long-term disease free survival in acute non lymphocytic leukemia in adults. *Cancer Tr. Rep.*, 1982 ; 66 : 1917.
7. Armitage J.O. et coll. : Results of aggressive chemotherapy for acute non lymphocytic leukemia in adults. *Cancer Tr. Rep.*, 1982 ; 66 : 1917.
8. Bodey G.P. et coll. : Prolonged remissions in adults with acute leukemia following late intensification chemotherapy and immunotherapy. *Cancer*, 1981 ; 47 : 1937.
9. Rai K.R. et coll. : Treatment of acute myelocytic leukemia : a study by CALGB. *Blood*, 1981 ; 50 : 1203.
10. Presant C.A. et coll. : Remission maintenance for acute non lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1980 ; 46 : 22.
11. Lister T.A., Rohatiner A.Z.S. : The treatment of acute myelogenous leukemia in adults. *Semin. Hematol.*, 1982 ; 19 : 172.
12. Frei E., Freidreich E.J. : Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. *Adv. Chemotherap.*, 1965 ; 2 : 269.
13. Thompson I. et coll. : Combination therapy of acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 1965 ; 273 : 1302.
14. Burchenal J.H. : Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumor. *Cancer*, 1968 ; 21 : 596.
15. Keating H.J. et coll. : Improved prospects for long-term survivals in patients with acute myelogenous leukemia. *JAMA*, 1982 ; 248 : 2481.
16. Boiron M. et coll. : Daunorubicin in the treatment of acute myelocytic leukemia. *Lancet*, 1969 ; 1 : 330.
17. Yates J. et coll. : Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia : a CALGB study. *Blood*, 1982 ; 60 : 454.
18. Burke P.J. et coll. : Times sequential therapy of human leukemia based upon response of leukemia cells to humoral growth factors. *Cancer Res.*, 1977 ; 37 : 2138.
19. Rudnick S.A. et coll. : High dose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia. *Cancer*, 1979 ; 44 : 1189.

20. Wiernik P.H. : Review of the current therapeutic approaches in the treatment of acute leukemia. Conférence, Symposium Parke-Davis sur l'AMSA. Toronto, 21 janvier 1983.

21. Clarkson B.D. : Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer*, 1972 ; 30 : 1572.

22. Yates J.W. et coll. : Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute non lymphocytic leukemia. *Cancer Tr. Rep.*, 1975 ; 54 : 485.

23. Cassileth P.A., Katz M.E. : Chemotherapy for adult acute non lymphocytic leukemia daunorubicin and cytosine arabinoside. *Cancer Tr. Rep.*, 1979 ; 61 : 1441.

24. Preisler H.D. et coll. : Treatment of acute non lymphocytic leukemia : use of anthracycline cytosine arabinoside induction therapy and compension of 2 maintenance regimens. *Blood*, 1979 ; 53 : 455.

25. Carey R.W. et coll. : Comparative study of cytosine arabinoside therapy alone and combined with thioguanine, mercaptopurine or daunorubicin in acute myelocytic leukemia. *Cancer*, 1975 ; 36 : 1560.

26. Mayer R.J. et coll. : The role of intensive postinduction chemotherapy in the management of patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Tr. Rep.*, 1982 ; 66 : 1455.

27. McCredie K.B. et coll. : Chemoimmunotherapy of adult acute leukemia. *Cancer*, 1981 ; 47 : 1256.

28. Vaughan W.P., Karp J.E., Burke P.J. : Long chemotherapy remissions after single-cycle timed sequential chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer*, 1980 ; 45 : 859.

29. Wiernik P.H., Serpick A.A. : A randomized clinical trial Daunorubicin and a combination of Prednisone, Vincristine, 6-Mercaptopurine and Methotrexate in adult acute non lymphocytic leukemia. *Cancer Res.* 1972 ; 32 : 2023.

30. Embury J.H. et coll. : Remission maintenance treatment in acute myeloid leukemia. *West. J. Med.*, 1977 ; 126 : 267.

31. Preisler H.D. : Therapy for patients with acute myelocytic leukemia who enter remission : bone marrow transplantation or chemotherapy ? *Cancer Tr. Rep.*, 1982 ; 66 : 1467.

32. Housset M., Daniel M.T., Degos L. : Small doses of ARA-C in the treatment of acute myeloid leukemia : differentiation of myeloid leukemia cells ? *Brit. J. Haematol.*, 1982 ; 51 : 125.

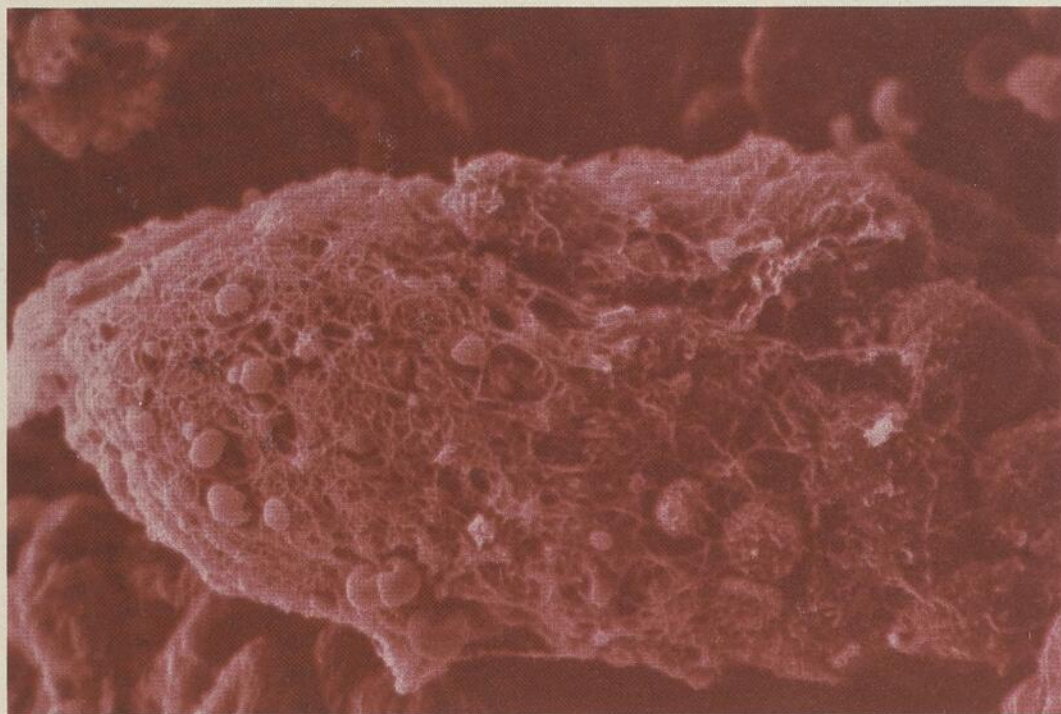
33. Weinstein H.J. : Postinduction treatment of acute myelogenous leukemia. Conférence, Sessions Educatives, Congrès annuel de l'American Society of Hematology, Washington, 4 décembre 1982.

34. Skipper H.E., Perry S. : Kinetics of normal and leukemic lymphocyte populations and relevance to chemotherapy. *Cancer Res.*, 1970 ; 30 : 1883.

35. Legha S.S. et coll. : Evaluation of AMSA in previously treated patients with acute leukemia : results of therapy in 109 patients. *Blood*, 1982 ; 60 : 484.

**Asasantine**<sup>®</sup> dipyridamole 75 mg  
AAS 330 mg

**Nouveau** **Persantine**<sup>®</sup> + **AAS**  
associés dans une même capsule



**Lorsque  
la thrombose  
menace . . .**

**Asasantine**<sup>®</sup>

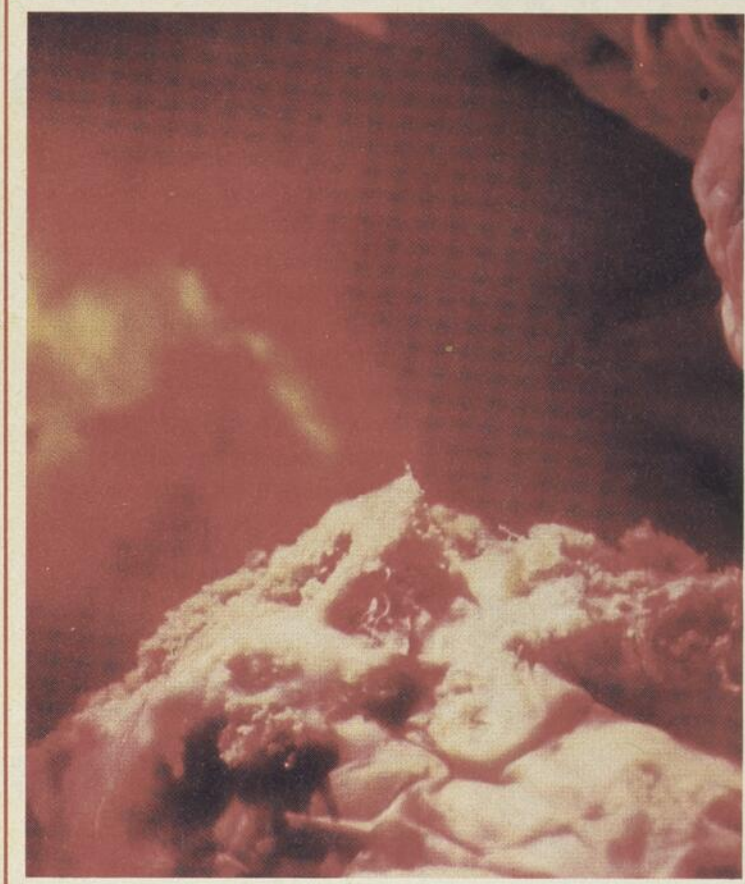
**. . . une approche logique et un traitement efficace**

“La raison d’associer les deux médicaments consiste à établir un traitement à double action; la dipyridamole, par son action sur l’adhésivité plaquettaire, réduit la formation des agrégats primaires tandis que (l’AAS) inhibe la deuxième vague d’agrégation.”<sup>1</sup>

- Asasantine<sup>®</sup> réunit les avantages des mécanismes d’action complémentaires de la dipyridamole et de l’AAS.
- Asasantine<sup>®</sup> contient les teneurs posologiques de dipyridamole et d’AAS utilisées dans l’étude P.A.R.I.S. (Persantine<sup>®</sup> et AAS dans la maladie coronarienne)<sup>2</sup> et autres études cliniques récentes.<sup>3,4</sup>
- Contrairement à l’emploi de l’AAS seul, lors de l’administration concomitante de la dipyridamole et de l’AAS, aucune différence thérapeutique n’a été relevée entre les hommes et les femmes.
- Asasantine<sup>®</sup> offre un traitement associé commode.
- Asasantine<sup>®</sup> permet de faciliter l’observance du régime posologique.

# Asasantine®

dipyridamole 75 mg  
AAS 330 mg



**Pour prévenir une rechute de l'infarctus du myocarde**

Asasantine®



une capsule 3 f.p.j.

“De nombreuses preuves actuelles attestent que la formation de thrombi sur les plaques d'athérome lésées, peut provoquer l'infarctus du myocarde”.<sup>5</sup>

Lumière d'une artère de gros calibre, altérations artériosclérotiques et thrombi — chez un homme âgé de 71 ans, mort à la suite d'un IM.

## Asasantine® après l'infarctus du myocarde: un profil thérapeutique pratique

### caractéristiques

- normalisation de la réactivité plaquettaire
- aucune contre-indication d'ordre cardiovasculaire
- effets secondaires minimes
- posologie simple: une capsule 3 f.p.j.

### avantages

- traitement prophylactique efficace
- admissibilité accrue à la thérapie
- facilité d'administration
- observance améliorée du régime posologique

**Lorsque la thrombose constitue une menace . . .**

Asasantine®

**. . . une approche logique et un traitement efficace.**

**aussi:**

**Persantine® à 75 mg**

**lorsqu'on doit modifier la posologie en fonction de la teneur de l'AAS.**



**Boehringer  
Ingelheim**

PAAB  
CCPP

# Les syndromes préleucémiques

Agathe Barry<sup>(1)</sup>  
et Pierre F. Leblond<sup>(2)</sup>

## Résumé

L'apparition progressive, dans la moelle osseuse, d'un clone malin apparenté à la cellule-souche hématopoïétique s'accompagne parfois de manifestations cliniques et hématologiques dont l'ensemble constitue la définition du syndrome préleucémique. Depuis quelques années, l'utilisation chez le malade de nouvelles méthodes de laboratoire appartenant à la culture cellulaire et à la cytogénétique a permis une identification plus précoce et une surveillance plus étroite de ces clones hématopoïétiques anormaux. Le traitement du syndrome préleucémique constitue encore un défi de taille en raison des nombreux dangers associés à l'emploi d'une chimiothérapie antileucémique classique. On a préconisé dernièrement l'utilisation d'une stratégie plus subtile qui viserait plutôt à forcer la maturation des cellules anormales. Les premiers résultats, obtenus chez quelques malades seulement, semblent fort encourageants.

ment vers la leucémie aiguë. C'est pourquoi, l'apposition d'une étiquette préleucémique lourde de conséquences tant du point de vue pronostique que du point de vue des options thérapeutiques à envisager, est devenue inconfortable pour un bon nombre d'hématologues. On doit beaucoup depuis quelques années aux efforts concertés de quelques auteurs<sup>2,3,4</sup>, qui se sont assidûment penchés sur cette question, et qui ont contribué à clarifier et à uniformiser les concepts et les critères qui se rattachent à la définition de ce syndrome.

Nous tenterons de faire ressortir ici l'essentiel de ces notions récentes en abordant tour à tour la nosologie du syndrome préleucémique, ses principales manifestations cliniques et hématologiques, le rôle de plus en plus important qu'on attribue, dans sa définition, aux méthodes d'analyse chromosomique et de culture de moelle, et enfin son approche thérapeutique.

## Nosologie

Le terme de préleucémie a été appliqué jusqu'ici à une grande variété de maladies différentes. Si l'on accepte la définition suggérée au départ, une première distinction devrait nous permettre d'éliminer d'emblée toutes celles qui, bien que comportant une prédisposition accrue au développement d'une leucémie, n'en constituent pas pour autant une manifestation à proprement parler préleucémique. C'est le cas, par exemple, de plusieurs affections congénitales associées ou non à une anomalie ou instabilité chromosomique, comme les syndromes de Down, de Bloom et de Klinefelter, l'anémie de Fanconi ou encore le syndrome d'ataxie-télangiectasie. Afin d'éviter toute confusion, nous mettrons aussi de côté les syndromes myéloprolifératifs chroniques comme la polyglo-

**L**a préleucémie, au sens strict du terme, correspond à la période de temps qui s'écoule entre la transformation maligne d'une cellule-souche hématopoïétique et l'accumulation progressive, à partir de ce mutant unique, d'un clone de quelques mille milliards ( $10^{12}$ ) de cellules capables d'apparaître sous les traits caractéristiques d'une leucémie aiguë. Dans une proportion qui, selon certains, irait jusqu'à 30% des cas, cette phase préalable à l'émergence d'une leucémie typique peut s'accompagner d'un ensemble de manifestations cliniques et hématologiques regroupé sous le terme de syndrome préleucémique. C'est Block et coll.<sup>1</sup> qui, en 1953, décrivaient les premiers éléments de ce syndrome dont la définition et la nature continuent de faire couler beaucoup d'encre encore aujourd'hui.

Une des principales difficultés éprouvées jusqu'ici a trait au manque de spécificité des éléments qui composent le syndrome préleucémique. On s'est aperçu avec les années que tous les malades n'évoluaient pas nécessaire-

1) M.D., professeur adjoint, département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval et hématologue, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec, G1S 4L8.

2) M.D., professeur agrégé, département de médecine, Faculté de médecine, Université Laval; Hématologue et chef, service d'hématologie, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Ste-Foy, Québec, G1S 4L8.

### Tirés à part :

D<sup>r</sup> Agathe Barry, Centre d'hématologie et d'immunologie clinique, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Ste-Foy, Québec, G1S 4L8

Article reçu le : 2.2.83  
Avis du comité de lecture le : 7.2.83  
Acceptation définitive le : 25.2.83

bulie de Vaquez, la leucémie myéloïde chronique, la myéloblastose essentielle et leurs variantes. Bien entendu, advenant l'émergence d'un clone leucémique chez ces malades, il faut admettre l'apparition possible d'un véritable syndrome préleucémique.

Dans le tableau I, figure une liste de maladies qui peuvent représenter, croit-on, autant d'expressions de l'évolution clonale préalable à l'écllosion d'une véritable leucémie aiguë non-lymphoblastique (LANL).

**Tableau I**

**Les syndromes dysmyélopoïétiques**

1. L'anémie réfractaire avec myéloblastose partielle
2. L'anémie (ou pancytopenie) réfractaire à moelle riche
3. L'anémie sidéroblastique acquise
4. Le syndrome myélomonocytaire chronique

Ces maladies comportent un risque d'évolution leucémique qui peut varier entre 10 et 75% des cas, de sorte que leur seule désignation par le terme général de préleucémie représente encore un inconvénient évident. C'est pourquoi plusieurs, sans vouloir nier leur gravité, préfèrent actuellement les regrouper sous le terme générique plus approprié de "myélodysplasie" ou de "syndromes dysmyélopoïétiques", en indiquant par là leur origine probable à la cellule-souche multipotentielle médullaire<sup>2</sup>. Comme nous le verrons plus loin, une expérience de plus en plus grande des méthodes d'analyse chromosomique et de culture clonogénique de la moelle osseuse permet maintenant d'identifier certains sous-groupes de malades chez qui le risque d'évolution leucémique peut être déterminé de façon beaucoup plus précise.

**Manifestations cliniques**

Les syndromes préleucémiques se rencontrent le plus souvent chez l'adulte de 50 ans et plus, avec une légère prédominance pour le sexe masculin. Les cas décrits chez l'enfant demeurent très rares<sup>5</sup>, en conformité avec la faible incidence de LANL à cet âge. Il faut toutefois signaler la fréquence de plus en plus grande de ce genre de syndrome chez les adultes jeunes qui ont été traités pour cancer au moyen de radiothérapie ou de chimiothérapie, plus particulièrement à l'aide d'agents alkylants.

Les manifestations cliniques sont en général peu spécifiques et reflè-

tent surtout l'existence d'un déficit numérique ou fonctionnel du produit de l'une ou l'autre des trois lignées médullaires normales. En plus de manifester une atteinte très variable de leur état général, les malades sont donc aptes à se présenter chez leur médecin pour des symptômes attribuables à une anémie, une infection, une hémorragie ou encore à une combinaison quelconque de ces phénomènes. L'observation d'une splénomégalie est plutôt rare (<20%). Il est intéressant de signaler l'existence, dans certains cas, de manifestations attribuables à une dysfonction immunitaire<sup>6</sup>. Nous avons récemment observé les cas d'un homme de 90 ans et de son fils de 65 ans, tous deux atteints d'anémie réfractaire avec myéloblastose partielle, qui ont présenté des manifestations de vascularite cutanée histologique suggérant l'existence d'une angéite nécrosante.

Un aperçu assez juste de l'évolution naturelle du syndrome préleucémique provenant de l'analyse d'une série récente<sup>3</sup> suggère qu'une transformation en leucémie aiguë non-lymphoblastique survient en moins de 12 mois du diagnostic initial chez 50% des malades, et en moins de 2 ans pour 75% d'entre eux. Par ailleurs, on estime à quelque 43 mois l'intervalle moyen entre les premières manifestations de la maladie et le décès par suite des complications leucémiques. Il faut cependant retenir que les écarts de part et d'autre de ces valeurs moyennes sont parfois très larges et que plusieurs malades décèdent de complications infectieuses ou hémorragiques de leur maladie sans jamais avoir développé de véritable transformation leucémique.

**Manifestations hématologiques**

L'absence relative d'indices cliniques distinctifs dans les états préleucémiques est fort bien compensée par l'existence d'une panoplie caractéristique d'altérations du sang périphérique et de la moelle osseuse<sup>3,7</sup>.

En périphérie, la cytopénie, dans toutes ses combinaisons possibles, en demeure le mode de présentation le plus fréquent. S'il y a atteinte simultanée des trois lignées dans 44% des cas, l'anémie à elle seule demeure l'élément le plus constant (85% des cas). La plupart du temps, les hématies prennent une forme macro-ovale avec une poikilocytose variable semblable à celle qu'on observe dans les

carences de vitamine B12 ou d'acide folique. Dans les formes sidéroblastiques, on trouve plutôt une image dimorphe où vient s'ajouter une population d'hématies hypochromes. D'où l'importance d'un examen attentif du frottis sanguin car les valeurs moyennes seules (VGM, TGMH, CGMH) peuvent s'avérer trompeuses. L'index réticulocytaire est presque toujours inapproprié pour le degré d'anémie observé et la présence d'érythroblastes circulants peut être documentée dans plus de la moitié des cas, pour autant qu'on se donne la peine de les rechercher attentivement.

Une leucopénie inférieure à 400/ $\mu$ l, seule ou associée, se retrouve chez plus de 50% des malades. Dans trois cas sur quatre, un examen minutieux du frottis permettra d'identifier quelques rares éléments granulocytaires ou monocytaires immatures. On insiste cependant sur l'absence notoire de bâtonnets d'Auer chez ces malades. L'hypersegmentation nucléaire des neutrophiles est aussi un phénomène très rare, ce qui constitue un indice important dans la distinction qu'il faut établir au départ d'avec les cytopénies résultant d'une carence vitaminique. À l'inverse, la présence d'une hypogranulation du noyau de type pseudo-Pelger-Huet, associée ou non à une hypogranulation cytoplasmique, plaide fortement en faveur d'un état préleucémique. Enfin, la présence d'une monocytose supérieure à 1000/ $\mu$ l, avec ou sans signe d'immaturité, doit toujours être considérée comme suspecte.

La thrombopénie est rarement un phénomène isolé. Elle s'associe la plupart du temps à une ou deux autres cytopénies et peut être retrouvée globalement chez près de 70% des malades. Sur le frottis, on peut observer une anisocytose plaquettaire dans trois cas sur quatre et, plus rarement, la présence de micro-mégacaryocytes circulants.

La moelle osseuse, examinée après aspiration et biopsie, montre toujours, elle aussi, un certain nombre d'anomalies dont l'interprétation doit être faite à la lumière des autres éléments du syndrome. Dans 95% des cas ou plus, la cellularité médullaire est normale ou augmentée ce qui, en présence d'une cytopénie périphérique, constitue déjà un indice assez révélateur. Il existe souvent une hyperplasie modérée de la lignée érythroblastique associée à la présence de changements mégalo-blastoïdes, sans qu'on puisse pour autant démontrer une carence de vitamine B12

ou d'acide folique. La coloration au Bleu de Prusse montre presque toujours des réserves de fer augmentées et, dans certains cas, la présence de sidéroblastes en couronne typiques (type III).

La lignée granulocytaire est souvent le siège d'un discret retard de maturation nucléaire associé à une tendance monocytoïde dans plusieurs cellules. À la limite, il peut exister un véritable blocage de maturation, donnant lieu à l'accumulation d'une proportion anormalement grande d'éléments immatures et justifiant, selon Dreyfus<sup>8</sup>, l'appellation d'anémie réfractaire avec myéloblastose partielle. Il faut toutefois signaler la différence qui existe entre les critères de reconnaissance morphologique du myéloblaste américain qui, par définition, ne doit contenir aucun granule et ceux du myéloblaste européen qui peut, lui, contenir quelques grains azurophiles dans son cytoplasme, de sorte que la définition de cette entité particulière n'est pas toujours également acceptée, dépendant du côté de l'Atlantique où l'on se trouve. Récemment, un compromis honorable a été proposé par Bennett et coll.<sup>4</sup>, à l'effet que la présence d'une proportion variant entre 5% et 20% de myéloblastes d'un type et de l'autre pouvait justifier l'appellation proposée par Dreyfus, mais qu'au-delà de 20%, ou s'il y a des bâtonnets d'Auer, on devrait considérer que la maladie a déjà franchi les limites du territoire franchement leucémique.

Bien qu'en nombre le plus souvent normal, les mégacaryocytes, chez plusieurs malades, peuvent être le siège d'anomalies morphologiques qui méritent d'être recherchées avec une attention particulière<sup>4</sup>. Il peut s'agir de micro-mégacaryocytes ou, d'autre part, de cellules de taille normale ou augmentée, mais dont le noyau est constitué d'un seul lobe ou, au contraire, fragmenté en plusieurs petites masses donnant à la cellule un aspect multinucléé.

### Étude des chromosomes

Il est maintenant démontré qu'on retrouve des anomalies chromosomiques dans environ 50% des cas de LANL. Ces anomalies sont très variées mais certaines spécificités semblent se dessiner. Ainsi, on note une corrélation entre t(8;21) et la leucémie de type M2 (FAB), de même qu'une fréquence significative de t(15;17) dans la leucémie promyélocytaire, le type M3. Enfin, plusieurs auteurs cités par Hossfeld

et coll.<sup>9</sup> accordent à la cytogénétique une valeur pronostique dans les LANL, la survie médiane des malades sans anomalie chromosomique étant de 2 à 3 fois supérieure à celle des malades dont certaines ou toutes les métaphases étudiées sont anormales.

L'étude de plus en plus systématique et approfondie des chromosomes dans les états préleucémiques a permis d'identifier dans 40 à 50% des cas<sup>1,10</sup>, des anomalies dont plusieurs sont les mêmes que dans les LANL (tableau II). Cependant, il est à noter que les anomalies (8;21) et t(15;17) ne se retrouvent pas dans les états préleucémiques. Il s'agit des seules anomalies "spécifiques" à certaines LANL (les types M2 et M3), précisément celles qui sont très rarement précédées d'une phase préleucémique. Quant au chromosome Philadelphie (22q-), sa présence n'a été rapportée que très rarement et nous avons eu l'occasion de l'observer chez un malade récemment. Comme pour les LANL, il existe une corrélation entre les anomalies cytogénétiques et la durée des états préleucémiques. L'étude de 80 malades faite par Nowell<sup>10</sup> a démontré que 81% des malades préleucémiques ayant des anomalies chromosomiques ont évolué vers une LANL, comparativement à 37% de ceux dont les chromosomes étaient normaux. D'autres auteurs ont rapporté des résultats analogues<sup>11</sup>. De plus, la survie médiane globale des préleucémies à chromosomes anormaux est de 18 mois alors que celle des ma-

Il semble de plus en plus démontré qu'il existe dans les états préleucémiques un clone aberrant prolifératif. La seule présence d'anomalies chromosomiques ne permet pas d'établir un diagnostic de préleucémie, mais la similarité de certaines anomalies avec celles des LANL permet d'identifier les malades à risque élevé d'évolution leucémique franche.

### Culture de moelle

L'application des techniques de culture cellulaire en milieu semi-solide à l'étude des cellules médullaires leucémiques a permis de constater que le comportement de ces cellules "in vitro" est fort différent du mode de croissance des cellules-souches granulocytaires normales. Dans le système couramment utilisé (suspension cellulaire en milieu 1640 additionné de sérum de veau, de milieu conditionné (CSF) et d'agar ou de méthylcellulose), le comportement des cellules-souches s'évalue par leur capacité de former des colonies et des "clusters" après un séjour de 10 à 2 jours dans une étuve à température humide de 37°C en présence de 5% de CO<sub>2</sub>. Partant des travaux de Senn et coll.<sup>12</sup>, plusieurs auteurs ont confirmé l'incapacité totale ou partielle des cellules leucémiques à former des colonies et parfois même des "clusters in vitro". Moore<sup>13,14</sup> et plusieurs auteurs à sa suite ont étudié les corrélations entre l'évolution clinique et le comportement des cellules leucémiques "in vitro". Ils ont constaté que les défaillances cellulaires en culture pouvaient précéder, de plusieurs mois parfois, les signes cliniques d'évolution de la maladie.

L'utilité diagnostique et pronostique de la culture des cellules médullaires dans les états préleucémiques a été explorée d'abord par Greenberg et coll.<sup>15</sup> puis par plusieurs équipes. Tous les auteurs ont noté "in vitro" des anomalies qualitatives et quantitatives importantes des cellules-souches granulocytaires dans la majorité des cas étudiés. En appliquant aux états préleucémiques la classification établie pour les leucémies aiguës non-lymphoblastiques et les leucémies oligoblastiques selon le type de croissance "in vitro", Verma et coll.<sup>16</sup> ont pu retrouver des analogies significatives. On reconnaît trois types principaux de croissance des cellules médullaires en milieu semi-solide : 1) un aspect normal ou non leucémique, où il nombre de colonies et de "clusters" est normal, de colonies et de

Tableau II

Fréquence comparée des principales anomalies chromosomiques

Anomalies	LANL	États préleucémiques
+ 8	16%	12,1%
- 7	14%	13,6%
+ 8, autres	—	4,8%
- 7,7q-, autres	—	5,6%
t(8;21)	8%	—
t(15;17)	4%	—
22q- (Ph')	4%	—
diverses (incluant -5, 5q-, 20q-)	52%	34,8%

D'après Pierre<sup>2</sup> et 2<sup>nd</sup> IWCL<sup>11</sup>.

lades sans anomalie s'étendu à 30 mois et plus. On note enfin que la progression d'un état préleucémique vers une leucémie aiguë s'accompagne en général d'une évolution sur le plan cytogénétique, i.e. de l'addition de nouvelles anomalies chromosomiques.

"clusters" est normal, diminué ou augmenté, mais où la rapport "clusters"/colonies demeure normal de même que la différenciation cellulaire au sein des colonies ; 2) un aspect intermédiaire, où le nombre des colonies est diminué, avec un nombre normal ou augmenté de "clusters" et la persistance d'une certaine différenciation cellulaire dans les colonies. L'augmentation du rapport "clusters"/colonies et l'aspect parfois et l'aspect parfois mal différencié des cellules rapproche ce mode de croissance du type leucémique ; 3) un aspect qui se retrouve habituellement dans les LANL, où les colonies sont très rares ou absentes mais où le nombre des "clusters" est normal ou augmenté, avec un rapport "clusters"/colonies nettement élevé. Les quelques colonies et les "clusters" sont blastiques, sans différenciation cellulaire. L'absence totale de colonies et de "clusters", fréquente dans les LANL évolutives ne se rencontre généralement pas dans les états préleucémiques.

Le taux de transformation des états préleucémiques en LANL varie de 20 à 60% selon les auteurs. Cependant, tous ont noté que la grande majorité des évolutions leucémiques surviennent chez les malades où il existe d'emblée un comportement anormal des cellules-souches granulocytaires "in vitro". Presque tous les cas dont l'aspect médullaire en culture est de type leucémique, et un grand nombre de ceux dont la croissance cellulaire est de type intermédiaire évoluent vers une LANL en moins de 16 mois et le plus souvent en moins de 6 mois. Quant aux états préleucémiques dont le comportement médullaire "in vitro" est de type non leucémique, leur progression vers une LANL est plus rare et plus tardive. De plus, certains auteurs<sup>15,16</sup> ont démontré, dans les cas qui ont pu être suivis par des cultures séquentielles, une modification du comportement des cellules-souches granulocytaires, qui prend le type leucémique plusieurs semaines et parfois plusieurs mois avant l'apparition des signes cliniques et hématologiques de leucémie aiguë. La culture de moelle dans les états préleucémiques a une valeur pronostique non seulement quant au risque et à la rapidité de l'acutisation mais aussi quant à la survie des malades. En effet, les états préleucémiques où le comportement cellulaire "in vitro" est normal sur le plan qualitatif et quantitatif ont une évolution globale moyenne de 2 à 3 fois plus longue que ceux dont la culture médullaire est de type leucémique.

Tout comme l'étude cytogénétique, la culture des cellules-souches granulocytaires dans les états préleucémiques oriente, sans permettre encore de conclusion ferme, vers l'existence d'un clone anormal dont l'expression n'est pas toujours possible ou évidente. L'investigation séquentielle de certains cas sur ce plan suggère de plus en plus que les états préleucémiques représentent le stade précoce de l'évolution d'un clone leucémique.

### Traitement

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement capable de modifier de façon efficace et prévisible le pronostic à long terme des syndromes préleucémiques.

Dans les cas d'anémie grave ou d'infection, le recours aux transfusions périodiques ou à une antibiothérapie appropriée demeure encore la mesure de soutien la plus immédiatement applicable lorsque l'état clinique le justifie.

Chez de rares malades, l'emploi de corticostéroïdes, d'androgènes ou de pyridoxine peut permettre d'obtenir une amélioration de la qualité de vie, mais pour des périodes de temps souvent assez courtes<sup>3</sup>. Dans ces cas, il semble important, avant de prendre une décision, de pouvoir bien mesurer à l'avance les risques relatifs associés à une hormonothérapie. Bagby et coll.<sup>17</sup> ont rapporté que la culture des cellules-souches médullaires en présence d'hydrocortisone "in vitro" permettait d'identifier à l'avance les rares individus (10%) susceptibles de manifester une réponse favorable à l'administration de corticostéroïdes "in vivo". Lorsqu'elle est possible, une telle approche nous paraît hautement recommandable.

L'emploi d'une chimiothérapie lourde, du type de celle qu'on utilise dans les cas de LANL, a été tentée par divers auteurs, soit à titre expérimental, soit lorsque aucun autre recours ne pouvait être envisagé chez des malades dont la vie était devenue en danger. Les résultats rapportés sont en général décevants, la plupart des malades ainsi traités étant décédés de complications du traitement ou après une très courte rémission. Chez quelques malades, on a tenté récemment la greffe de moelle allogénique, mais il s'agit là d'une approche encore expérimentale entachée de risques importants.

Mentionnons enfin la possibilité d'une approche originale, suggérée

il y a quelques années par Sachs<sup>18</sup>, qui consisterait à induire une maturation des cellules préleucémiques au moyen d'agents utilisés jusqu'ici "in vitro". L'application de ce concept "in vivo" a donné des résultats surprenants chez quelques malades traités par des minidoses d'Ara-C (10 mg/m<sup>2</sup> matin et soir) pendant 15 à 21 jours<sup>19</sup>. Il faut encore établir au moyen d'essais thérapeutiques de plus grande envergure si ces premiers résultats, fort encourageants, pourront être confirmés.

### Conclusion

Les syndromes préleucémiques constituent un groupe hétérogène d'atteintes médullaires dont les manifestations cliniques et hématologiques sont très variées. Cependant, grâce en particulier à l'étude fonctionnelle et chromosomique des cellules-souches médullaires faite dans divers états préleucémiques, en parallèle avec celle des leucémies aiguës non-lymphoblastiques, une lumière commence à se faire dans cette zone grise sur le plan nosologique et thérapeutique. La concordance de plus en plus fréquente entre les anomalies chromosomiques et le comportement des cellules "in vitro", de même que la progression parallèle de ces anomalies au cours de l'évolution des préleucémies d'une part, et la ressemblance ou parfois la similitude entre ces aberrations et celles qui caractérisent les LANL d'autre part, conduisent au regroupement des états préleucémiques malgré leur diversité apparente. L'existence d'un clone leucémique, issu d'une cellule-souche altérée, semble le point de départ des syndromes préleucémiques, qui représenteraient le stade précoce d'évolution de ce clone. Toutefois, malgré ce début de clarification nosologique et pronostique, aucune conclusion ferme n'est encore possible et les études en cours doivent être poursuivies et étendues.

Sur le plan thérapeutique, l'arsenal est assez dépourvu. Une voie semble s'ouvrir avec l'utilisation des faibles doses d'Ara-C, résultant elle aussi des études faites "in vitro". Là encore des travaux plus poussés sont nécessaires. Il est certain qu'une meilleure connaissance de l'entité préleucémique, ainsi que des moyens de diagnostic précoce et des critères bien définis de risque et de pronostic, permettront de passer de l'aventure thérapeutique à une approche plus efficace parce qu'elle sera plus rationnelle.

## Summary

The progressive in vivo growth of a malignant clone derived from the marrow hematopoietic stem cell is sometimes accompanied by a variety of clinical and hematological manifestations referred to as the preleukemic syndrome. In recent years, the increased availability of new techniques in the fields of cell culture and cytogenetics has led to the earlier recognition and better follow-up of such abnormal clones in individual patients. The treatment of preleukemia represents a considerable challenge owing to the numerous dangers associated with the use of conventional chemotherapy. A new strategy aimed at inducing maturation of these abnormal cells has been recently proposed and the results obtained in a small group of patients are quite promising.

## Bibliographie

1. Block M., Jacobson L.O. et Bethard W.F. : Preleukemic acute human leukemia. *JAMA* 1953 ; 152 : 1018-1028.
2. Pierre R.V. : Preleukemia. Third Annual Memphis Hematology Seminar on Lymphomas and Leukemias. St-Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tenn., USA, 23-25 septembre, 1982.
3. Linman J.W. et Bagby G.C. : The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Cancer*, 1978 ; 42 : 854-864.
4. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flannery G., Galton D.A.G., Gralnick H.R. et Sultan C. : The French-American-British (FAB) Co-operative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Brit. J. Haematol.*, 1982 ; 51 : 189-199.
5. Kleihauer E. : The preleukemic syndromes (hematopoietic dysplasia) in childhood. *Eur. J. Pediatr.*, 1980 ; 133 : 5-10.
6. Dreyfus B., Vernant J.-P., Wechsler J. et coll. : Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes et vascularite cutanée. *Nouv. Rev. Franc. Hématol.*, 1981 ; 23 : 115-121.
7. Linman J.W. et Bagby G.C. : The preleukemic syndrome : clinical and laboratory features, natural course and management. *Blood Cells*, 1976 ; 2 : 11-31.
8. Dreyfus B. : Preleukemic States. II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia). *Blood Cells*, 1976 ; 2 : 33-35.
9. Hossfeld D.K. et coll. : Beziehungen zwischen Chromosomenbefund und Prognose bei akuter nicht-lymphoblastischen Leukämie. *Blut*, 1979 ; 38 : 377-382.
10. Nowell P.C. : Cytogenetics of preleukemia. *Canc. Gen. Cytogen.*, 1982 ; 5 : 265-278.
11. Second International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Chromosomes in Preleukemia. *Canc. Gen. Cytogen.*, 1980 ; 2 : 108-113.
12. Senn J.S. et coll. : Comparison of colony forming ability of normal and leukaemic human marrow in cell culture. *Lancet*, 1967 ; 2 : 597-598.
13. Moore M.A.S. et coll. : Agar culture studies in 127 cases of untreated acute leukemia. The prognostic value of reclassification of leukemia according to in vitro growth characteristics. *Blood*, 1974 ; 44 : 1-18.
14. Moore M.A.S. : Prediction of relapse and remission in AML by marrow culture criteria. *Blood Cells*, 1976 ; 2 : 109-124.
15. Greenberg P. et coll. : Granulopoiesis in acute myeloid leukemia and preleukemia. *New Engl. J. Med.*, 1971 ; 284 : 1225-1232.

## REVUE DE LIVRE

# Anémie : notions fondamentales

Bernard Longpré

Les Éditions de l'Université de Sherbrooke, Les Presses de l'Université de Montréal, Masson 1983.

Bernard Longpré a fêté il y a déjà quelques temps ses noces d'or avec la vie, il nous livre maintenant son oeuvre maîtresse, *Anémie : notions fondamentales*.

Ce manuel bénéficie d'une double expérience : celle d'un clinicien aguerrri par plus de vingt-cinq années de service, celle d'un pédagogue qui a pris dix ans pour polir son cours. Bernard Longpré a choisi ses collaborateurs de façon à intégrer les données cliniques et fondamentales. L'oeuvre a été soigneusement préparée pour les étudiants du premier cycle ; la mise en page est fonctionnelle, les thèmes importants sont soulignés, le texte est d'autant plus accessible que l'auteur fournit un glossaire.

Malgré quelques coquilles, ce manuel est une réussite incontestable qui devrait servir non seulement les étudiants mais aussi tous ceux qui ont besoin de s'y retrouver face à une anémie.

La parution de ce volume en coédition franco-québécoise témoigne éloquemment, soulignons-le, d'une certaine maturité de la médecine québécoise.

Marcel Rochon, M.D.

16. Verma D.S. et coll. : In vitro agar culture patterns in preleukemia and their clinical significance. *Leuk. Res.*, 1979 ; 3 : 41-49.
17. Bagby G.C., Gabourel J.D. et Linman J.W. : Glucocorticoid therapy in the preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *Ann. Int. Med.*, 1980 ; 92 : 55-58.
18. Sachs L. : The differentiation of myeloid leukaemic cells : new possibilities for therapy. *Brit. J. Haematol.*, 1978 ; (annotation) 40 : 509-517.
19. Housset M., Daniel M.T. et Degos L. : Small doses of ARA-C in the treatment of acute myeloid leukemia : differentiation of myeloid leukemic cells. *Brit. J. Haematol.*, 1982 ; 51 : 125-129.

## ACTIFED\* Comprimés/Sirop

Chlorhydrate de triprolidine-chlorhydrate de pseudoéphédrine

Antihistaminique-décongestionnant.

**Indications:** Pour la prophylaxie et le traitement des symptômes associés au rhume banal, à la sinusite aiguë et subaiguë, à la salpingite aiguë de la trompe d'Eustache, à l'otite moyenne séreuse accompagnée de congestion de la trompe d'Eustache, à l'otite moyenne des aviateurs, au croup et autres affections analogues des voies respiratoires inférieures, dans les affections allergiques où les antihistaminiques se sont montrés utiles, y compris le rhume des foins, la pollinose, la rhinite allergique et vasomotrice, l'asthme allergique.

**Mise en garde:** À utiliser avec prudence chez les hypertendus et les patients recevant des inhibiteurs de la MAO. Mettre en garde les patients contre la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines dangereuses jusqu'à ce que leur réponse au médicament ait été déterminée. Comme les effets dépressifs des antihistaminiques s'ajoutent à ceux des autres médicaments affectant le système nerveux central, il faut déconseiller aux malades d'absorber de l'alcool ou de prendre des hypnotiques, des sédatifs, des psycholeptiques ou autres médicaments déprimant le SNC au cours de la thérapie antihistaminique. Une thérapie antihistaminique prolongée peut, dans de rares cas, provoquer des dyscrasies sanguines.

**Effets secondaires:** Il n'y en a pas de sérieux. Certains patients peuvent ressentir une légère excitation ou une légère somnolence.

**Surdosage:** Symptômes: Insomnie, tremblements, tachycardie.

Traitement: (1) Pour l'effet antihistaminique: si la dépression respiratoire est grave, recourir à l'intubation et à la respiration artificielle de préférence aux analeptiques. Les convulsions doivent être traitées avec des éponges imbibées d'alcool ou de la paralaldéhyde. (2) Pour l'effet de la pseudoéphédrine: les barbituriques combattent les effets secondaires dus à l'action centrale. Employer la méthamphétamine pour maintenir la pression artérielle.

**Posologie:** Les doses indiquées ci-dessous peuvent être données 3 fois par jour. Enfants de plus de 6 ans et adultes: 10 mL (2 c. à thé) de sirop ou 1 comprimé. Enfants de 1 an à 6 ans: 1/2 comprimé. Enfants de 4 mois à 6 ans: 5 mL (1 c. à thé) de sirop. Nourrissons jusqu'à 4 mois: 2,5 mL (1/2 c. à thé) de sirop.

**Présentation:** Comprimés: Chaque comprimé blanc, biconvexe, de 7,4 mm de diamètre, portant le code ACTIFED M2A du même côté que la rainure diagonale contient 2,5 mg de chlorhydrate de triprolidine et 60 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Boîtes de 12 et 24 et flacons de 100 et 500.

Sirop: Chaque cuillerée à thé (5 mL) de sirop clair, jaune citron contient: 1,25 mg de chlorhydrate de triprolidine et 30 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine. Flacons de 100 mL et de 250 mL.

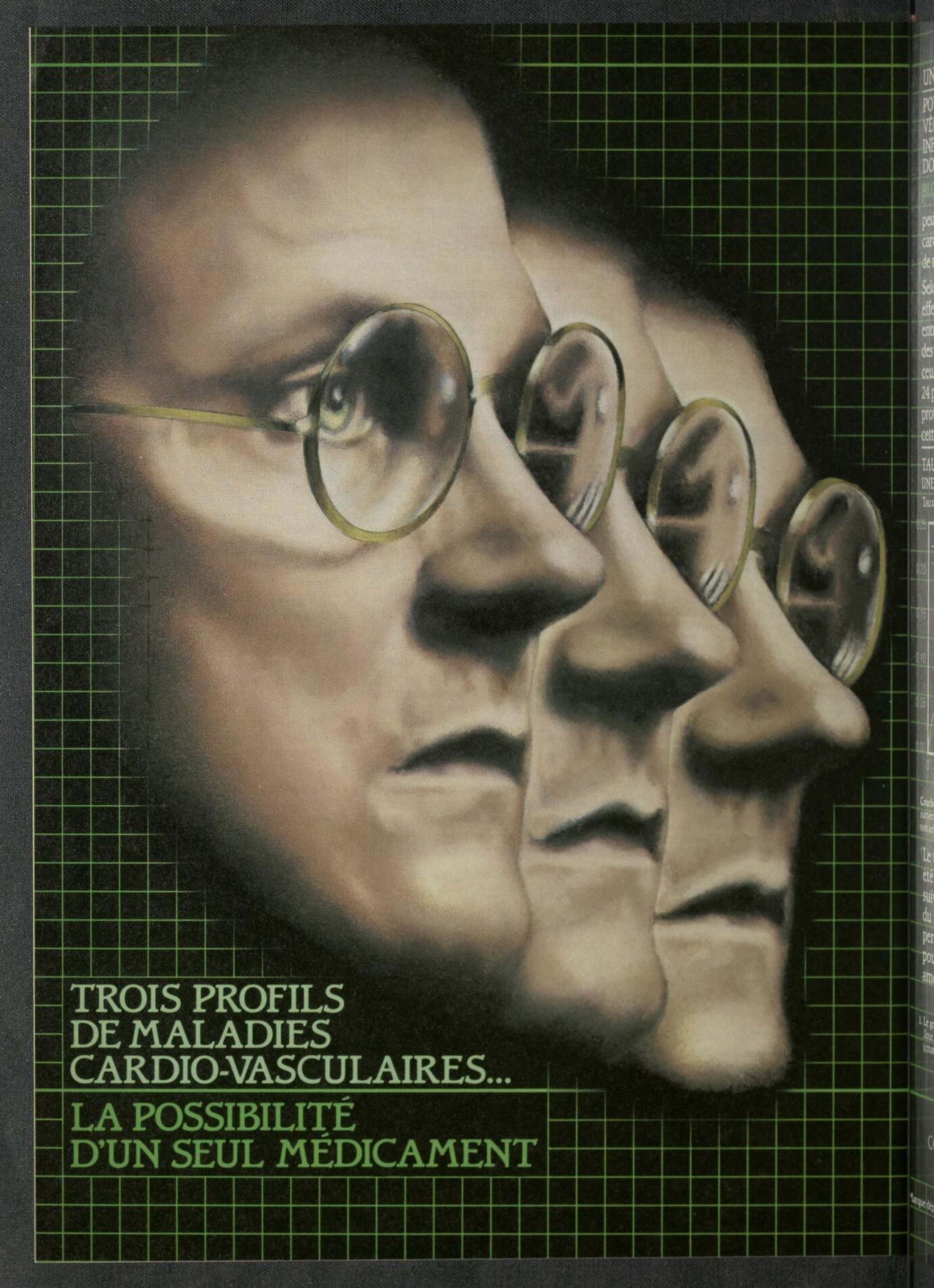
Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.



\*Nom déposé W-1056



DIVISION MÉDICALE WELLCOME  
BURROUGHS WELLCOME INC.  
KIRKLAND, QUÉ.

The image features three overlapping profiles of men's faces, all wearing round glasses, set against a dark background with a light green grid pattern. The profiles are layered from left to right, with the most prominent one in the foreground. The text is positioned in the lower-left corner of the image.

**TROIS PROFILS  
DE MALADIES  
CARDIO-VASCULAIRES...**

**LA POSSIBILITÉ  
D'UN SEUL MÉDICAMENT**

UN  
PO  
VE  
NE  
NE  
DO

PLU

p  
car  
de

Sel  
effe

enti  
des

ceu  
24 p

pro  
cett

TAL  
UNE

Taux

0.25

0.20

0.15

0.10

0.05

0

Courb  
surve  
900 an

Le

été  
sui

du  
per

po  
am

1. Le g  
pour  
(citat

C

C

\*Marque dep

**UNE NOUVELLE INDICATION  
POUR LES PATIENTS QUI ONT SUR-  
VÉCU À LA PHASE AIGUË D'UN  
INFARCTUS DU MYOCARDE ET  
DONT L'ÉTAT S'EST STABILISÉ.**

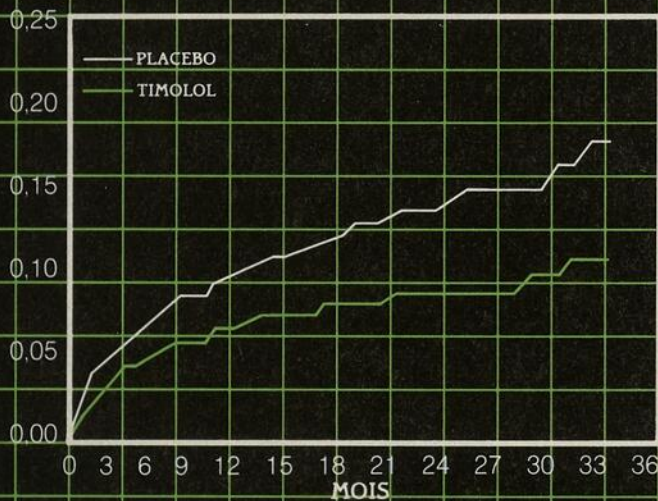
**BLOCADREN**

peut réduire la mortalité d'origine cardio-vasculaire ainsi que les risques de récidives d'infarctus†

Selon l'étude de marque sur le timolol effectuée en Norvège: "L'écart croissant entre les taux cumulés de la mortalité des malades traités par le placebo et ceux traités par le timolol pendant les 24 premiers mois indique que cet effet protecteur persiste tout au long de cette période."<sup>1</sup>

**TAUX DE MORTALITÉ GLOBALE -  
UNE RÉDUCTION DE 39,4%**

Taux cumulé de mortalité



Courbe du taux cumulé de mortalité totale. Ces décès sont survenus pendant le traitement ou dans les 28 jours suivant son arrêt<sup>1</sup>

†Le traitement avec **BLOCADREN** a été amorcé entre la 1<sup>re</sup> et la 4<sup>e</sup> semaine suivant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Aucune donnée ne permet d'avancer que le traitement pourrait être bénéfique s'il était amorcé plus tard.

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

**DANS LES CAS  
D'ANGINE DE  
POITRINE  
ATTRIBUABLE À  
UNE CARDIOPATHIE  
ISCHÉMIQUE**

**BLOCADREN**

réduit la fréquence et la gravité des crises angineuses.

Dans une étude à double insu, 78% des patients traités au timolol ont bénéficié d'une réduction d'au moins la moitié de la fréquence de leurs crises d'angine, comparativement à ceux traités au placebo.<sup>2</sup>

**DANS LES CAS  
D'HYPERTENSION  
LÉGÈRE OU  
MODÉRÉE**

**BLOCADREN**

ramène la tension artérielle élevée à la normale dans bien des cas.

Le timolol s'est révélé efficace pour ramener à la normale une hypertension légère pendant un traitement à court terme et pour exercer le même effet sur une longue période.<sup>3</sup>

2. Aronow, W.S. et coll., "The effects of timolol vs placebo on angina pectoris", *Circulation*, 61, janvier 1980, pp. 66-69.

3. Harris, F.J. et coll., "Short- and long-term therapy of mild essential hypertension with timolol", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30(6), décembre 1981, pp. 766-772.

FAITES  
CONFIANCE À

**BLOCADREN**\*  
(MALÉATE DE TIMOLOL)

UN PRODUIT QUI  
A FAIT SES PREUVES...  
C'EST ÇA QUI COMPTE

# BLOCADREN\*

(maléate de timolol)

ANTIHYPERTENSEUR  
ET ANTIANGINEUX

## ACTION

BLOCADREN\* est un agent inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques.

On n'a pas encore établi le mécanisme d'action de l'effet anti-hypertensif des inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques. Parmi les facteurs qui pourraient y contribuer, on trouve:

- 1) la capacité d'agir comme antagoniste compétitif sur la tachycardie provoquée par les catécholamines au niveau des récepteurs bêta du cœur, ce qui réduit le débit cardiaque;
- 2) l'inhibition de la libération de la rénine par les reins;
- 3) l'inhibition des centres vasomoteurs.

Le mécanisme exact par lequel le maléate de timolol produit son effet antiangineux demeure incertain. Toutefois, il peut réduire les besoins du cœur en oxygène en inhibant les effets stimulants des catécholamines sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle systolique, la vitesse et la force de contraction du myocarde. Cependant, les besoins en oxygène peuvent augmenter en fonction de certains effets tels que l'allongement des fibres du ventricule gauche, l'élévation de la tension artérielle télédiastolique et la prolongation de la période sphymique de la systole. L'effet physiologique net lorsqu'il aide l'angineux se constate à un retard dans l'apparition de la douleur et à une réduction de la fréquence et de la gravité des crises angineuses pendant un stress ou un effort. Ainsi, BLOCADREN\* peut augmenter la capacité de travail et d'effort chez ces malades. Au cours d'une étude multicentrique, l'état des deux tiers des malades traités au maléate de timolol a montré une certaine amélioration.

BLOCADREN\* s'est révélé efficace à titre prophylactique pour prévenir une deuxième crise chez les sujets atteints d'une cardiopathie ischémique qui ont survécu à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Le mécanisme par lequel BLOCADREN\* produit cet effet protecteur n'est pas connu.

## INDICATIONS

BLOCADREN\* est indiqué:

chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée.

Le maléate de timolol est administré habituellement en association avec d'autres médicaments, notamment avec un diurétique thiazidique. Toutefois, le maléate de timolol peut être administré seul comme traitement de base lorsque, de l'avis du médecin, il est préférable d'amorcer le traitement avec un bêta-bloquant plutôt qu'avec un diurétique. On a trouvé que l'association du maléate de timolol avec un diurétique ou avec un vasodilatateur périphérique était compatible et, en règle générale, plus efficace que BLOCADREN\* administré seul. Le peu de données qui existent sur son emploi avec d'autres antihypertenseurs n'indiquent pas qu'il puisse y avoir d'incompatibilité avec BLOCADREN\*.

BLOCADREN\* n'est pas indiqué dans le traitement des crises hypertensives.

chez les patients atteints d'angine de poitrine attribuable à une cardiopathie ischémique;

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

## CONTRE-INDICATIONS

Insuffisance cardiaque (voir MISE EN GARDE); insuffisance ventriculaire droite attribuable à une hypertension pulmonaire; cardiomégalie importante; bradycardie sinusale; bloc auriculo-ventriculaire de 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degré; choc cardiogène; rhinite allergique, bronchospasme (y compris asthme bronchique) ou affection pulmonaire grave et chronique de nature obstructive (voir PRÉCAUTIONS).

Utilisation d'anesthésiques, tels que l'éther, produisant une action dépressive sur le myocarde; hypersensibilité au maléate de timolol.

## MISE EN GARDE

**Insuffisance cardiaque:** User de prudence en administrant BLOCADREN\* à des malades ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. La stimulation sympathique est essentielle au maintien de la fonction circulatoire dans les cas d'insuffisance cardiaque et l'action inhibitrice du bêta-bloquant risque de diminuer davantage la contractilité du myocarde et de provoquer une insuffisance cardiaque.

Chez les malades n'ayant pas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, une dépression myocardique soutenue pendant un certain temps peut dans certains cas entraîner une insuffisance cardiaque. On a rarement observé ces manifestations au cours d'un traitement avec BLOCADREN\*.

Ainsi, au premier signe ou symptôme d'une insuffisance cardiaque imminente survenant au cours d'un traitement avec BLOCADREN\*, on doit procéder à la digitalisation ou donner un diurétique, ou les deux à la fois, puis surveiller de près la réaction du malade. BLOCADREN\* agit d'une manière sélective sans inhiber l'effet inotrope d'un dérivé digitalique sur le

muscle cardiaque. Toutefois, l'effet inotrope négatif du maléate de timolol peut atténuer l'effet inotrope positif d'un dérivé digitalique lorsque ces deux médicaments sont administrés de pair. Les effets dépressifs de BLOCADREN\* et d'un dérivé digitalique sur la conduction auriculo-ventriculaire sont additifs. Si l'insuffisance cardiaque persiste, il faut cesser l'administration de BLOCADREN\* (voir ci-dessous).

## Arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN\*

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

Une cardiopathie ischémique peut passer inaperçue; aussi recommande-t-on la même ligne de conduite chez les sujets susceptibles d'être atteints d'une cardiopathie ischémique asymptomatique.

On a rapporté diverses éruptions cutanées et des xéroses conjonctivales avec les bêta-bloquants y compris le maléate de timolol. Un syndrome grave (syndrome oculo-muco-cutané) comprenant des conjonctivites sèches et des éruptions cutanées psoriasiformes, ainsi que des otites et des sérites sclérosantes, s'est manifesté avec l'administration prolongée d'un seul agent inhibiteur des récepteurs bêta-adrénergiques. Ce syndrome ne s'est pas manifesté avec BLOCADREN\*. Toutefois, les médecins doivent être conscients que de telles réactions peuvent se manifester et le cas échéant, qu'il faut cesser le traitement.

L'administration de BLOCADREN\* peut provoquer une bradycardie sinusale grave causée par l'activité vagale non compensée; dans de tels cas, il faut envisager d'abord l'administration d'atropine par voie intraveineuse et, en l'absence d'amélioration, celle de l'isoprotérénol par la même voie.

Chez les malades souffrant de thyrotoxicose, le maléate de timolol peut donner une fausse impression d'amélioration en diminuant les manifestations périphériques d'hyperthyroïdie sans pour autant améliorer la fonction thyroïdienne. Il faut prendre en considération que les effets du maléate de timolol peuvent aggraver une insuffisance cardiaque.

Le maléate de timolol ne modifie pas les tests de la fonction thyroïdienne. Aussi, les sujets chez qui une thyrotoxicose peut se développer doivent-ils faire l'objet d'une attention particulière afin que la prise du médicament ne soit pas interrompue brusquement, ce qui pourrait déclencher une crise thyroïdienne.

## PRÉCAUTIONS

On doit administrer BLOCADREN\* avec circonspection aux malades prédisposés au bronchospasme d'origine non allergique (ex. bronchite chronique, emphysème) car il peut inhiber la bronchodilatation produite par une stimulation endogène et exogène des catécholamines sur les récepteurs bêta.

On doit administrer BLOCADREN\* avec prudence aux malades qui peuvent développer une hypoglycémie spontanée ou aux diabétiques (surtout ceux qui ont un diabète labile) qui reçoivent de l'insuline ou des hypoglycémifiants oraux. Les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques peuvent masquer les signes et les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie aiguë.

Lorsqu'on administre BLOCADREN\* avec d'autres antihypertenseurs, il faut en régler la posologie selon les besoins de chaque patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les malades recevant des médicaments qui produisent une déplétion en catécholamines, tels que la réserpine ou la guanéthidine, en même temps que BLOCADREN\* seront surveillés de près. L'action inhibitrice additionnelle de ce médicament sur les catécholamines peut produire une réduction importante de l'activité du système nerveux sympathique au repos.

Il faut effectuer régulièrement des examens biologiques pertinents et se montrer prudent en cas d'insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Puisque l'élimination de BLOCADREN\* se fait principalement par les reins, il peut être nécessaire de réduire la posologie en présence d'insuffisance rénale. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 20 mg de BLOCADREN\*, on a observé de l'hypotension marquée chez les malades atteints d'insuffisance rénale grave lors d'une hémodialyse.

**Malades devant subir une intervention chirurgicale urgente ou non urgente**

Le traitement des malades angineux recevant des bêta-bloquants et devant subir une intervention chirurgicale urgente ou non urgente fait l'objet d'une certaine controverse parce que d'une part, le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques gêne la réponse du cœur aux stimulations réflexes transmises par la voie bêta-adrénergique et que, d'autre part, un arrêt brusque du traitement avec BLOCADREN\* peut être suivi de graves complications (voir MISE EN GARDE). Pendant l'anesthésie, certains malades soumis aux bêta-bloquants ont fait une hypotension grave et prolongée. On a aussi rapporté une difficulté à établir et à maintenir la reprise des contractions cardiaques.

En conséquence, chez les angineux qui doivent subir une inter-

vention chirurgicale non urgente, il faut cesser graduellement l'administration de BLOCADREN\* suivant les recommandations formulées dans la rubrique Arrêt brusque du traitement (voir MISE EN GARDE). D'après les données recueillies, on a établi que tous les effets cliniques et physiologiques des bêta-bloquants cessent 48 heures après l'arrêt du traitement.

Parce que BLOCADREN\* est un antagoniste compétitif des agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, ses effets peuvent être inversés, si nécessaire, lors d'une intervention chirurgicale urgente, en administrant des doses suffisantes d'agonistes tels que l'isoprotérénol ou le lévartérol.

## Emploi durant la grossesse

On ne doit pas administrer BLOCADREN\* à des femmes enceintes, faute d'expérience clinique durant la grossesse. L'administration de tout médicament en cas de grossesse éventuelle requiert que l'on soupèse les avantages espérés du médicament en regard des risques possibles.

## Allaitement

Bien que le maléate de timolol soit excrété dans le lait de la mère, on ne sait pas s'il est également dans le lait maternel. Si l'administration de ce médicament est jugée nécessaire, la mère devrait cesser l'allaitement.

## Emploi en pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du produit chez l'enfant n'ont pas encore été établies.

## RÉACTIONS DÉFAVORABLES

**Réactions cardio-vasculaires:** Insuffisance cardiaque chez 3 ou 4% des malades (voir MISE EN GARDE); effets secondaires attribuables à une diminution du débit cardiaque, chez environ 4% des malades, comprenant syncope, vertige, faiblesse, hypotension orthostatique, réduction de l'irrigation rénale; bradycardie importante chez environ 1% des malades. Réactions moins fréquentes: allongement de l'intervalle P-R; bloc auriculo-ventriculaire de 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degré; arrêt sinusal (si une atteinte sino-auriculaire a été décelée antérieurement); extrémités froides; phénomène de Raynaud; claudication ou parésie; hypotension. **Réactions respiratoires:** Dyspnée chez environ 10% des malades; bronchospasme chez environ 1% des malades; laryngospasme, rarement. **Réactions du système nerveux central:** Fréquemment: céphalées. Moins fréquemment: faiblesse; somnolence; anxiété; vertiges; tinnitus; étourdissements; asthénie; insomnie; torpeur; dépression mentale. Rarement: rêves mémorisés. **Réactions allergiques et dermatologiques (voir MISE EN GARDE):** Occasionnellement: éruptions cutanées, y compris un cas d'éruption cutanée psoriasiforme, et prurit. Rarement: dermatite exfoliative. **Réactions gastro-intestinales:** Vomissements chez environ 4% des malades; diarrhée chez environ 5% des malades. Réactions moins fréquentes: constipation; épigastralgie; nausées. **Réactions oculaires:** Sécheresse des yeux. **Examens en laboratoire:** Élévation de l'azote uréique du sang ou de la SGPT (transaminase glutamopyruvique sérique) chez certains malades.

## SYMPTÔMES DU SURDOSAGE ET TRAITEMENT

Les symptômes les plus couramment observés sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme ou l'insuffisance cardiaque aiguë.

Dans tous les cas où il y a surdosage, il faut interrompre le traitement au maléate de timolol et surveiller de près le malade. De plus, l'on conseille de prendre les mesures thérapeutiques suivantes:

## TRAITEMENT

Faire un lavage gastrique.

### Bradycardie

Administrer de 0,25 à 2 mg de sulfate d'atropine par voie intraveineuse afin de produire un blocage vagal. Si la bradycardie persiste, administrer avec prudence du chlorhydrate d'isoprotérénol par voie intraveineuse. En dernier recours, il faut envisager l'utilisation d'un cardiostimulateur.

### Bloc cardiaque (du 2<sup>e</sup> degré ou total)

Administrer de l'isoprotérénol ou insérer un cardiostimulateur par voie intraveineuse.

### Insuffisance cardiaque aiguë

Instituer sur-le-champ le traitement habituel: dérivé digitalique, diurétiques et oxygène. Dans les cas réfractaires, on conseille l'administration intraveineuse d'aminophylline. Au besoin, on peut aussi administrer du chlorhydrate de glucagon qui, selon certains rapports, aurait son utilité.

### Hypotension

Administrer des vasopresseurs sympathomimétiques tels que le lévartérol ou l'épinéphrine. Dans les cas réfractaires, le chlorhydrate de glucagon a produit un bon effet, selon certains rapports.

### Bronchospasme

Administrer du chlorhydrate d'isoprotérénol. On peut aussi envisager la possibilité d'administrer en plus de l'aminophylline.

### Hypoglycémie

Administrer du glucose par voie intraveineuse ou du glucagon par voie intramusculaire ou les deux ensemble. Il a été démontré par une étude in vitro que du sang ou du plasma humains additionnés de timolol marqué au <sup>14</sup>C pouvaient être épurés par dialyse.

On doit se rappeler que BLOCADREN\* est un antagoniste compétitif de l'isoprotérénol et, partant, que de fortes doses d'isoprotérénol sont susceptibles de contrecarrer plusieurs des effets attribuables à l'administration de doses excessives de BLOCADREN\*. Toutefois, il ne faut pas oublier que des compli-

cations attribuables à un excès d'isoprotérénol peuvent se manifester, telles que: tachycardie, céphalée, rougeurs de la peau, arythmies, nausée, asthénie, tremblements et sudation.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### HYPERTENSION

BLOCADREN\* est habituellement administré en association avec d'autres antihypertenseurs, notamment un diurétique thiazidique. On peut toutefois l'administrer seul (voir INDICATIONS).

On doit toujours en régler la posologie selon les besoins de chaque patient et suivre les directives que voici:

Lorsqu'on administre BLOCADREN\* à des sujets qui prennent déjà d'autres antihypertenseurs, la dose initiale doit être de 5 à 10 mg, deux fois par jour. Si après une ou deux semaines, la tension n'est pas abaissée suffisamment, on peut augmenter la dose de 5 mg deux fois par jour, à intervalles de deux semaines. La dose quotidienne ne doit pas excéder 60 mg.

Lorsqu'on administre BLOCADREN\* seul, la dose initiale doit être de 10 mg, deux fois par jour et on peut augmenter la posologie, si nécessaire, suivant le régime posologique décrit plus haut.

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

### ANGINE DE POITRINE

La posologie recommandée pour BLOCADREN\* varie entre 15 mg et 45 mg par jour. La majorité des malades réagissent à une posologie quotidienne de 35 à 45 mg. La dose d'attaque devrait être de 5 mg, 2 ou 3 f.p.j. Selon la réponse du malade, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie. La première augmentation ne devrait pas dépasser 10 mg par jour, en doses fractionnées et les augmentations subséquentes doivent se limiter à 15 mg par jour en doses fractionnées. La posologie quotidienne globale maximale ne doit pas dépasser 45 mg. Il est recommandé de laisser un intervalle d'au moins 3 jours entre chaque augmentation posologique.

Après la période de réglage, le traitement d'entretien chez certains malades peut se faire au moyen de deux prises par jour.

### USAGE PROPHYLACTIQUE DE BLOCADREN\* DANS LES CAS DE CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE

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

## PRÉSENTATION

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

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

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

## MONOGRAPHIE COMPLÈTE SUR DEMANDE

2-207-F

MEMBRE

CCPP

ACIM

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

# Xanax<sup>®</sup> comprimés (alprazolam)

## Renseignements thérapeutiques

**Mode d'action:** Xanax (alprazolam) est une benzodiazépine dotée de propriétés anxiolytiques. Chez l'homme, les doses orales sont bien absorbées, et les concentrations de pointe sont atteintes 1 à 2 heures plus tard. La demi-vie d'une seule dose se situe entre 6 et 20 heures. Après des doses multiples, t.i.d., l'équilibre dynamique est atteint en 7 jours ou moins. L'urine est la principale voie d'excrétion du produit et de ses métabolites. Alprazolam se dégrade principalement par oxydation, entraînant la formation des métabolites primaires: alpha-hydroxyalprazolam et un dérivé 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 chloriazépoxide, 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 ceux de moins de 18 ans.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Musculo-squelettiques:** Spasmes musculaires, faiblesse musculaire.

**Cardio-vasculaires:** Hypotension, palpitations, tachycardie.

**Dermatologiques:** Prurit, rash.

**Génito-urinaires:** Incontinence, changement de la libido.

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

**Hépatiques:** Élévation 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 anxiété 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 anxiété très sévère peuvent nécessiter de plus fortes doses de départ. La posologie optimale est celle qui permet de soulager les symptômes anxieux excessifs, sans altérer les fonctions mentales et motrices. Dans les cas exceptionnels, elle peut être portée au maximum de 3 mg par jour, en prises fractionnées.

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

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

Monographie envoyée sur demande. CF 1756-2B

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

MARQUE DÉPOSÉE: XANAX  
824 CF 1757.2

MEMBRE  
ACIM

PAAB  
CCPP

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

# Transplantation de moelle osseuse dans les aplasies médullaires

Claude Perreault<sup>(1)</sup>, Jacques Boileau<sup>(1)</sup>, Yvette Bonny<sup>(1)</sup>, Francine Décary<sup>(2)</sup>, Jocelyn Demers<sup>(3)</sup>, Martin Gyger<sup>(1)</sup>, Yves Lapointe<sup>(4)</sup> et Michel Maheu<sup>(4)</sup>, Witold Rybka<sup>(5)</sup> et Elie Tawil<sup>(1)</sup>

## Résumé

La transplantation médullaire demeure le traitement de choix des aplasies médullaires sévères. Les malades aplasiques non transfusés sont préparés à la greffe uniquement avec du cyclophosphamide. Lorsque les patients ont été allo-immunisés on doit ajouter au cyclophosphamide des lymphocytes du donneur ou une radiothérapie toto-nodale ou pancorporelle. Les malades aplasiques qui ne possèdent pas de donneur HLA identique devraient être traités avec du sérum anti-thymocytaire ou de la méthylprednisolone. Les études en cours portent surtout sur la corrélation entre les tests *in vitro* et la réponse *in vivo* à un traitement immunosuppresseur d'une part et sur la prophylaxie de la GVH d'autre part.

adhérentes. Selon certains auteurs, les fibroblastes (dont les liens ontogéniques avec les adipocytes et les cellules réticulaires sont probablement étroits) constituent l'essentiel de ce microenvironnement<sup>1</sup>. À la suite d'une transplantation médullaire, les fibroblastes médullaires proviennent du receveur. Les travaux de Keating par contre suggèrent que chez les sujets ayant subi une greffe de moelle, le microenvironnement est constitué de cellules provenant du donneur dont certaines seraient de type endothélial<sup>2</sup>.

L'aplasie médullaire est un syndrome hétérogène quant à son étiologie et sa gravité. Nous limiterons la présente discussion au chapitre des aplasies médullaires sévères. Pour poser un diagnostic d'aplasie médullaire sévère, on doit retrouver une moelle très hypocellulaire (<25% de la normale) à la biopsie et au moins deux des paramètres suivants : granulocytes <0,5 x 10<sup>9</sup>/L, plaquettes <20 x 10<sup>9</sup>/L et anémie avec réticulocytose (corrigée en fonction de l'hématocrite) <1%. Environ 60% des patients atteints décèdent durant les six mois qui suivent le diagnostic. Après cette période, la courbe de survie s'aplatit et tend vers un plateau se situant vers 25%<sup>3</sup>.

Idéalement, le traitement d'une aplasie devrait être décidé en fonction de la pathogénie de celle-ci. L'étiologie des aplasies semble reposer sur deux grands mécanismes<sup>4</sup>.

Premièrement un déficit en cellules souches. Ce déficit doit être non seulement quantitatif mais aussi qualitatif. Un simple déficit quantitatif devrait se corriger spontanément puisque les cellules souches résiduelles devraient reconstituer la masse de cellules souches pluripotentes. Boggs a postulé

**L**a moelle osseuse produit quotidiennement 2 x 10<sup>11</sup> érythrocytes, 10<sup>11</sup> granulocytes et 1 à 2 x 10<sup>11</sup> plaquettes. Sa structure complexe est constituée de cellules hémo-poïétiques et d'éléments non hémo-poïétiques. Ces derniers sont représentés par divers types cellulaires : cellules endothéliales, ostéoblastes, ostéoclastes, fibroblastes, adipocytes, cellules "réticulaires" et leurs produits, collagène, réticuline et matrice osseuse. Les liens ontogéniques entre ces divers éléments sont mal connus et on ignore le substratum anatomique du "microenvironnement hémo-poïétique" *in vivo*. Il est pourtant certain que ce stroma médullaire joue un rôle primordial dans l'hémo-poïèse. Bien que les cellules souches circulent dans le sang périphérique et qu'elles puissent ainsi ensemençer divers organes, ce n'est que dans la moelle osseuse qu'elles prolifèrent. Ainsi, après une transplantation médullaire, on ne retrouve pas d'hémo-poïèse extra-osseuse. *In vitro*, le microenvironnement nécessaire à la culture prolongée de cellules médullaires est constitué de cellules stromales

- 1) Hôpital Maisonneuve-Rosemont
- 2) Croix-Rouge de Montréal, (service de transfusion sanguine)
- 3) Hôpital Sainte-Justine
- 4) Hôpital Notre-Dame
- 5) Groupe coopératif de transplantation médullaire du Québec.

### Tirés à part :

Docteur Claude Perreault, Unité de transplantation médullaire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boul. de l'Assomption, Montréal (Québec) H1T 2M4.

Article reçu le : 20.1.83  
Avis du comité de lecture le : 26.1.83  
Acceptation définitive le : 16.2.83

l'existence d'un déséquilibre entre le potentiel de replication et de différenciation des cellules souches résiduelles. Il apparaît logique de traiter ce type d'aplasie par transplantation médullaire.

Deuxièmement une inhibition de l'hémopoïèse par un processus auto-immun. Deux types d'observation militent en ce sens. In vivo, certaines aplasies répondent à une thérapie immunosuppressive à base de sérum anti-thymocytaire, cyclophosphamide ou stéroïdes à haute dose. De plus, certaines aplasies ne sont pas corrigées par une simple transfusion de moelle syngénique, mais se corrigent lorsque la même moelle est infusée après administration de cyclophosphamide. In vitro les lymphocytes de certains patients inhibent la croissance des cellules souches (CFU-GM, BFU-E) autologues. Si le processus auto-immun n'a pas détruit les cellules souches pluripotentes, ce type d'aplasie pourrait probablement être traité avec des immunosuppresseurs sans avoir recours à une greffe médullaire. Le parallélisme entre les résultats de culture in vitro et les résultats in vivo devra cependant être établi avant qu'une telle approche puisse être recommandée<sup>5</sup>. Pour le moment, chez les patients de moins de quarante ans, la greffe de moelle demeure le traitement de choix des aplasies médullaires sévères lorsqu'un donneur HLA génotypiquement identique est disponible.

## La transplantation médullaire

### Le phénomène de rejet :

Le phénomène de rejet s'est posé dès le départ comme un problème majeur puisque sa fréquence atteint 30-50% chez les malades aplasiques préparés à la greffe uniquement avec du cyclophosphamide<sup>6</sup>. Selon Storb et coll., deux paramètres sont associés à un taux de rejet élevé : une histoire antérieure de transfusion et une faible quantité de cellules médullaires dans le greffon. Les transfusions avant la greffe peuvent immuniser le receveur contre des antigènes mineurs d'histocompatibilité. Les antigènes cibles de cette allo-immunisation semblent être présents principalement à la surface des monocytes. Le rejet fréquent des petits greffons est conforme aux données expérimentales de van Bekkum. Plus le degré d'incompatibilité entre donneur et receveur est élevé, plus la quantité de

cellules médullaires nécessaire à "l'en-graftment" est élevée. La quantité de cellules greffées influence donc la capacité de "prise" de ce greffon face à un niveau donné d'histoincompatibilité. Selon Bortin l'utilisation d'un donneur de sexe masculin diminue le risque de rejet<sup>7</sup>. Ceci n'a pas été retrouvé chez les patients greffés à Seattle. Pour l'équipe de Baltimore, l'augmentation du taux de plaquettes 12 heures après transfusion (12hrs platelet increment) représente le paramètre le plus sûr pour évaluer le risque de rejet<sup>8</sup>. Une faible élévation de la numération plaquettaire est habituellement due à une allo-immunisation et est associée à un taux élevé de rejet. Chez les individus souffrant d'aplasie de Fanconi, le système lymphoïde, tout comme le reste de l'organisme, est très sensible aux agents alkylants si bien qu'aucun rejet n'a été rapporté chez ce type de patients<sup>9</sup>. Les rares individus possédant un jumeau identique (greffe syngénique) peuvent être greffés sans immunosuppression préalable. En cas d'échec on effectue une seconde infusion de moelle après administration de cyclophosphamide.

Connaissant les facteurs de risque précités, on doit effectuer les manoeuvres suivantes pour diminuer le taux de rejet. Premièrement, transfuser le moins possible les patients avant la greffe. Les malades aplasiques non transfusés peuvent être préparés à la greffe uniquement avec du cyclophosphamide. Dans ces conditions le risque

de rejet est inférieur à 10% et le taux de guérison atteint 80% à Seattle<sup>10</sup>. Deuxièmement, administrer un greffon contenant au moins  $3 \times 10^8$  cellules médullaires/kg. Troisièmement, chez les malades aplasiques transfusés, utiliser un protocole qui minimise le risque de rejet. Dans cette optique, on peut ajouter au cyclophosphamide des cellules mononucléées (buffy coat) du donneur<sup>6</sup> ou de la radiothérapie toto-nodale (750 rads)<sup>11</sup> ou pancorporelle (300 rads)<sup>12</sup>. L'addition de cellules mononucléées du donneur diminue le pourcentage de rejet à 14%. Cependant, elle augmente le taux de GVH aiguë et surtout chronique. L'addition d'une irradiation toto-nodale ou pancorporelle diminue le pourcentage de rejet à moins de 10% sans augmentation apparente du taux de GVH. En théorie cependant, toute irradiation comporte un risque de néoplasie secondaire à long terme. Des études préliminaires chez le chien et l'homme laissent croire que la cyclosporine A, actuellement employée pour prévenir la GVH, pourrait aussi servir à prévenir le rejet<sup>13</sup>. Pour les malades aplasiques allo-immunisés greffés à Seattle depuis 1977, le plateau de survie se situe à 70%<sup>6</sup>. Au Québec, 13 malades aplasiques ont été transplantés (tableau I). Les résultats obtenus sont très encourageants, puisque le taux de survie exprimé selon la méthode de Kaplan-Meier demeure au-dessus de 80% (figure 1).

Tableau I

#### Caractéristiques des patients greffés pour aplasie médullaire au Québec

Âge	Sexe	Étiologie	Protocole pré-greffe (1)	GVH aiguë grade (2)	Survie (jours)	Condition actuelle (3) (cause du décès)
15	M	Idiopathique	CY (4)	0	+1159	100%
12	F	Post-hépatitique	CY (4)	0	+988	100%
21	M	Idiopathique	CY + CMD	0	+654	90%
19	F	Idiopathique	CY + CMD	3	+619	100%
1	M	Congénitale	CY (4)	0	+519	100%
17	M	Idiopathique	CY + TNI	0	+476	100%
27	F	Idiopathique	CY + TNI	4	60	0% (GVH aiguë)
19	M	Idiopathique	CY + TBI	1	+338	100%
8	M	Idiopathique	CY + TBI	0	+313	100%
34	F	Idiopathique	CY + TNI	0	149	0% (entéro-colite à CMV)
29	F	Idiopathique	CY + TNI	0	+224	100%
19	F	Idiopathique	CY + TNI	0	+152	90%
16	M	Idiopathique	CY + TBI	N.E.	+18	N.E.

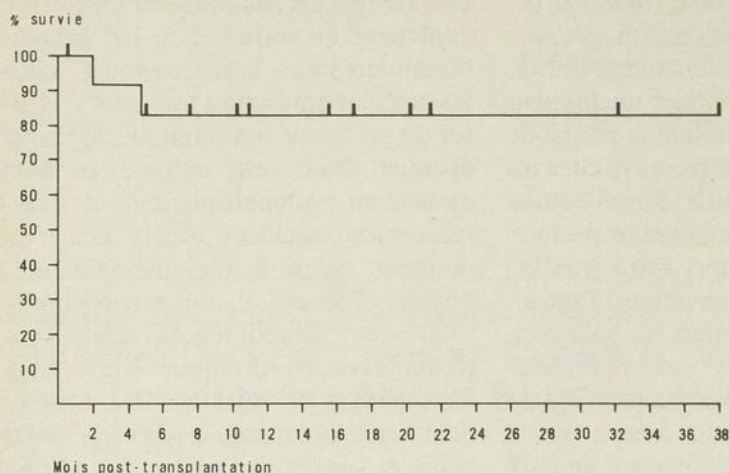
(1) CY = cyclophosphamide, CMD = cellules mononucléées du donneur  
TNI = irradiation toto-nodale 750 rads, TBI = irradiation pancorporelle 300 rads

(2) Selon Thomas E.D., N. Engl. J. Med., 292 : 895-902, 1975

(3) Selon l'échelle de Karnofsky

(4) Patients non transfusés avant la greffe

Figure 1 SURVIE<sup>®</sup> DES PATIENTS APLASIQUES GREFFÉS AU QUÉBEC



© Méthode de Kaplan-Meier

### La réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

La GVH constitue la principale cause de morbidité et de mortalité chez les malades aplasiques greffés. De façon opérationnelle elle peut être considérée comme la résultante de deux vecteurs. Un vecteur positif, la prolifération de lymphocytes allo-agressifs et, un vecteur négatif, l'apparition de cellules suppressives. La prolifération des lymphocytes allo-agressifs est fonction du nombre de cellules contenues dans le greffon et du degré d'incompatibilité entre donneur et receveur. La maturation des lymphocytes suppresseurs provenant du greffon est très importante. En leur absence, le sujet développe une GVH aiguë. L'apparition de cellules suppressives non spécifiques inhibe l'expression de la GVH aiguë mais laisse le sujet avec une GVH chronique et un déficit immunitaire. Finalement l'apparition de lymphocytes suppresseurs spécifiques rend le greffon tolérant vis-à-vis de l'hôte. Dans ces conditions, le patient ne présente pas de GVH et devient rapidement immunocompétent. Les principaux organes cibles de la GVH aiguë sont la peau, l'intestin, le foie, les bronches et le thymus. Les manifestations cliniques et biologiques de la GVH chronique sont beaucoup plus polymorphes. Elles sont semblables à celles de la connectivite mixte, du lupus érythémateux, du syndrome de Sjögren, de la sclérodermie et d'autres maladies autoimmunes. La prévention et le traitement de la GVH font actuellement l'objet de nombreuses études. L'élimination des lymphocytes du greffon par des anticorps monoclonaux, de l'hydroperoxycyclo-

phosphamide et d'autres techniques, représente l'alternative la plus prometteuse. En pratique l'âge semble l'élément pronostic le plus important, l'incidence de GVH augmentant avec celui du receveur. La valeur pronostique de l'activité NK (HSV-1) et l'importance du sexe (du donneur et du receveur) et de l'incompatibilité dans le système MNSs ne sont pas établies de façon certaine. L'étude des autres complications majeures reliées à la transplantation médullaire, infections et toxicité de la chimioradiothérapie, dépasse le cadre du présent article.

### Thérapie immuno-suppressive et androgènes

Environ 60% des patients ne possèdent pas de donneur HLA génotypiquement identique. Les greffes non HLA identiques effectuées chez les malades aplasiques donnent habituellement de très mauvais résultats car le taux de rejet et de GVH sont très élevés. La seule approche thérapeutique valable semble être l'administration d'un traitement immunosuppresseur. Le sérum anti-thymocytaire (SAT), la méthylprednisolone (MPD) et le cyclophosphamide ont été utilisés. Alors que le cyclophosphamide est toxique et donne rarement de bons résultats, le SAT et la MPD semblent donner des résultats valables. Environ 40% des patients obtiennent une rémission partielle ou complète à la suite d'un tel traitement. L'efficacité réelle du SAT et de la MPD est cependant très difficile à évaluer pour les raisons suivantes. Certaines séries contiennent des aplasies modérées et sévères. D'autres mé-

dicaments sont parfois administrés conjointement. Les rémissions obtenues sont fréquemment partielles. L'intervalle entre le diagnostic et le traitement est souvent long. Or, nous avons vu précédemment que chez les malades aplasiques ayant survécu à la période critique des six premiers mois, le taux de décès est relativement faible même sans traitement. De plus, il est difficile de comprendre comment certaines aplasies médicamenteuses (chloramphénicol, sels d'or) ont pu répondre à un traitement immunosuppresseur.

L'utilisation des traitements immunosuppresseurs apparaîtra logique lorsque nous pourrons établir un parallélisme entre des tests in vitro et la réponse in vivo. Tant que les résultats d'études randomisées ne seront pas publiés, la valeur de ce type de traitement demeurera imprécise. Bien que partiellement empirique, l'utilisation de SAT ou de MPD apparaît la seule alternative valable aux malades aplasiques qui ne peuvent recevoir de greffes<sup>14</sup>.

Alors que les androgènes semblent avoir une certaine efficacité dans des aplasies légères à modérées, leur utilisation dans les aplasies sévères ne modifie pas la courbe de survie des patients. Ils ne devraient pas être utilisés dans le traitement initial des aplasies sévères<sup>3</sup>.

### Summary

Bone marrow transplantation is the treatment of choice for severe aplastics who have an HLA identical sibling. Untransfused patients are conditioned with cyclophosphamide alone. Transfused patients must also receive donor buffy coat cells or irradiation (total lymphoid or total body) to prevent rejection. When no donor is available, severe aplastics should be treated with antithymocyte globulin or methylprednisolone. Better ways to predict in vivo response to immunosuppressive therapy are needed. GVH prophylaxis still represents the major problem in allogeneic marrow transplantation.

### Bibliographie

1. Bentley S.A. : Bone marrow connective tissue and the haemopoietic microenvironment. *Brit. J. Haemat.*, 1982 ; 50 : 1-6.
2. Keating A., Singer J.W., Killen P.D. et coll. : Donor origin of the in vitro haematopoietic microenvironment after marrow transplantation in man. *Nature*, 1982 ; 298 : 280-283.
3. Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G. et coll. : A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*, 1979 ; 53 : 504-514.

► page 432

# La thérapie adjuvante du cancer du sein : où en sommes-nous ?

Yvan Drolet<sup>(1)</sup>

## Résumé

Le cancer du sein est une maladie systémique chez plusieurs patients ayant un cancer opérable. Les études sur les animaux ont montré l'effet bénéfique de la chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante des cancers du sein de stade II a déjà fait ses preuves. Elle prolonge la survie sans récurrence et la survie totale. Les modalités du traitement et certains paramètres biologiques influencent les résultats. L'hormonothérapie adjuvante et le traitement adjuvant des stades plus précoces est encore expérimental. La toxicité de ces associations est présentée. Les améliorations prévisibles de la thérapie adjuvante sont évoquées.

**L**e cancer du sein demeure une cause importante de mortalité puisque 7,9% des femmes canadiennes présenteront durant leur vie un cancer du sein et que 3% mourront de cette maladie.

Il est maintenant accepté que l'évolution à long terme d'un cancer du sein opérable est pré-déterminée par l'existence de micro-métastases dès le moment du diagnostic. Les tentatives de diminuer la mortalité de cette maladie par le dépistage n'auront de succès que pour les malades ayant vraiment une maladie localisée. Les cancers du sein de stade I (ganglions axillaires normaux) et les stades II (ganglions axillaires envahis) ont une survie de 10 ans de 65% et 25% respectivement, ce qui laisse penser que déjà à ce moment, près de 35% des patients au stade I et 75% aux stades II ont une maladie disséminée incurable malgré toutes les méthodes de traitement loco-régionales.

Ne connaissant pas de méthode préventive, les statistiques de mortalité ne s'amélioreront qu'en traitant plus efficacement la maladie lors de son début. En effet, lors de la rechute, peu d'espoir subsiste d'obtenir une rémission complète, généralement de courte durée. Tous les malades meurent de leur maladie et leur survie mé-

diane est inférieure à deux ans même lors de rechutes loco-régionales.

L'approche classique de la chirurgie plus ou moins radicale associée ou non à la radiothérapie montre un plafonnement des courbes de survie.

## Traitement adjuvant

Au début des années 60, naissait l'espoir d'améliorer la survie par un traitement systémique offert dès l'acte chirurgical : le traitement "adjuvant" des anglo-saxons.

Le traitement adjuvant peut se définir comme étant le traitement des micro-métastases. Il peut être hormonal, chimique, immunitaire ou combiné.

Pour définir la population devant recevoir un traitement adjuvant, il est essentiel de connaître les facteurs de pronostic du cancer du sein. Le volume de la tumeur initiale et l'état des ganglions axillaires sont les plus importants. La localisation de la tumeur, l'état hormonal (pré- ou post-ménopause) n'influencent pas les courbes de survie pas plus d'ailleurs que certains facteurs de traitement telle la radiothérapie loco-régionale post-chirurgie comme l'a démontré l'étude B-04 du NSABP<sup>1</sup>.

D'autres facteurs ont une importance moins considérable : l'invasion vasculaire, la nécrose tumorale, l'état des récepteurs oestrogéniques (R.E.) et la multicentricité de la tumeur. Le groupe ayant une tumeur ne possédant pas de R.E. a une évolution plus rapide de la maladie, le grade histologique étant plus élevé et l'activité proliférative augmentée.

L'expérimentation animale avec des traitements adjuvants a montré que la résection chirurgicale seule ou la chimiothérapie seule sont insuffisantes pour guérir un animal. Cependant, si la résection chirurgicale et la chimiothé-

1) M.D., F.R.C.P.(C), directeur, service d'hémo-oncologie, Hôtel-Dieu de Québec, Québec.

### Mots clés :

- A: Adriamycine
- C: Cyclophosphamide
- C.parvum: *Corynebacterium parvum*
- F: 5-fluorouracil ou 5-FU
- M: Methotrexate
- MER: Methanol Extractable Residue
- NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Project
- P: Prednisone
- P: Melphalan
- R.E.: Récepteurs oestrogéniques
- T: Tamoxifène
- V: Vincristine

### Tirés à part :

Yvan Drolet, Hôtel-Dieu de Québec, 11, Côte du Palais, Québec (Québec) G1R 2J6.

Article reçu le : 5.1.83

Avis du comité de lecture le : 19.1.83

Acceptation définitive le : 28.1.83

rapie sont effectuées de façon séquentielle, l'une pour réduire le volume tumoral de l'organisme, l'autre pour traiter les micro-métastases, la guérison s'obtient dans plus de 50% des animaux.

Shabel a résumé l'expérimentation animale en démontrant que l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante diminue avec la progression du stade avant la chirurgie, avec l'augmentation de l'intervalle entre la chirurgie et le traitement, avec la réduction des doses des médicaments. Goldie et Coldman ont offert récemment un modèle expliquant ces observations. L'apparition rapide de résistances médicamenteuses découlerait de mutations génétiques ; résistance médicamenteuse apparaissant sans même qu'il y ait eu un contact entre le médicament et la tumeur. Les mutations génétiques augmentent avec le nombre de cellules cancéreuses et avec le temps de latence avant le traitement.

Les premières tentatives de traitement adjuvant furent de modifier le milieu hormonal dans l'espoir de voir régresser le cancer. Ce concept de thérapie endocrinienne adjuvante existe depuis près de 100 ans. La castration prophylactique lors de la chirurgie mammaire a été faite depuis 1934. Dix-sept différents traitements de plus de 5 000 malades durant une période de 36 ans n'ont pas permis d'en arriver à un consensus. Il semble probable cependant que certains sous-groupes de patients avant la ménopause et ayant des ganglions axillaires envahis, tirent avantage de la castration adjuvante, tel que démontré par W. Meakin en 1979.

### Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante a surtout été faite après une mastectomie radicale ou radicale modifiée chez les patients dont les ganglions axillaires sont envahis. Des études aléatoires des tumeurs plus localisées sont en cours, (NSABP, protocoles B 13 et B 14) et aucun résultat n'est actuellement disponible.

L'évaluation des résultats des études déjà publiées doit être faite avec prudence car ces études n'ont pas beaucoup de recul, la plupart ayant à peine 5 ans. Les conclusions définitives ne seront disponibles que lorsque ces études auront été complétées. Dans l'intervalle, les études de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations montrent déjà des résultats favorables.

Deux groupes financés par la division du traitement du cancer de

l'Institut national du cancer (U.S.A.) doivent retenir davantage l'attention, par l'importance du nombre de malades sous observation et à cause de leur méthodologie. Ces deux groupes font des études aléatoires comportant des sujets-témoins non traités : le National Surgical Adjuvant Breast Project ou NSABP et le groupe de l'Institut du cancer de Milan dirigé par G. Bonadonna.

Chacune de ces études groupe près de 350 malades et le recul dépasse 5 ans. L'étude du NSABP<sup>2</sup> compare l'emploi du Melphalan (P) au groupe-témoin. Les malades de moins de 50 ans avec 1 à 3 ganglions axillaires envahis ont un gain significatif de survie sans rechute à 7 ans : 51% P contre 35% pour le groupe-témoin ( $p = 0,01$ ), et de survie totale à 7 ans = 81% P contre 64% sous le groupe-témoin ( $p = 0,02$ ). L'étude de Bonadonna<sup>3</sup> utilisant le Cyclophosphamide associé au Methotrexate et 5-FU ou CMF pour 12 cycles montre aussi un gain significatif de survie sans rechute à 6 ans chez les patients avant la ménopause : 59,8% CMF contre 42,7% pour le groupe-témoin ( $p < 0,001$ ), et ce qui est plus important, un gain de la survie totale pour les malades avant la ménopause ( $p = 0,02$ ).

La survie sans rechute est pratiquement identique après la ménopause. Bonadonna et Valagussa<sup>4</sup> ont suggéré que l'absence d'effet apparent après la ménopause peut résulter du fait que ces patients avaient reçu une dose plus faible de chimiothérapie. L'analyse des résultats en groupant les patients selon l'importance des doses reçues montre que les malades en période post-ménopausique ont des résultats analogues à ceux en période pré-ménopausique. Il est à noter que cette conclusion découle d'une analyse à posteriori et que seulement 20 patients formaient ce sous-groupe et qu'ils ont reçu plus de 85% de la dose idéale de médicament.

Bonadonna a comparé différents traitements, soit de 6 cycles et de 12 cycles. Les résultats ne montrent pas de différence lorsque les doses ne sont pas considérées. Cependant, en tenant compte de la dose, le traitement de 12 cycles semble supérieur à celui de 6 cycles pour le groupe recevant 75% et plus de la dose idéale, sans atteindre toutefois un "p" significatif.

Le NSABP<sup>5</sup> a réalisé 5 études aléatoires depuis 1972 chez les patients ayant un envahissement des ganglions

axillaires. Près de 4 000 patientes de 73 institutions ont participé à ces études selon des critères d'éligibilité semblables pour chacune des études afin de permettre une comparaison entre des groupes soumis à différents protocoles.

Les résultats permettent d'affirmer : 1° que le cours de la maladie est modifié par le traitement adjuvant ; 2° qu'il existe des sous-groupes ayant des comportements différents ; 3° que les bornes de ces sous-groupes sont l'âge, le nombre de ganglions axillaires métastatiques et la valeur des récepteurs oestrogéniques.

L'association de Melphalan et de 5-FU (PF) augmente la survie sans rechute et la survie totale dans les sous-groupes suivants : moins de 50 ans avec 1 à 3 ganglions ou plus de 3 ganglions ; plus de 50 ans avec plus de 3 ganglions.

L'addition de Methotrexate (M) au PF n'améliore pas les résultats mais augmente la toxicité.

L'addition de Tamoxifène (T)<sup>6</sup> au PF augmente la survie sans rechute à 36 mois chez les patientes de plus de 50 ans ayant un envahissement de plus de trois ganglions : 44% contre 67% ( $p < 0,001$ ). La survie totale est aussi significativement augmentée chez ce groupe.

Les résultats sont fonction de la valeur des récepteurs oestrogéniques et des récepteurs de la progesterone. L'addition de l'hormonothérapie à la chimiothérapie peut parfois avoir un effet défavorable dans certains sous-groupes : moins de 50 ans et récepteurs hormonaux négatifs.

Il est accepté que la polychimiothérapie est supérieure à la monochimiothérapie. Le South West Oncology Group<sup>7</sup> a confirmé ce fait en faisant une étude aléatoire de 447 patients au stade II après chirurgie et traitement au Melphalan (P) ou au CMF-VP (V = Vincristine P = Prednisone). La survie totale à 42 mois est de 86% pour le groupe ayant reçu le CMF-VP contre 73% pour celui qui a reçu le Melphalan ( $p = 0,002$ ). À la clinique Mayo, Ahmann a trouvé des résultats analogues. Cependant, il n'est pas prouvé que 3, 4 ou 5 médicaments soient meilleurs que deux. Le "Cancer and Leukemia Group B"<sup>8</sup> a fait une étude aléatoire du CMF, du CMF-VP et du CMF-MER (Methanol Extractable Residue of BCG) pour constater que le MER est inutile. Le CMFVP est supérieur au CMF pour la survie sans rechute autant avant la ménopause qu'après, et cette

différence est plus marquée pour les patients avec de grosse tumeur et de nombreux ganglions axillaires envahis. Cependant, le groupe recevant le CMFVP a reçu en moyenne une dose supérieure de médicaments et la différence de résultats est peut-être explicable par cette variable.

D'autres études portant sur la thérapie adjuvante sont publiées mais n'offrent pas le même intérêt puisqu'il ne s'agit pas d'études aléatoires.

Ainsi le groupe de Tucson<sup>9</sup> a utilisé l'Adriamycine et le Cyclophosphamide chez 159 patients au stade II pour un traitement d'une durée de près de 6 mois. Le groupe de patients traités a une survie sans rechute supérieure au groupe-témoin autant avant la ménopause qu'après plus de 3 ganglions envahis ( $p < 0,001$ ).

Le groupe de M.D. Anderson<sup>10</sup> utilise le Cyclophosphamide associé à l'Adriamycine et au 5-FU ou FAC depuis 1974 comme traitement adjuvant des malades aux stades II et III en comparant ces résultats à des témoins historiques des années 1971 à 1973. Les témoins sont comparables quant au nombre de ganglions ; cependant, il y a davantage de témoins à la période post-ménopausique. La survie sans rechute est supérieure dans le groupe traité. Globalement 68% du groupe traité est en rémission complète à la 5<sup>e</sup> année contre 45% pour les témoins ( $p < 0,01$ ).

L'analyse par sous-groupe montre des résultats analogues pour les patientes de moins ou de plus de 50 ans, avec 1 à 3 ganglions ou plus de 3 ganglions envahis. La survie totale à 5 ans est aussi améliorée chez le groupe traité 73% dans le groupe ayant reçu FAC contre 60% pour le groupe-témoin ( $p < 0,01$ ).

Comme pour l'étude de Milan, un effet dose est retrouvé. Une diminution de la dose prévue à moins de 80% modifie la survie sans rechute à 5 ans ( $p 0,07$ ).

La durée idéale d'un traitement adjuvant est inconnue. Seul Bonadonna a comparé une durée de 6 mois et une de 12 mois. Des durées variant de 3 jours (Thiotepa du NSABP) à 6 jours (Nissen-Meyer) jusqu'à 24 mois furent également évaluées. La moyenne varie autour de 12 à 18 mois.

Skipper croit que l'effet bénéfique est obtenu dès le début du traitement et qu'un traitement de 8 mois est suffisant. Cependant, Fisher<sup>10</sup> a trouvé un gain supplémentaire en traitant du-

rant une 2<sup>e</sup> année le sous-groupe des moins de 50 ans ayant plus de 3 ganglions avec du PF ou du PFT. Le groupe des plus de 50 ans n'a pas de gain supplémentaire durant la 2<sup>e</sup> séance de traitement. Il y a donc probablement plusieurs réponses à la durée idéale de traitement selon que l'on s'adresse à des sous-groupes variés.

Une autre zone de pénombre est l'intervalle idéal entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie. Les études plus anciennes de Cooper, de Nissen-Meyers et de Fisher portant sur le Thiotepa laissent soupçonner que plus l'intervalle est court, meilleur est le traitement. Aucune étude récente ne peut confirmer ou infirmer cette opinion.

### Hormonothérapie

L'emploi du Tamoxifène seul comme traitement adjuvant est encore expérimental. Quelques études montrent toutefois un avantage : le Copenhaguen Breast Cancer Trial, tel que rapporté par Palshof en 1980, montre une diminution des rechutes avant et après la ménopause chez le groupe dont les récepteurs d'oestrogènes sont positifs. Wallgren, en 1981, montre une augmentation de la survie sans rechute pour des patientes post-ménopausiques de stades I et II récepteurs d'oestrogènes positifs traitées au Tamoxifène par rapport à un groupe-témoin lors d'une étude aléatoire ( $p = 0,01$ ).

### Chimio-hormonothérapie

L'association chimio-hormonothérapie du NSABP a déjà été discutée.

Hubay en 1981 indique que l'association de Tamoxifène au CMF donne de meilleurs résultats que le CMF seul chez les patientes ayant des récepteurs d'oestrogènes positifs.

### Immunothérapie

L'immunothérapie dans le cancer du sein est encore un rêve. Le MER et le BCG n'ont jusqu'à présent qu'apporté toxicité et déception. Les résultats de l'étude du C. Parvum du NSABP sont toujours attendus.

### Toxicité

Autant il est important de démontrer l'efficacité du traitement, autant il est important d'en évaluer les conséquences à court et à long terme.

La toxicité aiguë est fonction du choix et du nombre de médicaments. Les problèmes les plus courants sont les nausées et les vomissements : 65% avec le PF. Le groupe de Milan n'a pas observé de cytopénie prolongée ou de décès dus au traitement. Des périodes d'aménorrhées surviennent fréquemment chez les patientes de moins de 40 ans. Il n'y a pas eu d'augmentation de néoplasie ni de leucémie aiguë après 5 ans d'observation.

Le NSABP a documenté une leucémie aiguë chez les 505 patientes non traitées et deux leucémies aiguës chez les 1 551 patientes traitées dont une diagnostiquée à l'autopsie. Deux décès dus à une cytopénie sont survenus dans le groupe recevant du PMF. Au MD Anderson, l'alopécie transitoire et les nausées sont très fréquentes à cause de l'usage de l'Adriamycine et du Cyclophosphamide alors que l'alopécie transitoire ne survient que beaucoup plus rarement avec le PF (14%) ou le PMF (28%). La possibilité de cardiomyopathies à l'Adriamycine est un problème majeur. Des changements morphologiques à la biopsie cardiaque peuvent survenir à des doses cumulatives aussi faibles que 180 mg/m<sup>2</sup>. Le groupe du MD Anderson limite la dose totale d'Adriamycine à 300 mg/m<sup>2</sup> et malgré cette précaution 3 patientes sur 222 ont présenté une insuffisance cardiaque congestive.

Les femmes sont capables d'évaluer cette toxicité par rapport aux effets bénéfiques sur la survie. Une étude comportant des entrevues de femmes ayant subi ces traitements montrent que la majorité croient que les craintes et l'angoisse créées par leur cancer auraient été pires sans cette thérapie adjuvante. Elles recommandent ce même traitement aux autres femmes atteintes d'un cancer du sein".

### Prospective

● L'hétérogénéité du cancer du sein tant sur le plan clinique que biologique est de mieux en mieux connue. Cette notion ressort encore avec plus d'acuité dans ces études cliniques. Elle doit être reconnue de façon à modeler sur mesure pour chaque sous-groupe le type d'action le plus approprié.

● Les nouveaux marqueurs biologiques tels les anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes spécifiques ou associés au cancer du sein permettront peut-être d'identifier des sous-groupes ayant un meilleur pronostic.

# Berotec®

bromhydrate de fénétérol  
Guide thérapeutique

**INDICATIONS:** Soulagement symptomatique de l'asthme bronchique et des affections dans lesquelles un bronchospasme réversible constitue une complication telle la bronchite chronique ou l'emphysème.

**CONTRE-INDICATIONS:** Comme d'autres amines sympathicomimétiques, Berotec est contre-indiqué aux malades souffrant de tachycardie ou reconnus sensibles aux amines sympathicomimétiques.

Les  $\beta$ -bloquants, tel le propranolol, entravent l'activité de Berotec, leur emploi concomitant est donc contre-indiqué.

**MISE EN GARDE:** Administrer avec prudence et sous surveillance étroite aux malades souffrant de thyrotoxicose, d'arythmies cardiaques et de sténose aortique hypertrophique sous-valvulaire idiopathique, lorsqu'une augmentation éventuelle du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte pourrait résulter en une surcharge accrue au ventricule gauche.

**Administration au cours de la grossesse:** L'innocuité de Berotec chez la femme enceinte n'a pas été déterminée.

**Usage pédiatrique:** A ce jour, nous possédons très peu de données permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité de Berotec chez les enfants.

**PRÉCAUTIONS À PRENDRE:** Administration prudente aux malades souffrant d'asthme ou d'emphysème, atteints également d'hypertension systémique, de troubles coronariens, d'insuffisance cardiaque congestive aigüe et récidivante, de diabète sucré, de glaucome ou d'hyperthyroïdie.

Berotec doit également être administré avec précaution lorsqu'il est associé à d'autres amines sympathicomimétiques ou à des inhibiteurs de la MAO.

Comme pour tous les autres sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'une dose auparavant efficace s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration de la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de ne pas excéder en aucun cas les doses recommandées d'aérosol. Une résistance paradoxale grave des voies aériennes a parfois été signalée chez quelques malades après inhalations répétées et excessives de sympathicomimétiques; des décès ont été rapportés, mais leur cause exacte n'est pas connue.

**EFFETS SECONDAIRES: Berotec inhalateur:** Aux doses thérapeutiques (1 à 2 bouffées), on a parfois signalé les effets nuisibles suivants: tremblement, surexcitation, palpitations, étourdissement, céphalée, nausée, vertige et faiblesse. D'autres rares réactions sont: maux de gorge, vomissements, sudation, nervosité, goût désagréable, fatigue, sensations de fourmillement et de picotement dans les membres et agitation.

**Berotec comprimés:** Aux doses thérapeutiques (2,5 mg b.i.d. à 5 mg t.i.d.) les effets secondaires rapportés comportent surtout du tremblement et de la nervosité. Les autres effets indésirables sont par ordre décroissant de fréquence: palpitations, céphalée, nausées, tachycardie, insomnie et crampes musculaires. En de rares cas, on observe les effets suivants: irritabilité, faiblesse, douleurs gastriques, angoisse, étourdissement, exanthème, fatigue, vomissements, toux, engourdissement des mains et des jambes, xérostomie.

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE:** Voir "Effets secondaires"; ils sont ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. En cas d'intoxication, l'emploi d'un  $\beta$ -bloquant peut être envisagé.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Berotec inhalateur:** Une dose unique, de 1 ou 2 inhalations (0,2 à 0,4 mg) supprime habituellement le bronchospasme. Cette posologie peut être répétée au besoin 4 fois par jour au maximum; cependant un intervalle d'au moins 4 heures doit être maintenu entre chaque dose. Ne pas dépasser la dose de 8 inhalations par jour (voir: Précautions à prendre).

**Berotec Comprimés:** La dose initiale recommandée est de 2,5 mg b.i.d. Lorsqu'un effet thérapeutique plus intense est requis, la posologie peut être augmentée jusqu'à 5 mg t.i.d. (administrée à intervalle d'au moins 6 heures). La dose unitaire maximale est de 5 mg. Il ne faut pas excéder la dose de 15 mg par jour.

**PRÉSENTATION: Berotec inhalateur:** Chaque abaissement de cartouche libère 0,2 mg de Berotec, sous forme de poudre micronisée. L'inhalateur renferme 200 doses de 0,2 mg.

**Berotec Comprimés à 2,5 mg:** Ronds, blancs, plats et à rebords biseautés portant sur une face le symbole et de l'autre, l'inscription: B de chaque côté de la rainure.

En flacons ambrés de 100 et de 500 comprimés.

**Berotec Solution:** Pour respirateur à 0,1% (1 mg/mL) de bromhydrate de fénétérol. En flacon multi-doses de 20 mL en verre ambré, muni d'un bouchon à vis et d'un obturateur compte-gouttes à l'intérieur. Chaque flacon est présenté dans une boîte de carton individuelle renfermant un feuillet de directives détaillées.

Pour de plus amples renseignements, veuillez consulter la monographie Berotec ou le délégué médical Boehringer Ingelheim.

**BIBLIOGRAPHIE 1.** Hanley S.P., Nurn A.J., Clin Trials J., 1979, 16:34-36.



**Boehringer  
Ingelheim**

B-888F-83



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

● Les essais clonogéniques sur la tumeur primitive sont susceptibles de permettre un choix plus judicieux des médicaments à offrir comme thérapie adjuvante.

● Un effort est déjà fait pour éliminer des associations médicamenteuses les substances les plus dangereuses tels les alkoylants à cause de leur toxicité à long terme (cancérogène).

● Le rôle de l'Adriamycine reste à préciser.

● Il reste encore à identifier un marqueur biologique reflétant la charge tumorale de l'organisme, marqueur permettant d'évaluer l'action de la chimiothérapie et la durée du traitement.

## Conclusion

L'état de la question de la thérapie adjuvante du cancer du sein a été revue brièvement ainsi que les avenues de développement potentiel. La chimiothérapie adjuvante est efficace dans le stade II. Il est à prévoir qu'un gain dans les courbes de survie résultera de l'usage clinique de la nouvelle technologie des essais clonogéniques.

## Summary

Breast cancer is a systemic disease in many primary breast cancer patients. Adjuvant systemic chemotherapy is the best modality to augment the cure rate of breast cancer. The concepts for use of chemotherapy after surgery, established in murine tumors models, have been extended to human subjects with breast cancer and proved of value in patients with involved axillary nodes. It has prolonged disease-free survival in certain patient groups and lengthened their overall survival in comparison to patients treated with mastectomy with or without radiotherapy. Adjuvant hormonal therapy and chemotherapy of earlier stages of disease remain experimental. The degree of both short and long-term toxicity is presented. Future prospects of adjuvant therapy are evoked.

## Bibliographie

1. Fisher B. : A commentary on the role of the surgeon in primary breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 1981 ; 1 : 17.

2. Fisher B., Redmond C. and participating NSABP investigators : Breast cancer studies of the National Surgical adjuvant breast and colon project. Salmon S.E., Jones S.E., Second International Conference of the adjuvant therapy of cancer, New York: Grune and Stratton, 1979 ; 215.

3. Bonadonna G., Valagussa P., Rossi A., Tancini G., Brambilla G., Marchini S., Veronesi U. : Multimodal Therapy with CMF in resectable Breast Cancer with positive axillary nodes. The Milan Institute Experience. Salmon S.E., Jones S.E. Eds, Adjuvant Therapy of Cancer III, New York : Grune and Stratton, 1981 ; 435.

4. Bonadonna G., Valagussa P. : Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. N. Engl. J. Med., 1981 ; 304 : 10.

5. Fisher B., Redmond C., Wolmark N. and participating NSABP investigators : Breast cancer studies of the NSABP : An Editorialized Overview Salmon S.E., Jones S.E., Eds. Adjuvant Therapy of Cancer III, New York : Grune and Stratton, 1981 ; 359.

6. Fisher B., Redmond C., Brown A. et coll. : Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and Tamoxifen. N. Engl. J. Med., 1981 ; 305.

7. Rivkin S.E., Glucksberg H., Rasmussen S. : Adjuvant chemotherapy for operable breast cancer with positive axillary nodes. A comparison of CMFVP versus L.-PAM. Salmon S.E., Jones S.E., Eds, Adjuvant therapy of cancer III, New York : Grune and Stratton, 1981 ; 445.

8. Holland J.F. : Adjuvant chemotherapy for breast cancer. Surg. Clin. North Am., 1981 ; 61.

9. Allen H., Brooks R., Jones S.E. et coll. : Adjuvant Treatment for stage II (Node positive) breast cancer with Adriamycin-Cyclophosphamide  $\pm$  Radiotherapy. In Salmon S.E., Jones S.E. Eds, Adjuvant therapy of cancer III, New York : Grune and Stratton, 1981 ; 453.

10. Fisher B., Redmond C., Wolmark N., Wiend W.S. : Disease-free survival at intervals during and following completion of adjuvant chemotherapy : The NSABP experience from three breast cancer protocols. Cancer, 1981 ; 48 : 1273.

11. Meyerowitz B.E., Spark F.C., Spears I.K. : Adjuvant chemotherapy for breast carcinomas : Psychosocial Implications : Cancer, 1979 ; 43 : 1613.

suite de la bibliographie de la page 428

4. Gale R.P., Champlin R.E., Feig S.A., Fitchen J.H. : Aplastic anemia : biology and treatment. Ann. Int. Med., 1981 ; 95 : 477-494.

5. Bacigalupo A., Podesta M., Valint M.T. et coll. : Severe aplastic anemia : correlation of in vitro tests with clinical response to immunosuppression in 20 patients. Brit. J. Haemat., 1981 ; 47 : 423-433.

6. Storb R., Doney K.C., Thomas E.D. et coll. : Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. Blood, 1982 ; 59 : 236-246.

7. Bortin M.M., Gale R.P., Rimm A.A. : Allogeneic bone marrow transplantation for 144 patients with severe aplastic anemia. JAMA, 1981 ; 245 : 1132-1139.

8. Elfenbein G., Kallman C., Braine H. et coll. : Analysis of factors related to bone marrow graft rejection in aplastic anemia : usefulness of measures of broad alloimmunity as predictors. Transplant. Proc., 1981 ; 13 : 1539-1543.

9. Gluckman E., Devergie A., Schaison G. et coll. : Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. Brit. J. Haemat., 1980 ; 45 : 557-564.

10. Storb R., Thomas E.D., Buckner C.D. et coll. : Marrow transplantation in thirty untransfused patients with severe aplastic anemia. Ann. Int. Med., 1980 ; 92 : 30-36.

11. Ramsay N.K.C., Kim T., Nesbit M.E. et coll. : Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide as preparation for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood, 1980 ; 55 : 344-346.

12. Gale R.P., Ho W., Feig S. et coll. : Prevention of graft rejection following bone marrow transplantation. Blood, 1981 ; 57 : 9-12.

13. Hows J.M., Palmer S., Gordon-Smith E.C. : Use of cyclosporin A in allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Transplantation, 1982 ; 33 : 382-386.

14. Gluckman E., Devergie A., Poros A., Degoulet P. : Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anemia. Brit. J. Haemat. 1982 ; 51 : 541-550.

17 rhumatologues  
canadiens éminents  
étudient à fond le

piroxicam/pfizer  
**Feldene\***

**dans l'arthrose et  
la polyarthrite  
rhumatoïde<sup>1,2</sup>**

**Les chercheurs:**

**D<sup>r</sup> Fletcher D. Baragar,**  
University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba.

**D<sup>r</sup> Garry L. Craig,**  
McMaster University Medical Centre,  
Hamilton, Ontario.

**D<sup>r</sup> Wm. E. Decoteau,**  
University Hospital Saskatoon,  
Saskatoon, Saskatchewan.

**D<sup>r</sup> Marvin J. Fritzler,**  
Foothills Hospital, Calgary, Alberta.

**D<sup>r</sup> Denys G. Jobin,**  
Hôtel-Dieu de Québec, Québec, Québec.

**D<sup>r</sup> F. Hoh,**  
Kingston General Hospital, Kingston, Ontario.

**D<sup>r</sup> Gunnar Kraag,**  
Ottawa Civic Hospital, Ottawa, Ontario.

**D<sup>r</sup> Lucien Latulippe,**  
Centre hospitalier de l'Université Laval,  
Ste-Foy, Québec.

**D<sup>r</sup> John A. Lohead,**  
St. Clare's Mercy Hospital,  
St-Jean, Terre-Neuve.

**D<sup>r</sup> Robert J. McKendry,**  
Ottawa General Hospital, Ottawa, Ontario.

**D<sup>r</sup> A. Mewa,**  
McMaster University Medical Centre,  
Hamilton, Ontario.

**D<sup>r</sup> C. Kirk Osterland,**  
Hôpital Royal Victoria, Montréal, Québec.

**D<sup>r</sup> John S. Percy,**  
Clinical Sciences Building,  
University of Alberta, Edmonton, Alberta.

**D<sup>r</sup> W.J. Reynolds,**  
Toronto Western Hospital, Toronto, Ontario.

**D<sup>r</sup> J. Paul Ryan,**  
Calgary, Alberta.

**D<sup>r</sup> John M. Thompson,**  
St. Joseph's Hospital, London, Ontario.

**D<sup>r</sup> John F.L. Woodbury,**  
Victoria General Hospital,  
Halifax, Nouvelle-Écosse.



Pour  
la toute  
première  
fois...

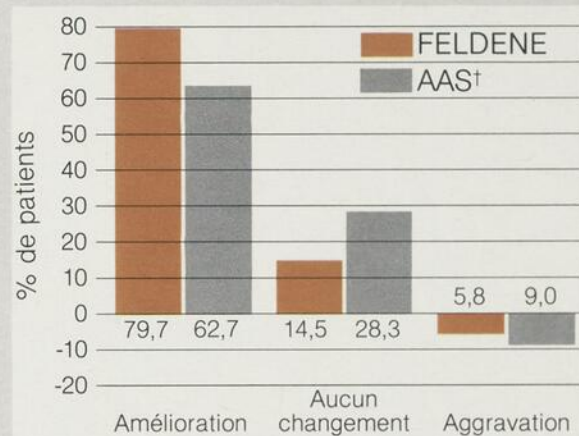
Un antiarthritique  
est comparé à l'AAS à enrobage  
**entéro-soluble** dans 10 centres  
de rhumatologie au Canada...

## Efficacité

## Tolérance

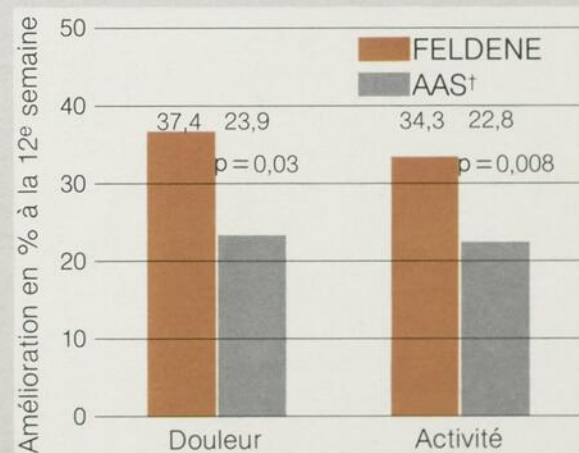
Dans cette étude, un pourcentage plus élevé de patients traités par le FELDENE (20 mg par jour) ont connu une amélioration par rapport aux sujets du groupe de comparaison traités par l'AAS à enrobage entérosoluble (posologie moyenne de 3,9 g par jour).

### Évaluation des chercheurs



### Évaluation des patients

À la fin de la période d'étude, les patients traités par le FELDENE ressentait beaucoup moins de douleur, et bénéficiaient d'une augmentation de l'activité physique plus marquée que les patients traités par l'AAS à enrobage entéro-soluble.

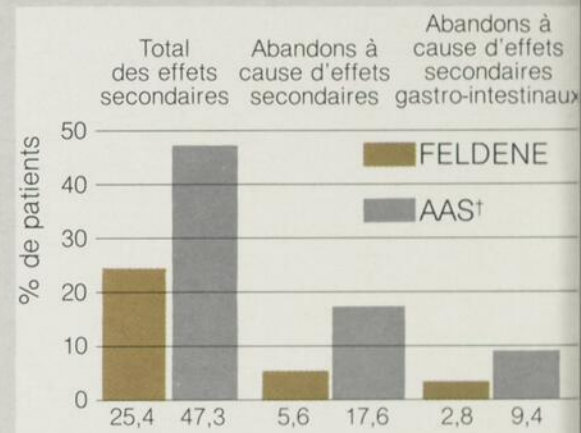


On a également observé d'autres améliorations semblables et significatives, telles qu'une diminution de la durée de la raideur matinale, une réduction du nombre d'articulations douloureuses lors de mouvement ainsi qu'une augmentation de la force de préhension.

On a signalé moins d'effets secondaires et d'abandons en général dans le groupe traité par le FELDENE

Le nombre de patients qui ont éprouvé des effets secondaires liés aux médicaments à l'étude était beaucoup plus élevé (p = 0,0003) dans le groupe traité par l'AAS à enrobage entéro-soluble.

Un nombre moins élevé de patients traités par le FELDENE ont abandonné le traitement à cause des effets secondaires gastro-intestinaux en comparaison des patients traités par l'AAS à enrobage entéro-soluble.



## L'étude<sup>1</sup>

- Étude parallèle à double insu d'une durée de 12 semaines
- 145 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde
- Posologie - FELDENE: 20 mg une fois par jour
- AAS: de 3,2 à 5,2 g par jour
- Comparaison de la tolérance et de l'efficacité

# Le résultat?

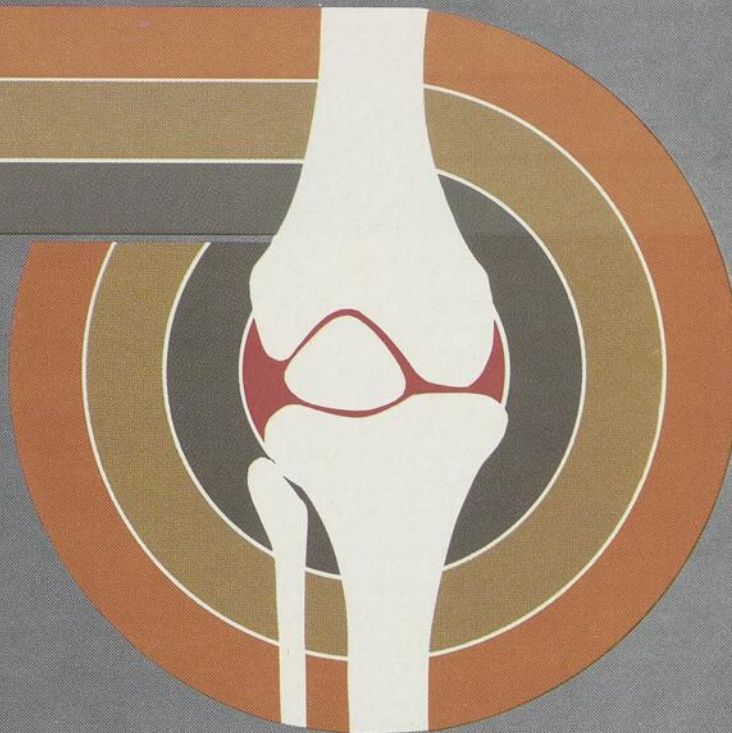
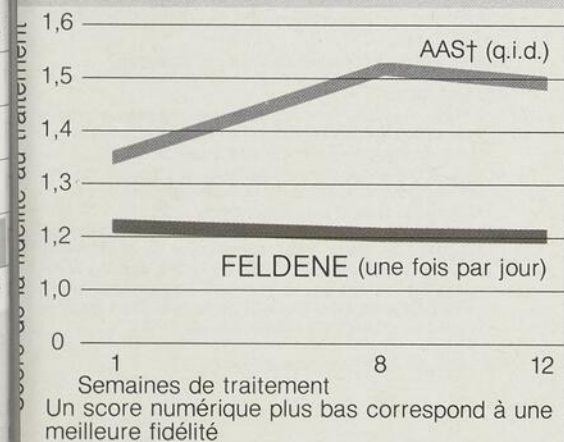
# Une nouvelle norme

## Fidélité au traitement

Au cours de cette étude, des quantités précises du produit actif et du placebo ont été fournies aux patients, et on a mesuré la fidélité au traitement par le décompte des pilules. Le degré de fidélité a été converti en un score numérique selon lequel les valeurs plus élevées correspondaient à une fidélité moindre.

La comparaison entre les patients prenant un seul comprimé par jour et ceux qui en prenaient 4 a démontré la supériorité d'une seule prise par jour. Les valeurs étaient statistiquement significatives à la 8<sup>e</sup> semaine (p = 0,0008) et à la 12<sup>e</sup> semaine (p = 0,00021).»

### Fidélité au traitement des polyrhumatisants



# Feldene<sup>\*</sup>

piroxicam/pfizer

## Un choix sûr pour un traitement de premier recours

# Un choix sûr pour un traitement de premier recours

# Feldene\*

piroxicam/pfizer

## 20 mg une fois par jour†

## Efficacité

## Tolérance

## Fidélité au traitement

### CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE

Anti-inflammatoire doté de propriétés analgésiques.

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le FELDENE (piroxicam) est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement connu. Le FELDENE (piroxicam) inhibe l'activité de la prostaglandine-synthétase. La réduction de la biosynthèse des prostaglandines qui en résulte peut expliquer en partie son action anti-inflammatoire. Le FELDENE (piroxicam) n'agit pas par stimulation de l'axe hypothalamo-surrénalien. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'efficacité de 20 mg de FELDENE (piroxicam) par jour s'est avérée semblable à celle de 4,5 g d'acide acétylsalicylique par jour. Le FELDENE (piroxicam) est bien résorbé après son administration orale. La rapidité et le taux de résorption ne sont pas influencés par l'administration de nourriture ni d'antiacides. L'administration d'une seule dose orale de 20 mg a produit des concentrations plasmatiques maximales en 4 heures environ. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique est d'environ 45 heures. Lorsque le médicament est administré chaque jour, les concentrations plasmatiques augmentent pendant cinq à sept jours au cours desquels elles atteignent un état d'équilibre. Ces concentrations ne sont pas dépassées suite à l'ingestion quotidienne continue du médicament. Le FELDENE (piroxicam) est largement métabolisé. Moins de 5% de la dose quotidienne est excrété sous forme inchangée dans l'urine et les selles. L'hydroxylation du cycle pyridinique de la chaîne latérale avec glycoconjugaison et élimination urinaire constitue le principal processus métabolique. Environ 5% de la dose est métabolisé et excrété sous forme de saccharine.

Au cours d'une période d'observation de quatre jours, vingt hommes en santé ont reçu 20 mg par jour de FELDENE (piroxicam) en une ou plusieurs prises; ils ont présenté beaucoup moins de pertes de sang dans les selles que dix témoins en santé qui recevaient 3,9 g d'acide acétylsalicylique par jour.

### INDICATIONS

Le FELDENE (piroxicam) est indiqué dans le traitement symptomatique de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrose (affection dégénérative des articulations) et de la spondylarthrite ankylosante.

### CONTRE-INDICATIONS

Le FELDENE (piroxicam) ne devrait pas être administré aux patients atteints d'un ulcère gastro-duodéal ou d'une inflammation active du tractus gastro-intestinal ni à ceux qui ont récemment été atteints de telles affections. Le FELDENE (piroxicam) est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le FELDENE (piroxicam) ne devrait pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont provoqué l'asthme, la rhinite ou l'urticaire.

### MISE EN GARDE

#### Usage durant la grossesse et la lactation

L'innocuité du FELDENE (piroxicam) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement; par conséquent, son usage n'est pas recommandé dans ces états. Nous ne savons pas si le FELDENE (piroxicam) traverse la barrière placentaire ni s'il est excrété dans le lait maternel.

Aucun effet tératogène n'a été observé au cours des études sur la reproduction chez les animaux. Chez les rates et les lapins qui ont reçu du FELDENE (piroxicam) durant la gestation, on a constaté une augmentation de la fréquence de dystocie, et la parturition a été retardée; chez la rate, il s'est aussi produit une inhibition de la lactation.

#### Usage chez les enfants

Le FELDENE (piroxicam) n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans parce que la posologie et les indications n'ont pas été établies.

### PRÉCAUTIONS

On a signalé des cas d'ulcères gastro-duodéaux et des saignements gastro-intestinaux à la suite de l'administration de FELDENE (piroxicam). L'administration du médicament doit être surveillée attentivement chez les patients dont les antécédents révèlent une affection au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Les effets secondaires gastro-intestinaux étant fonction de la dose, il ne faut pas administrer plus de 20 mg par jour. Il faut user de prudence lorsqu'on administre le FELDENE (piroxicam) aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Comme les autres anti-inflammatoires, le FELDENE (piroxicam) peut masquer les signes habituels d'une infection. Le FELDENE (piroxicam) diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Il faut tenir compte de ces effets chez les patients qui reçoivent des anticoagulants et tenir ces patients sous une stricte surveillance.

### Interactions médicamenteuses

Les études chez l'homme ont révélé que l'administration concomitante de FELDENE (piroxicam) et d'acide acétylsalicylique n'a aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de ces deux médicaments. Le FELDENE (piroxicam) se lie fortement aux protéines; on peut donc s'attendre à ce qu'il déloge les autres médicaments qui se lient aux protéines. Le médecin doit suivre de près les besoins posologiques pour les anticoagulants coumariniques et les autres médicaments qui se lient fortement aux protéines lorsque ces médicaments sont administrés en même temps que le FELDENE (piroxicam).

### EFFETS SECONDAIRES

Chez 1025 patients traités par le FELDENE (piroxicam), les effets secondaires gastro-intestinaux sont ceux qui ont été observés le plus souvent (17,3% des patients). Le traitement a dû être interrompu chez 3,9% des patients. Les effets secondaires les plus graves comprenaient les ulcères gastro-duodéaux (1,8%) et les saignements gastro-intestinaux (0,1%). Voici, en résumé, l'incidence des autres effets secondaires:

#### Gastro-intestinaux

Malaises abdominaux, 5,7%; flatulence, 5,2%; nausées, 4,8%; douleurs abdominales, 4,7%; malaises épigastriques, 4,1%; constipation, 3,8%; diarrhée, 3,2%; anorexie, 2,0%; vomissements, 1,0%; indigestion, 0,7%.

#### Système nerveux central

Étourdissements, 4,1%; céphalées, 4,1%; somnolence/sédation, 2,1%; autres (tous inférieurs à 1,0%): amnésie, anxiété, dépression, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, modification de la personnalité, tremblements et vertige.

#### Dermatologiques

Éruptions cutanées, 2,4%; prurit, 1,1%; autres (tous inférieurs à 1,0%): alopecie.

#### Génito-urinaires

Oedème, 2,7%; autres (tous inférieurs à 1,0%): dysurie, fréquence urinaire, hématurie, oligurie et ménorragie.

#### Oto-rhino-laryngologiques et ophtalmiques

Stomatite, 1,0%; autres (tous inférieurs à 1,0%): vision brouillée, irritation et gonflement des yeux, surdité, tinnitus, épistaxis et glossite.

#### Divers (tous inférieurs à 1,0%)

Difficultés respiratoires, douleurs thoraciques, hypertension, palpitations, tachycardie, hypoglycémie, sueurs, soif, frissons, rougeurs, augmentation de l'appétit.

Les modifications des paramètres de laboratoire observées au cours du traitement par le FELDENE (piroxicam) comprenaient une diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes et de la numération des leucocytes; elles comprenaient aussi une élévation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine, de l'acide urique et des enzymes hépatiques (LDH, ATGO, ATGP et phosphatase alcaline).

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Aucun antidote spécifique n'étant connu, nous recommandons un traitement d'appoint et symptomatique.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, il est recommandé de commencer le traitement par le FELDENE (piroxicam) à raison de 20 mg en une seule prise quotidienne. Cette dose peut aussi être administrée en deux prises quotidiennes de 10 mg. La dose d'entretien chez la plupart des patients est de 20 mg par jour. Un nombre relativement petit de patients peuvent être maintenus à la posologie de 10 mg par jour. Dans l'arthrose, la dose d'attaque recommandée est de 20 mg de FELDENE (piroxicam) en une seule prise quotidienne. Cette dose peut aussi être administrée en deux prises quotidiennes de 10 mg. La dose d'entretien habituelle est de 10 à 20 mg par jour. La posologie du FELDENE (piroxicam) ne doit pas dépasser 20 mg par jour vu l'incidence accrue d'effets secondaires gastro-intestinaux.

### PRÉSENTATION

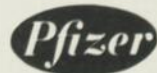
Les capsules de FELDENE (piroxicam) sont présentées en flacons de 100; 10 mg, capsules n° 2 de gélatine dure et opaque de couleur marron et bleu; 20 mg, capsules n° 2 de gélatine dure et opaque de couleur marron.

Monographie du produit fournie sur demande.

### RÉFÉRENCES

1. Kraag, G., Une pharmacothérapie personnalisée pour les arthritiques, dans: Les concepts en rhumatologie: les perspectives pratiques, Comptes rendus d'un colloque télédiffusé en circuit fermé (1982), Dragon Medical and Scientific Communications Inc., New York (1983), pp. 9 à 12.
2. Lohead, J., Le traitement global de la polyarthrite rhumatoïde, dans: Les concepts en rhumatologie: les perspectives pratiques, Comptes rendus d'un colloque canadien télédiffusé en circuit fermé (1982), Dragon Medical and Scientific Communications Inc., New York (1983), pp. 19 à 23.

† Posologie de départ recommandée



Pfizer Canada Inc.  
KIRKLAND (Québec)  
H9J 2M5

\*Préparé par Pfizer Canada (U.I.) FELJJA/EIF  
Pfizer Inc., propriétaire de la marque de commerce

PAAB  
CCPP

# Les cellules-souches hémopoïétiques

Jean Lépine<sup>(1)</sup>

## Résumé

L'intégrité du système hémopoïétique dépend de la présence des cellules-souches primitives. Ces cellules ont d'abord été démontrées chez l'animal mais il est maintenant possible de faire proliférer en culture toutes les cellules-souches de l'hémopoïèse, incluant les plus primitives qui sont pluripotentes et qui donnent naissance aux cellules plus différenciées. La régulation de l'hémopoïèse peut donc être étudiée directement chez l'homme jusqu'aux cellules-souches primitives qui sont le site probable de transformations néoplasiques au cours des hémopathies malignes.

## Étude des cellules-souches in vivo

Au cours des années 50, des expériences de transplantation chez l'animal avaient mis en évidence le potentiel de régénération du système hémopoïétique, et que des études cytogénétiques suggéraient la présence d'une cellule-souche pluripotente donnant naissance à toutes les lignées de différenciation des cellules sanguines.

L'étude des cellules-souches a cependant réellement débuté avec l'observation de J.E. Till et E.A. McCulloch<sup>2</sup> en 1961 que l'inoculation de moelle osseuse chez une souris irradiée à dose léthale provoquait après une dizaine de jours l'apparition dans la rate de petites colonies de cellules hémopoïétiques qui furent appelées CFU-S (Colony Forming Unit-Spleen). On démontra que chacune de ces colonies provenait d'une seule cellule. Cette dernière possède les propriétés de cellules-souches, à savoir : un grand potentiel de prolifération donnant naissance d'une part à tous les éléments différenciés du sang (pluripotentialité) et d'autre part à de nouvelles cellules-souches identiques à elles-mêmes (autoréplication).

Les mécanismes contrôlant la prolifération et la différenciation de ces cellules ont pu être étudiés en détails chez la souris grâce à l'expérience CFU-S. L'une des réalisations de ces études fut la démonstration que l'anémie congénitale chez les souris W/W<sup>e</sup> et S1/S1<sup>d</sup> a des causes différentes : une cellule-souche anormale chez la première et un "micro-environnement" déficient chez la seconde avec une cellule-souche intacte.

Chez l'homme, l'existence de cellules pouvant reconstituer le système hémopoïétique est un fait acquis

**L**e concept de cellules-souches n'est pas nouveau. Tout organe dont les cellules différenciées ont une survie limitée doit, pour assurer son maintien, avoir la possibilité de se régénérer à partir de cellules primitives. Ces phénomènes de régénération et de réparation ont été observés depuis le début du siècle dans divers organes, en particulier dans les tissus épithéliaux, tel que le foie.

Au cours des deux dernières décennies, ce sont certainement les cellules-souches de l'hémopoïèse qui ont fait l'objet du plus grand intérêt. Le tissu est facile d'accès, même chez l'humain, et les cellules peuvent être mises en suspension sans manipulation particulière. On a développé des techniques pour faire proliférer ces cellules dans un environnement contrôlé. Avec la grande variété de voies de différenciation possibles qu'on y observe, le tissu hémopoïétique apparaît comme l'un des systèmes les plus attrayants pour étudier les mécanismes de prolifération et de différenciation normales et anormales<sup>1</sup>.

Le but de cet article est de revoir brièvement le cheminement qui a été fait au cours des années dans l'étude des cellules-souches hémopoïétiques et en particulier dans le développement du concept de cellules-souches hémopoïétiques pluripotentes.

1) M.D., hématologue, professeur adjoint, Service d'hématologie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec) J1H 5N4.

Article reçu le : 2.2.83  
Avis du comité de lecture le : 9.2.83  
Acceptation définitive le : 28.2.83

depuis que la transplantation de la moelle osseuse est devenue une réalité. Par ailleurs, la présence de cellules-souches pluripotentes peut être démontrée indirectement à l'aide de marqueurs génétiques tel que le chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) et l'isoenzyme G-6PD dans les syndromes myéloprolifératifs. Puisqu'un même marqueur se retrouve dans plusieurs lignées de différenciation (granulocytes, érythrocytes, mégacaryocytes, lymphocytes), on peut assumer la présence d'un ancêtre commun pluripotent<sup>3</sup>. La démonstration directe du rôle essentiel des cellules-souches pluripotentes pour le maintien de l'hémopoïèse ne peut cependant être faite.

Si, pour des raisons pratiques, l'expérience CFU-S ne peut pas être appliqué à l'homme, il va sans dire que l'étude des propriétés des cellules-souches hémopoïétiques humaines est presque entièrement liée au développement des cultures *in vitro*.

### Les cultures de cellules-souches hémopoïétiques *in vitro*

Au cours des vingt dernières années, plusieurs méthodes ont été mises au point pour permettre aux diverses cellules-souches hémopoïétiques de proliférer *in vitro*. Ces méthodes sont semblables sous plusieurs aspects. On utilise un milieu semi-solide (visqueux ou gélatineux) qui immobilise les cellules ensemencées. En présence d'un milieu nutritif adéquat et de facteurs de croissance appropriés, des colonies de cellules sanguines à divers stades de maturation apparaissent en une à deux semaines. Chacune de ces colonies provient d'une cellule-souche. Les premières colonies obtenues étaient à différenciation myéloïde (granulocytes et macrophages) mais, en modifiant les conditions de culture, on peut maintenant faire proliférer les cellules-souches de toutes les autres lignées hémopoïétiques<sup>1,4</sup>. Pour les identifier, on applique souvent le terme CFU suivi de lettres désignant le type de cellules produites dans la colonie.

On a tôt fait de remarquer que les cellules formant ces colonies constituaient un groupe extrêmement hétérogène quant à leur potentiel de prolifération et leur degré de maturité. Ces cellules sont pour la grande majorité déjà engagées dans une seule voie de différenciation et sont donc considérées

comme des éléments plus tardifs que la cellule pluripotente CFU-S. Une hiérarchie des diverses cellules-souches peut donc être établie comme l'illustre la figure 1 par exemple.

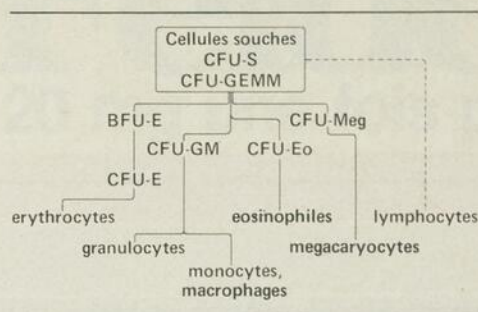


Fig. 1 — Les cellules-souches hémopoïétiques CFU-S, Colony Forming Unit-Spleen; BFU-E, Burst Forming Unit-Erythroid; CFU-E, Colony Forming Unit-Erythroid; CFU-GM, Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage; CFU-Eo, Colony Forming Unit-Eosinophile; CFU-Mg, Colony Forming Unit-Megacaryocyte; CFU-GEEM, Colony Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Macrophage Megacaryocyte.

Des facteurs de croissance, obtenus de diverses sources cellulaires, ont été identifiés pour chacune de ces cellules-souches. Le rôle que jouent ces facteurs dans la régulation de l'hémopoïèse est contesté, sauf pour quelques exceptions, telle que l'érythropoïétine qui est nécessaire à la croissance des colonies érythroïdes.

Au cours des dernières années, beaucoup de données ont été accumulées sur l'hémopoïèse humaine à partir de l'étude *in vitro* de cellules-souches<sup>1,4</sup>. Notons par exemple : la présence de facteurs sériques et/ou cellulaires inhibant la croissance des cellules-souches au cours de certaines cytopénies, les troubles de maturation des cellules-souches au cours des néoplasies hématologiques ainsi que l'apparition de colonies de cellules leucémiques, la croissance de colonies érythroïdes en l'absence d'érythropoïétine dans plusieurs syndromes myéloprolifératifs, etc.

### Les cellules pluripotentes humaines en culture

Une avance importante dans l'étude de l'hémopoïèse humaine a sans doute été l'obtention, par Fauser et Messner<sup>5</sup> de colonies *in vitro* provenant de cellules pluripotentes (CFU-GEEM). Les cellules de toutes les lignées hémopoïétiques peuvent être identifiées dans les colonies provenant de ces cellules-souches. Il s'agit donc

de la cellule-souche hémopoïétique la plus primitive identifiée chez l'homme.

On a étudié les CFU-GEEM dans les maladies dites des cellules-souches, les syndromes myéloprolifératifs<sup>6</sup>. Des anomalies ont été démontrées dans le nombre et de la distribution des cellules-souches, dans leur réponse aux facteurs de croissance et dans leur taux de prolifération.

Dans les LMC en particulier<sup>7</sup> il est remarquable que la prolifération anormalement élevée est démontrée de façon beaucoup plus nette dans les CFU-GEEM que dans les cellules plus différenciées.

Il semble bien que ces cellules-souches soient apparentées de près à la cellule-souche primitive qui maintient le système hémopoïétique *in vivo* et qui est probablement le site d'apparition de plusieurs hémopathies malignes. Une étude plus poussée des propriétés de cette cellule, et en particulier les modifications de ses propriétés au cours du traitement de la maladie, pourra s'avérer utile dans l'évaluation des thérapies actuelles et futures.

### Conclusion

Le processus de différenciation est essentiel à la fonction d'un organisme pluricellulaire. Par ailleurs, l'organisme doit en même temps assurer le maintien de son information génétique et de son capital de cellules-souches. La compréhension des mécanismes qui contrôlent la prolifération ordonnée des cellules-souches et leur engagement dans les diverses voies de différenciation demeure un problème primordiale en biologie cellulaire.

Un des obstacles majeurs dans l'étude de l'hémopoïèse est la grande hétérogénéité des populations cellulaires obtenues, dans lesquelles sont perdues un nombre infime de cellules-souches. Les moyens d'investigation sont donc tous des moyens indirects. L'information sur les propriétés des cellules-souches doit être déduite à partir de l'examen des cellules différenciées qu'elles ont produites en culture.

La capacité d'examiner directement une population homogène d'une classe de cellules-souches apparaît être une étape essentielle à l'application des techniques modernes de la biologie moléculaire à l'étude de l'hémopoïèse.

Il est probable qu'avec les nouvelles méthodes de purification de sous-populations cellulaires (par exemple avec la technique des anti-

## Apresoline® comprimés

(chlorhydrate d'hydralazine)

Agent antihypertensif

### Mode d'action

Le chlorhydrate d'hydralazine exerce son action antihypertensive en réduisant la résistance vasculaire par relaxation directe des muscles lisses des parois vasculaires.

### Indications

Forme orale d'APRESOLINE : hypertension essentielle. L'APRESOLINE s'emploie conjointement avec un diurétique et/ou d'autres agents antihypertensifs, mais on peut aussi l'administrer seule au début, comme traitement d'attaque, dans les cas où, de l'avis du médecin, il y a avantage à entreprendre le traitement avec un vasodilatateur.

Forme parentérale d'APRESOLINE : cas d'hypertension sévère où il n'est pas possible d'administrer la médication par voie orale ou lorsque la baisse tensionnelle doit être obtenue de toute urgence (par exemple dans la toxémie de la grossesse ou la glomérulonéphrite aiguë). Utiliser avec précautions en cas d'accident vasculaire cérébral.

### Contre-indications

Hypersensibilité à l'hydralazine, maladie coronarienne, maladie cardiaque rhumatismale avec atteinte valvulaire mitrale et anévrysme aigu disséquant de l'aorte.

### Mises en garde

Le traitement à l'hydralazine peut provoquer, dans certains cas, l'apparition d'un tableau clinique rappelant le lupus érythémateux disséminé. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu immédiatement. Une corticothérapie à long terme peut s'avérer nécessaire. Avant d'entreprendre un traitement prolongé à l'hydralazine, on procédera aux examens biologiques suivants : numération globulaire complète, recherche des cellules "L.E." et détermination du titre des anticorps antinucléaires. Ces examens seront répétés ensuite à intervalles réguliers durant tout le temps du traitement; ils seront également indiqués en présence de symptômes tels que : arthralgies, fièvre, douleurs thoraciques, malaises persistants ou autres manifestations ou symptômes subjectifs d'origine inexpliquée. L'administration du médicament devra être interrompue si les résultats de ces examens s'avèrent anormaux.

### Utilisation au cours de la grossesse

Les expériences chez l'animal ont indiqué qu'à des doses élevées, l'hydralazine a des effets tératogènes. Bien que l'expérience clinique n'ait pas fourni de preuve clinique positive d'effets défavorables chez le fœtus humain, l'hydralazine ne sera utilisée durant la grossesse que si le bénéfice thérapeutique escompté justifie nettement les risques éventuels pour le fœtus.

### Précautions

Il est conseillé de prescrire l'APRESOLINE avec prudence lorsqu'on soupçonne l'existence d'une coronaropathie étant donné que le médicament peut précipiter l'apparition d'angine de poitrine ou d'insuffisance cardiaque congestive; des cas d'infarctus du myocarde lui ont été également attribués.

"L'hyperdynamie" circulatoire consécutive à l'administration d'APRESOLINE est susceptible d'aggraver certaines insuffisances cardio-vasculaires. Ainsi, en présence d'une maladie mitrale, le médicament peut provoquer une élévation de la pression dans l'artère pulmonaire. APRESOLINE peut diminuer la réponse vasopressive à l'épinephrine, ce qui peut provoquer une hypotension orthostatique.

Utiliser avec prudence lorsqu'il y a des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en présence d'atteinte rénale grave.

Des cas de névrite périphérique ont été observés. Les observations publiées indiquent que le médicament a un effet antipyréxique et qu'il y a lieu d'associer de la pyridoxine au traitement si une carence vitaminique de ce genre se manifestait.

Des dyscrasies sanguines, se traduisant par une diminution du taux de l'hémoglobine et des hématies, de même que par de la leucopénie, de l'agranulocytose et du purpura ont été rapportées. L'apparition de ces anomalies nécessitera un arrêt du traitement. Il est également conseillé de faire des vérifications périodiques de la formule sanguine en cours de traitement. On devra utiliser avec prudence les inhibiteurs de la MAO chez les patients traités à l'hydralazine.

La posologie d'APRESOLINE devrait probablement être limitée à 200 mg par jour chez les "acétylateurs" lents. Dans les cas où l'on envisagerait de donner des doses plus élevées et chaque fois que possible, il sera prudent de déterminer à l'avance le phénotype du patient.

### Réactions indésirables

Dans les 24 ou 48 premières heures du traitement : céphalées, palpitations, tachycardie, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée et angine de poitrine. Ces réactions sont habituellement réversibles par la réduction des doses; on peut également les prévenir ou les atténuer par l'administration simultanée de l'hydralazine avec la réserpine ou un bêta-bloqueur.

Moins fréquemment : congestion nasale, rougeur congestive, larmoiement, conjonctivite; névrite périphérique se manifestant par des paresthésies, engourdissements, picotements; oedème, étourdissements; tremblements; crampes musculaires; réactions psychotiques se traduisant par de la dépression, de la désorientation ou de l'anxiété; hypersensibilité (dont des éruptions cutanées, urticaire, prurit, fièvre, frissons, arthralgies, éosinophilie, et dans de rares cas, hépatite); constipation; dysurie; dyspnée; iléus paralytique; lymphadénopathie; splénomégalie; dyscrasies sanguines consistant en une réduction du taux de l'hémoglobine et des hématies, leucopénie, agranulocytose et purpura; hypotension; réponse vasopressive paradoxale.

Réactions tardives : l'administration à long terme de l'hydralazine à des doses relativement élevées peut engen-

drer l'apparition d'un état rhumatoïde aigu. A un degré avancé, cet état se traduit par un syndrome rappelant le lupus érythémateux disséminé. La fréquence de ces effets indésirables s'accroît avec l'augmentation des doses et la durée du traitement; elle est plus élevée chez les sujets où l'acétylation du médicament est lente que chez ceux où elle est rapide. Apparition d'anticorps antinucléaires et tests L.E. positifs.

### Symptômes et traitement du surdosage

Symptômes : hypotension, tachycardie, céphalées et rougeur congestive généralisée. Des signes d'ischémie myocardique, de même que des arythmies, peuvent se manifester.

Le surdosage sévère peut causer un état de choc profond. Traitement : il n'existe pas d'antidote spécifique. Evacuer le contenu de l'estomac en prenant les précautions voulues pour éviter l'aspiration et protéger les voies aériennes; si l'état général du malade le permet, instiller une mixture de charbon animal activé dans le conduit oesophagien. On envisagera le recours à ces méthodes de réanimation, à moins qu'on ne doive les laisser de côté, qu'après stabilisation de l'état cardiovasculaire du malade étant donné qu'elles peuvent précipiter les arythmies ou intensifier l'état de choc.

Le soutien de l'appareil cardio-vasculaire s'avère essentiel. On traitera l'état de choc en rétablissant le volume sanguin, mais en évitant d'utiliser les vasopresseurs, dans la mesure du possible. Si toutefois une médication de ce genre s'avérait nécessaire, il faudrait utiliser si possible un agent qui soit le moins susceptible de précipiter une arythmie ou d'aggraver une arythmie existante. Surveiller l'ECG en cours d'administration. Il pourra être nécessaire de digitaliser le patient. La fonction rénale devra être surveillée de près et assistée au besoin.

On n'a pas rapporté d'expérience sur l'utilisation de la dialyse extra-corporelle ou péritonéale.

### Posologie et administration

Ajuster la posologie selon la réponse tensionnelle individuelle.

Voie orale - Traitement d'attaque : 10 mg 4 fois par jour pendant 2 à 4 jours, puis 25 mg 4 fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine de traitement. A partir de la deuxième semaine et les semaines suivantes, 50 mg 4 fois par jour.

Entretien : ajuster la posologie au minimum efficace. Après la période de titration, le traitement pourra être poursuivi à raison de deux prises quotidiennes chez certains patients.

La posologie maximale est en général de 200 mg par jour.

Dans quelques cas, jusqu'à 300 mg par jour peuvent être nécessaires. Chez ces patients, on pourra envisager d'administrer en même temps qu'APRESOLINE un diurétique thiazidique ou la réserpine, ou l'un et l'autre ou encore un agent de blocage bêta-adrénérique. Toutefois, lors de l'association d'autres agents à l'APRESOLINE, il est indispensable de doser individuellement chacun des composants de la polythérapie de manière à ne donner que la plus faible dose possible de chaque médicament.

Voie parentérale : Les patients doivent être hospitalisés. La dose habituelle d'APRESOLINE dans ces cas est de 20 à 40 mg par voie i.m. ou en injection i.v. lente, ou en goutte-à-goutte i.v.; la dose sera répétée, au besoin. Dans les cas d'atteinte rénale grave, on pourra avoir à réduire la posologie.

Pour le goutte-à-goutte i.v., on diluera le contenu de(s) l'ampoule(s) dans une solution de sorbitol à 5%, dans un soluté physiologique ou une solution de Ringier; l'emploi de soluté glucosé n'est pas approprié ici.

On fera des vérifications fréquentes de la tension artérielle. La baisse tensionnelle peut être amorcée dans les quelques minutes suivant l'injection, la baisse maximale moyenne se produisant en l'espace de 10 à 80 minutes.

Chez les patients présentant une élévation de la pression intracrânienne avant le traitement, l'effet antihypertenseur du médicament peut causer une ischémie cérébrale plus prononcée.

On peut en général reprendre l'administration orale d'APRESOLINE dans les 24 à 48 heures suivant l'administration parentérale.

### Présentation

Comprimés à 10 mg : jaunes, non enrobés, biconvexes, sécables, avec code d'identification "FA" sur un face et monogrammes CIBA sur l'autre. Flacons de 100 et 500.

Comprimés à 25 mg : bleus, enrobés, avec code d'identification "GF" sur une face et monogrammes CIBA sur l'autre. Flacons de 100 et 500.

Comprimés à 50 mg : roses, enrobés, avec code d'identification "HG" sur une face et monogrammes CIBA sur l'autre. Flacons de 100 et 500.

Ampoules : 1 ml de solution titrée à 20 mg de chlorhydrate d'hydralazine, 103,6 mg de propylène glycol, 0,65 mg de p-hydroxybenzoate de méthyle et à 0,35 mg de p-hydroxybenzoate de propyle dans de l'eau à injection. Boîtes de 10.

Guide de prescription complet fourni sur demande.

### Bibliographie:

1. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Sixth Edition, page 799-801 - Goodman's and Gilman's, 1980.

corps monoclonaux) nous puissions surmonter partiellement cet obstacle. On pourrait alors entrevoir la possibilité d'étudier la régulation de ces cellules quant à l'expression génétique. Les étapes de la transformation maligne des cellules-souches seraient identifiées et on pourrait comprendre la relation, encore incertaine, qui existe entre les cellules-souches dites normales et les populations de cellules leucémiques.

### Summary

The integrity of the hemopoietic system depends on the presence of primitive stem cells. These were initially identified in animal systems. It is now possible to obtain proliferation in culture from all classes of hemopoietic progenitors, including the most primitive stem cells who give rise to more mature progenitors. Hemopoiesis can now be studied effectively in man at the stem cell level which is the likely site of neoplastic transformation in malignant hematological diseases.

### Bibliographie

1. Till J.E., McCulloch E.A. : Hemopoietic Stem Cell Differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1980 ; 605 : 431-459.

2. Till J.E., McCulloch E.A. : A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radia. Res.*, 1981 ; 14 : 213-222.

3. Fialkow P.J. : Cell lineages in hemopoietic neoplasia studied with G-6PD cell markers. *J. Cell Phys.*, (suppl) 1982 : 37-44.

4. Quesenberry P., Levitt L. : Hemopoietic Stem cells. *N.E.J.M.*, 1979 ; 301 : 755-760, 819-823, 867-872.

5. Fauser A.A., Messner H.A. : Granuloerythropoietic Colonies in human bone marrow, peripheral blood and cord blood. *Blood*, 1978 ; 52 : 1243-44.

6. Messner H.A., Fauser A.A., Lépine J., Martin M. : Properties of human pluripotent hemopoietic progenitors. *Blood Cells*, 1980 ; 6 : 595-607.

7. Lépine J., Messner H.A. : Pluripotent Hemopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia, 1982 : (soumis pour publication).

C I B A

Mississauga, Ont.  
L5N 2W5

# Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant : aspects thérapeutiques

Myriam Weyl<sup>(1)</sup>, Jocelyn Demers<sup>(2)</sup> et Paul Benoit<sup>(3)</sup>

## Résumé

Les leucémies représentent 35% des cancers de l'enfant. Le taux de survie après cinq ans de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques est de l'ordre de 50%. Les progrès réalisés ces dernières années concernent essentiellement la mise en évidence de l'hétérogénéité clinique et biologique de la leucémie. Les méthodes thérapeutiques sont échelonnées en fonction des critères de pronostics cliniques et biologiques de la maladie. Leurs différents aspects sont étudiés dans cette mise au point, en s'inspirant de la revue de la littérature : chimiothérapie conventionnelle, prophylaxie du système nerveux central, transplantation de moelle et techniques expérimentales.

**L**es leucémies aiguës et chroniques de l'enfant représentent 35% des cancers de l'enfant et 80% des leucémies aiguës sont lymphoblastiques<sup>2</sup>. En Suède, 4,4 pour 100 000 enfants sont traités pour leucémie aiguë, 84% d'entre eux étant atteints de leucémie aiguë lymphoblastique<sup>19</sup>. Aux États-Unis, 2100 nouveaux cas de leucémie aiguë lymphoblastique sont diagnostiqués par année<sup>2</sup>. Au Canada, près de 200 cas sont répertoriés, dont 60 dans la province de Québec. L'Hôpital Sainte-Justine à Montréal reçoit une trentaine d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique par année.

Le but de la présentation est d'exposer les divers aspects thérapeutiques de la leucémie aiguë lymphoblastique en 1983, en insistant sur les facteurs de risque pronostique et l'hétérogénéité biologique de la maladie.

## Classification

Un schéma de classification basé sur la morphologie de la lignée lymphoïde a été proposé par le groupe coopératif de travail Français-Américain-Britannique (FAB). Les cellules lymphoblastiques sont divisées en trois catégories selon leur taille, l'as-

pect du noyau et du cytoplasme : on distingue L<sub>1</sub> - L<sub>2</sub> - L<sub>3</sub>. La morphologie L<sub>1</sub> est associée à un meilleur pronostic que L<sub>2</sub> et la variété L<sub>3</sub> (de morphologie cytologique identique aux cellules du lymphome de Burkitt) a le plus mauvais pronostic, mais est la forme cytologique la plus rare.

C'est grâce à l'application des techniques pour l'identification des marqueurs de surface que différents sous-groupes immunologiques ont été mis en évidence, confirmant la grande hétérogénéité de la maladie. Les premières études immunologiques ont utilisé des marqueurs des cellules B et T et ont permis l'identification de trois principaux sous-groupes de leucémie aiguë lymphoblastique. Environ 20 à 30% des enfants ont des lymphoblastes avec des marqueurs de surface de cellules T (caractérisés par leur capacité à former des rosettes en présence d'érythrocytes de mouton). Les lymphoblastes de la majorité des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique manquent de marqueurs de surface de cellules B et T et sont appelés cellules non B non T ou lymphoblastes nuls. 1,2% des cellules lymphoblastiques ont des immunoglobulines de surface et des récepteurs au complément caractéristiques des lymphocytes B normaux. Les patients avec des lymphoblastes T ont une durée de rémission plus courte que les enfants avec une leucémie aiguë lymphoblastique non B, non T.

Par ailleurs, l'investigation des lymphoblastes a confirmé la présence de récepteurs aux glucocorticoïdes notamment dans les cellules non B non T et la présence de ce paramètre joue un rôle pronostique important en thérapeutique grâce à la production d'anticorps monoclonaux spécifiques ; une classification immunologique plus

1) M.D., Chef de clinique des hôpitaux de Dijon (France), Fellow en hématologie pédiatrique de l'Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

2) M.D., hémato-oncologue pédiatrique, service d'hémato-oncologie de l'Hôpital Sainte-Justine.

3) M.D., hémato-oncologue pédiatrique, Chef du service d'hémato-oncologie de l'Hôpital Sainte-Justine.

### Tirés à part :

Docteur Jocelyn Demers, Hôpital Sainte-Justine, 3175 chemin Côte Ste-Catherine, Montréal (Québec) Canada, H3T 1C5.

Article reçu le : 9.2.83

Avis du comité de lecture le : 18.2.83

Acceptation définitive le : 14.3.83

complexe est permise et explique l'hétérogénéité biologique de la maladie.

### Facteurs de pronostics cliniques

Le problème du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique doit se concevoir avec la notion de leucémie aiguë standard et de leucémie aiguë à haut risque. Une grande proportion de patients ont des risques standards définis par des caractéristiques cliniques et biologiques. Pour ces patients, le but est de maintenir l'efficacité de ce traitement tout en essayant de réduire ses conséquences tardives.

Parmi les critères retenus (tableau I) le compte initial de leucocytes et l'âge du patient demeurent les plus importants. Dans les grandes séries, le risque de rechute augmente de façon continue et parallèle avec le compte initial de leucocytes<sup>1,2</sup>. Un taux initial de leucocytes à 50 000/mm<sup>3</sup> oriente l'enfant vers le groupe à haut risque initial de rechute dans les deux premières années.

Tableau I

#### Facteurs de pronostic

<b>Majeurs:</b>	taux initial des leucocytes âge
<b>Autres:</b>	sexe race viscéromégalie et adénopathie masse médiastinale taux initial de l'hémoglobine taux initial des plaquettes sanguines classification morphologique (L <sub>1</sub> , L <sub>2</sub> , L <sub>3</sub> ) études cytochimiques marqueurs de surface immunoglobulines sériques méningite leucémique temps pour obtenir la rémission

L'âge au moment du diagnostic est le deuxième critère majeur de pronostic : il sera bon entre 3 et 7 ans, plus mauvais avant et après ce groupe d'âge.

La majorité des études montre une nette supériorité de survie prolongée chez les filles par rapport aux garçons ; cette différence n'est qu'en partie explicable par la tendance aux rechutes médullaires après rechutes testiculaires. Bien qu'on reconnaisse actuellement comme de mauvais pronostics la présence d'une masse médiastinale, ce critère perd sa valeur si on tient compte du nombre de leucocytes, car les patients avec une masse médiasti-

nale se présentent souvent avec un compte élevé de leucocytes.

Il est intéressant de constater que toutes les différences pronostiques sont exprimées avant les deux premières années de traitement. Ensuite le taux de rechute dans le groupe standard et à haut risque est identique.

Après trois ans d'évolution sans évidence de maladie, si le traitement est arrêté le risque de récurrences sera de l'ordre de 20 à 25%<sup>1,10,11</sup>. Le temps nécessaire pour obtenir une rémission est habituellement plus long chez les patients qui recuteront ultérieurement. Un patient à bons critères de pronostic, c'est-à-dire dont l'âge est compris entre 3 et 7 ans avec un compte de leucocytes inférieur à 10 000/mm<sup>3</sup> a 90% de chances d'être en rémission après quatre à cinq ans d'évolution ; un patient dont le compte de leucocytes sera supérieur à 50 000/mm<sup>3</sup> possédera moins de 50% de chances d'être en rémission après deux ans<sup>1</sup>. En moyenne, le taux de guérison moyen pour tous les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique serait selon certains auteurs de l'ordre de 50%<sup>2</sup>.

### Traitements

Les récentes découvertes concernant l'hétérogénéité des leucémies aiguës lymphoblastiques ont un impact important sur son traitement. Bien que l'association chimiothérapie-radiothérapie demeure la modalité thérapeutique principale, des efforts pour définir un traitement standard paraîtraient inappropriés avec nos connaissances actuelles. L'identification de groupes de risques a permis d'échelonner une thérapeutique mais les principes du traitement restent les mêmes, à savoir l'induction d'une rémission, une prophylaxie du système nerveux central, un traitement d'entretien.

#### ● Induction de rémission

Les patients à risques bas ou intermédiaires reçoivent une chimiothérapie conventionnelle couplant Vincristine, Prednisone à un troisième agent (Asparaginase, Anthracycline ou autres). Les patients à hauts risques ont intérêt à être traités de façon plus énergique, et selon différents protocoles on utilisera une polychimiothérapie associant Cyclophosphamide, Adriamycine, 6-Thioguanine et Cytosine-Arabinoside (Ara-C)<sup>4</sup> ou selon d'autres modalités d'agressivité comparable.

#### ● Prophylaxie du système nerveux central

De tous les progrès réalisés dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques dans les derniers quinze à vingt ans, l'institution de la prophylaxie du système nerveux central a été le plus significatif. La rationnelle pour une thérapeutique préventive spécifique du système nerveux central est basée sur l'hypothèse suivante : le système nerveux est un site "sanctuaire" où des cellules leucémiques cliniquement non-détectables sont protégées de l'exposition aux concentrations cytotoxiques administrées par la barrière hémato-méningée. En accord avec ce concept, la prévention des rechutes du système nerveux central pourrait être mieux appelée thérapeutique présymptomatique que prophylactique<sup>18</sup>. Le traitement des sanctuaires diminue la fréquence des rechutes médullaires ultérieures et augmente la proportion des patients en rémission complète. L'administration de la prophylaxie du système nerveux central a lieu après la fin du traitement d'induction et une fois la rémission obtenue. Elle comporte une irradiation crânienne de l'ordre de 1800 à 2400 rads associée à des injections de Méthotrexate intra-thécales et/ou à des injections intra-veineuses à doses intermédiaires et répétées de Méthotrexate<sup>6,7,9</sup>.

#### ● Le traitement d'entretien

Si une thérapeutique additionnelle n'est pas administrée, la majorité des patients rechutera en quelques mois<sup>1</sup>.

Pourquoi existe-t-il une persistance de cellules leucémiques après l'induction de rémission ? Les mécanismes proposés par les différents auteurs<sup>1</sup> incluent le développement d'une résistance aux drogues, la résidence de cellule leucémiques dans des sites sanctuaires (système nerveux central, testicules) et le maintien d'une population cellulaire en état cinétique G<sub>0</sub> où elle serait moins vulnérable à la chimiothérapie. Pour être efficace dans la prévention des rechutes, le traitement d'entretien ne doit pas seulement supprimer la croissance des cellules leucémiques, il doit poursuivre la cytoréduction leucémique sans entraîner une résistance au traitement<sup>1</sup>. Les différents protocoles utilisent dans les groupes à risques standards 6-Mercaptopurine et Méthotrexate. Dans les groupes à haut

risques, une intensification avec polychimiothérapie sera utilisée<sup>4</sup>. Des injections intra-thécales mensuelles de Méthotrexate pourraient être réalisées conjointement dans les deux groupes de patients selon les auteurs<sup>9</sup>.

### ● **Traitement des rechutes**

On distingue trois sites majeurs de rechute dans la leucémie aiguë lymphoblastique : la moelle osseuse, le système nerveux central et les testicules. Le site de rechute le plus fréquent et le plus menaçant est la moelle. Une rechute médullaire durant le traitement signifie la perte presque inévitable de tout espoir de contrôle de maladie à long terme. Toutefois, quand une rechute médullaire se produit, une réinduction de rémission peut être obtenue dans presque 80% des cas. Une thérapeutique avec trois agents en association apparaît préférable en induction.

En fait, le problème des rechutes réside surtout dans le manque de médicaments efficaces pour le traitement d'entretien. Chez la plupart des patients, les agents les plus efficaces ont été utilisés pour l'induction de première rémission et une résistance à ce traitement est apparue, expliquant la rechute. Il est important d'insister sur le fait qu'une rechute médullaire prédispose à une atteinte méningée ultérieure. Celle-ci sera traitée par des injections répétées de Méthotrexate intra-thécales auxquelles on pourra ajouter de la Cytosine arabinoside et de l'hydrocortisone.

Des études récentes insistent sur les rechutes testiculaires : 8 à 16% des garçons en traitement ou à l'arrêt du traitement peuvent connaître une telle complication. Ce pourcentage peut aller jusqu'à 41% chez les enfants dont le traitement a été arrêté depuis un certain temps<sup>8</sup>.

Askin rapporte un pourcentage de 8,5% de biopsie testiculaire positive chez 59 garçons biopsiés après trois années de rémission complète<sup>8</sup>. La chimiothérapie systémique ne pourrait donc pas dans tous les cas contrôler localement la maladie et une radiothérapie testiculaire de l'ordre de 1800 à 2400 rads pourrait être bénéfique chez les patients à risques élevés. Lorsque la rechute testiculaire est prouvée par biopsie, le traitement est alors une radiothérapie sur les deux testicules. L'effet d'une rechute testiculaire sur le pronostic dépend essentiellement de sa survenue de façon isolée ou avec une rechute hématologique concomitante.

### ● **Autres modalités thérapeutiques**

La transplantation de moelle utilise une technique associant une chimiothérapie à très hautes doses suivie d'une irradiation corporelle totale et d'une infusion intra-veineuse d'une moelle provenant d'un donneur histocompatible dans le cas d'une allogreffe<sup>13</sup>. L'intérêt de la transplantation a été stimulé par les résultats peu favorables obtenus chez les patients en rechute sous chimiothérapie conventionnelle ; on note chez ces patients une prolongation de survie rapportée à près de 10% pour les receveurs d'une moelle d'un donneur compatible. De meilleurs résultats sont obtenus chez les patients transplantés en rémission d'où certaines indications d'allogreffe en première rémission pour les patients à mauvais risques avec donneur HLA compatible.

Par ailleurs, des tentatives d'autogreffe de moelle osseuse sont réalisées grâce aux anticorps monoclonaux : la moelle du patient est prélevée en première rémission, traitée *in vitro* par anticorps monoclonaux et réinjectée lors d'une rechute. Ces techniques font partie des projets expérimentaux qui permettent d'envisager des perspectives d'avenir. Dans le même ordre d'idées, des médicaments expérimentaux peuvent être utilisés en dernier recours lors d'un échec complet de la thérapeutique conventionnelle.

Dans une étude en phase I employant du 5-AZA-2'-Déoxycytidine, Rivard et coll rapportent deux cas de rémission complète sur 7 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire à tout traitement conventionnel<sup>14</sup>. Un des intérêts de ces protocoles expérimentaux est d'étudier les mécanismes biologiques des cellules leucémiques et d'employer les agents moléculaires adaptés au fonctionnement métabolique de ces cellules notamment lors de leur activité enzymatique ; le but est d'avoir un rôle cytotoxique maximal voire parfois de tenter d'induire une différenciation cellulaire.

### **Arrêt de traitement**

La durée exacte du traitement n'est pas encore clairement définie, mais les différents auteurs cessent la chimiothérapie après deux à cinq ans de rémission complète.

Le site le plus fréquent de rechute est médullaire et survient dans

l'année suivant l'arrêt du traitement<sup>11,12</sup>. Le risque de rechute est considérablement moins important dans la deuxième et troisième année suivant l'arrêt du traitement.

La possibilité de détecter des cellules leucémiques résiduelles pourrait être utile non seulement pour évoquer une guérison mais également pour établir une durée de traitement. Actuellement les seules possibilités permettant d'affirmer une guérison seraient les observations d'un grand nombre de patients en arrêt de traitement au-delà de plusieurs années<sup>1</sup>.

### **Conséquences tardives du traitement**

L'augmentation du pourcentage de survie des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique permet de retenir l'attention sur l'apparition de conséquences tardives de la maladie et de son traitement.

Des déficits neuropsychologiques<sup>6</sup> ont été observés avec difficultés de mémorisation et imputés à la prophylaxie du système nerveux central et notamment la radiothérapie crânienne.

Le risque de néoplasie secondaire est notable particulièrement si aucun autre facteur de risques n'intervient pour l'expliquer. D'après Mauer<sup>18</sup>, une des conséquences tardives les plus difficiles est d'établir dans la société la notion de curabilité de la leucémie qui permettrait une intégration sociale plus aisée, d'où l'intérêt des traitements de support pendant la phase aiguë de la maladie et ultérieurement.

En effet, une contribution active d'une équipe psychosociale paraît indispensable pour supporter matériellement et psychologiquement les enfants et les parents<sup>15,16</sup>. Par ailleurs, une participation active des parents aux traitements de leur enfant est fortement recommandée<sup>17</sup>.

### **Summary**

Leukemia represents about 35% of the cases of cancer that occur in children. The survival after 5 years of treatment is about 50% in children with acute leukemia. Recent progress in the past few years have shown that clinically and biologically that leukemia is a heterogeneous disease. The choice of therapy depends on the biological and prognostic factors of this disease. In this regard, the different aspects of this disease are studied from the point of view of the litera-

► page 447

Les personnes souffrant de  
Brûlures,  
Coupures,  
Dermatite,  
Contusions,  
Égratignures,  
Conjonctivite,  
Otite externe

ou de toute infection dermatologique<sup>†</sup>  
apprécieront que vous leur recommandiez  
ou prescriviez les préparations Polysporin



A titre prophylactique ou thérapeutique

## Onguent Polysporin

(polymyxine B—bacitracine)

La préparation antibiotique topique N° 1

Également offerts:

Crème Polysporin  
(polymyxine B—gramicidine)

Gouttes Oto-Ophtalmiques Polysporin  
(polymyxine B—gramicidine)

Onguent Ophtalmique Polysporin\*  
(polymyxine B—bacitracine)

PAAB  
CCPP

\*Nom déposé  
W-2001

†Causée par un organisme sensible



DIVISION MÉDICALE WELLCOME  
BURROUGHS WELLCOME INC.  
KIRKLAND, QUÉ.

# Le traitement de la leucémie aiguë par transplantation médullaire : expérience québécoise.

Witold B. Rybka<sup>(1)</sup>, Claude Perreault<sup>(2)</sup>  
et Daniel R. Noël<sup>(3)</sup>

## Résumé

La greffe de moelle a maintenant un rôle bien établi dans le traitement des leucémies aiguës. La survie actuarielle des malades âgés de moins de trente ans et greffés lors d'une rechute est de 27% pour deux ans, comparativement à 67%, pour les malades greffés en rémission. Il semble que les rechutes soient rares après deux années d'évolution. Ces malades ont donc une excellente chance d'être guéris. Les complications majeures les plus fréquentes sont la GVHD et la pneumonie interstitielle. La fréquence de ces complications augmente avec l'âge. Une attention particulière doit être apportée à la sélection du malade, au choix du moment de la greffe et de la chimio-radiothérapie qui la précède. L'effet antileucémique de la GVHD paraît important dans l'évolution et la survie à long terme.

nant, et c'est avec cette dernière qu'ont été obtenus la plupart des résultats couramment cités. Depuis quelques temps, cette approche tend à ce modifier. Ces modifications seront discutées ultérieurement.

## 2. La reconstitution de la fonction médullaire et de l'immuno-compétence à partir de cellules souches hémopoïétiques en provenance d'un donneur approprié

La sélection d'un donneur est, à toute fin pratique, limitée à la fratrie. Le donneur et le receveur doivent partager les mêmes antigènes d'histocompatibilité. Ils doivent donc être identiques dans le système HLA et ne pas induire de réaction réciproque en culture lymphocytaire mixte (MLC). La compatibilité dans le système de groupe ABO est préférable, mais n'est pas essentielle. On peut surmonter le problème d'une incompatibilité ABO en procédant à des plasmaphères massives chez le receveur, ou en éliminant du greffon les globules rouges du donneur<sup>2-3</sup>. On préférera un donneur chez lequel il n'y a pas d'évidence d'infection antérieure au cytomégalovirus (CMV). Le sexe est un critère de sélection si plusieurs donneurs sont disponibles. Depuis quelques temps, certaines greffes ont été réalisées avec succès, malgré une incompatibilité partielle en HLA-A, B ou D<sup>4-5</sup>. De plus, quelques greffes ont été effectuées entre donneurs et receveurs non apparentés, mais histocompatibles. Cet aspect de la transplantation médullaire demeure cependant peu exploré.

**E**n 1977, Thomas et coll.<sup>1</sup> publièrent les résultats de 100 transplantations médullaires, effectuées dans des cas de leucémie aiguë, tant lymphoblastique (LAL), que non-lymphoblastique (LANL), en phase terminale et réfractaire à toute chimiothérapie. Douze de ces malades demeurent en rémission complète six à onze ans après leur greffe. Ces résultats démontrent, d'une part, la possibilité de réaliser un tel traitement et, d'autre part, son potentiel curatif sur la leucémie aiguë. Les bases de ce mode de traitement reposent sur trois éléments.

## 1. Une thérapie cyto-réductrice violente, constituée habituellement de chimio-radiothérapie

Cette méthode vise à éliminer le clone leucémique chez le receveur. La technique standard consiste à administrer la Cyclophosphamide à la dose de 120 mg/kg, répartie sur deux jours. Ceci est suivi d'une irradiation totocorporelle à la dose de 1 000 rads, délivrés au rythme de cinq à sept rads/min., en une séance. Cette méthode a été la plus répandue jusqu'à mainte-

1) M.D., FRCP(c). Directeur, unité de greffe de moëlle, Hôpital général de Montréal ; Professeur adjoint, département de médecine, Université McGill.

2) Unité de transplantation médullaire, Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

3) M.D., FRCP(c). Unité de greffe de moëlle et service d'hématologie-oncologie, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal ; Professeur adjoint, département de médecine, Université de Montréal.

Les institutions suivantes ont contribué à cette étude : l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont de Montréal et le Groupe coopératif de transplantation médullaire du Québec (l'Hôpital général de Montréal, l'Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis, l'Hôpital de Montréal pour enfants, l'Hôpital Royal Victoria et l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal).

### Tirés à part :

D<sup>r</sup> Witold B. Rybka, Hôpital général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal (Québec) H3G 1A4.

Article reçu le : 17.1.83

Avis du comité de lecture le : 21.1.83

Acceptation définitive le : 18.2.83

### 3. L'interaction entre le greffon et les cellules leucémiques résiduelles

Le greffon médullaire, provenant d'un donneur sain, contient des cellules souches multipotentielles qui permettront une reconstitution hématologique chez le receveur. Le greffon deviendra donc, lui-même immunocompétent. Cette immuno-compétence du greffon peut conduire à l'une des complications de la transplantation médullaire, à savoir une entité clinique appelée "maladie du greffon" (graft versus host disease ou GVHD). En contrepartie, cette réaction du greffon contre l'hôte peut avoir un effet bénéfique pour le malade. Cette activité anti-leucémique de la GVHD est maintenant établie<sup>6-7</sup>, et constitue une forme unique d'immunothérapie.

#### Résultats

Jusqu'à présent, 41 malades atteints de leucémie aiguë ont été traités par greffe de moelle au Québec. Seulement deux malades avaient un jumeau identique (greffe syngénique) alors que 39 malades ont subi une greffe allogénique. Les résultats sont illustrés dans la figure 1 pour l'ensemble des malades et dans la figure 2 pour les malades de moins de 30 ans. Les taux de morbidité et de mortalité sont inscrits dans le tableau I. Les deux greffes syngéniques ont été réalisées chez des malades en première rémission complète de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et ces malades sont encore en rémission complète après plus de deux ans d'évolution (2,1 et 2,2 années).

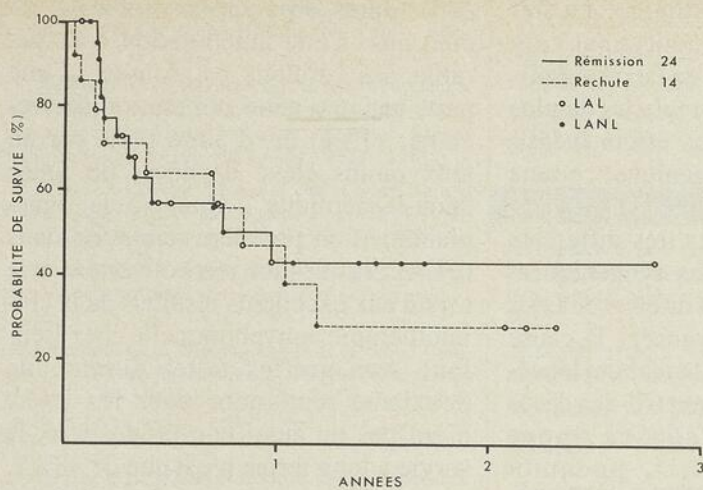


Figure 1 — Leucémie aiguë — Survie après greffe de moelle allogénique pour l'ensemble des malades.

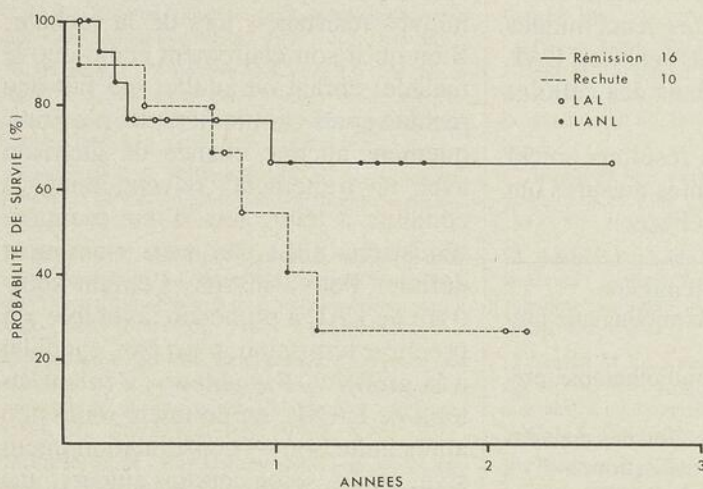


Figure 2 — Leucémie aiguë — Survie après greffe de moelle allogénique. Malades âgés de moins de 30 ans.

Tableau I

Leucémie aiguë. Greffe de moelle allogénique. Morbidité et mortalité.

Âge (années)	Nombre	Survie (%)	Décès (%)	Rechute (%)	GVH $\geq$ Grade II (%)	Pneumonie interstitielle (%)
0 - 9	3	2 (67)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10 - 19	11	5 (45)	6 (55)	3 (27)	3 (27)	4 (36)
20 - 29	13	8 (62)	5 (38)	4 (31)	6 (75)	7 (54)
30 - 39	11	2 (18)	9 (82)	1 (9)	7 (64)	9 (82)
40 - 49	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)

#### Discussion

##### Leucémies "réfractaires"

L'expérience du groupe de Seattle sur des malades souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou non-lymphoblastique (LANL) en phase avancée et réfractaire à la chimiothérapie, donne 12% de rémissions

complètes prolongées. Par ailleurs, 20 à 30% des malades greffés en début de rechute, alors qu'ils ne sont ni infectés, ni immunisés contre les produits sanguins, atteignent une rémission de longue durée. Il demeure donc que le taux de rechute est d'environ 70%, dans ces catégories de malades. La majorité de ces rechutes surviennent dans les 18

premiers mois après la greffe. Après 24 mois, les rechutes sont rares et, par conséquent, les malades sont probablement guéris. Nos résultats démontrent une survie actuarielle de 28% à deux ans chez les leucémiques en rechute. Ces résultats sont le reflet de notre approche, qui est d'améliorer le plus possible l'état général du malade avant de procéder à la greffe. Ainsi, avec des soins appropriés, on peut espérer guérir environ le quart des patients greffés en rechute précoce.

Les échecs thérapeutiques, chez de tels patients, sont dus à plusieurs facteurs dont la rechute leucémique, la GVHD et la pneumopathie interstitielle. Ces conditions sont elles-mêmes compliquées d'infections bactériennes, virales et mycotiques, lesquelles constituent les causes immédiates de décès. Il faut souligner la

coexistence fréquente de la GVHD et de la pneumonie interstitielle. La fréquence de ces deux complications croît avec l'âge et assombrit de façon significative le pronostic des malades de plus de 30 ans. Le rôle des effets indésirables de la greffe allogénique, comme cause de cette morbidité, est bien démontré par les résultats très différents observés lors de greffes syngéniques. Chez 34 de ces malades atteints de LAL ou LANL en phase avancée, la cause principale de décès est la rechute leucémique (70%)<sup>8</sup>. Seulement 6% des décès sont reliés à des causes "non-leucémiques" (GVHD, pneumopathie); 24% de ces malades ont une rémission prolongée. Par contre, dans les cas de greffe allogénique, 26% des patients décèdent en rechute, alors que 56% meurent de cause "non-leucémique". Il est intéressant de mentionner que des rechutes leucémiques ont été observées, tant dans les LAL que dans les LANL, dans des cellules du donneur<sup>9-10</sup>.

Bien que ces résultats soient encourageants, différentes mesures ont été prises pour les améliorer :

- 1- Greffe en période de rémission
- 2- Intensification de la chimiothérapie pré-greffe
- 3- Intensification de la radiothérapie pré-greffe
- 4- Amélioration de la sélection des malades
- 5- Étude plus poussée et utilisation, s'il y a lieu, de l'effet antileucémique de la GVHD.

Il est actuellement reconnu que toute tentative de seconde greffe après rechute est vouée à l'échec<sup>11</sup>.

### Leucémies en rémission

La transplantation médullaire, en période de rémission, se justifie par l'assertion que l'action antileucémique de la chimio-radiothérapie sera plus efficace étant donné le résidu tumoral minime et le fait d'intervenir avant que les cellules ne soient devenues tout à fait résistantes. Dans notre étude, la figure 2 démontre que la survie est améliorée (67%) si la transplantation est faite en rémission plutôt qu'en rechute (27%), chez les malades de moins de 30 ans. Il est à noter que ces résultats regroupent des malades en première et deuxième rémission de LAL ou LANL. Ces résultats sont comparables à ceux des groupes de Seattle, du Royal Marsden Hospital, du City of Hope Hospital et de Minneapolis<sup>12</sup>. Dans ces études la survie des greffes en première rémis-

sion de LANL se situe entre 48% et 64%, après observation prolongée de cinq ans. Cette amélioration considérable des résultats est causée, d'une part, par une nette diminution des rechutes (15%) et, d'autre part, par un taux moins élevé de décès de cause "non-leucémique". Quant à la transplantation en première rémission dans la LAL, la question reste ouverte et cela est dû aux excellents résultats de la chimiothérapie conventionnelle chez l'enfant. Les greffes faites durant une deuxième rémission, pour les LAL, n'ont pas un aussi bon pronostic et la survie à long terme n'est que de 38%<sup>13</sup>. Les résultats sont à peu près les mêmes pour les LANL lors d'une greffe faite durant une seconde rémission<sup>12</sup>. Ces résultats, inférieurs à ceux obtenus durant une première rémission, sont peut-être causés par l'apparition de clones leucémiques résistants, lors de la rechute. Bien qu'il soit clairement établi que le malade, enfant ou adulte, qui fait une rechute après chimiothérapie, n'a pratiquement aucune chance de guérison avec un traitement conventionnel, la conduite à tenir, lors d'une première rémission, n'est pas aussi clairement définie. Pour l'instant, l'enfant souffrant de LAL à pronostic favorable, en première rémission, n'est pas "candidat à la greffe"<sup>13</sup>. Par ailleurs, l'enfant atteint de LANL, en première rémission après induction — consolidation intensive, aurait, selon certains auteurs, une espérance de survie de cinq ans de l'ordre de 55%<sup>14</sup>. Une étude comparant cette dernière approche avec la transplantation médullaire n'a pas encore été réalisée. Chez l'adulte atteint d'une LANL, certains auteurs ont rapporté 20% de survie de cinq ans<sup>15</sup>. Par conséquent, la décision de procéder à une transplantation durant une première rémission, plutôt que dans une phase plus avancée de la maladie, devra tenir compte de l'âge du patient et du fait que les meilleurs résultats sont obtenus chez des malades atteints de LANL en première rémission et âgés de moins de 30 ans. De toute évidence, cette attitude sera susceptible de changer dans le futur.

### Facteurs d'amélioration potentielle

Il n'a pas été possible, jusqu'à présent, d'éliminer les rechutes après greffe. Certains ont tenté d'intensifier la chimiothérapie ou la radiothérapie avant la greffe. Ces tentatives n'ont réussi qu'à augmenter la toxicité du

traitement, laquelle se traduit par une morbidité et une mortalité plus grandes, provenant surtout de complications infectieuses et pulmonaires.

Comme les radiations sont impliquées dans la physiopathologie des complications pulmonaires, certains groupes ont tenté de modifier le mode d'administration de l'irradiation corporelle totale<sup>16</sup>. La diminution de la quantité totale de radiation, de la vitesse d'irradiation (rads/min.), et le fractionnement des doses se sont avérés efficaces pour réduire la morbidité et la mortalité<sup>17</sup>. Il est actuellement trop tôt pour savoir si les effets bénéfiques de ces modifications seront neutralisés par une incidence accrue de rechutes.

Certains critères devraient nous amener à mieux sélectionner les candidats à une greffe de moelle : nature et évolution de la maladie, âge du malade, état clinique, sexe du donneur, dépistage d'infection antérieure au CMV. Les résultats de la transplantation médullaire semblent meilleurs lorsque le greffon provient d'un donneur mâle<sup>18</sup>. Il faut mentionner, enfin, que l'influence de la GVHD est remise en question. Différents protocoles sont actuellement à l'étude dans le but de prévenir la GVHD : méthotrexate, prednisone, sérum anti-lymphocytaire, cyclosporine A, fractionnement *in vitro* des lymphocytes T du greffon. Ces traitements sont faits de façon prophylactique car lorsque la GVHD est bien établie, son éradication est dans l'ensemble difficile. Cependant, la GVHD semble bien avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la leucémie. D'une part, les rechutes leucémiques sont moins fréquentes chez les malades ayant présenté une forme aiguë de GVHD : la survie globale cependant ne semble pas modifiée, peut-être en raison des complications propres à la GVHD<sup>6</sup>. D'autre part, les mêmes effets antileucémiques sont observés chez le malade ayant la forme chronique de GVHD, mais cette fois, il y a amélioration de la survie<sup>7</sup>. Certaines méthodes sont à l'étude pour mieux contrôler la GVHD, et on espère en tirer un effet antileucémique maximal en minimisant la toxicité.

### Indications nouvelles

Les leucémies aiguës ne sont pas les seules hémopathies malignes pour lesquelles la greffe de moelle est indiquée. Bien que la greffe de moelle faite en phase aiguë de la leucémie myéloïde chronique (LMC) soit

inefficace<sup>19</sup>, il semble que les résultats, en phase chronique ou même en phase accélérée, soient encourageants<sup>20</sup>. De plus, certains cas isolés de lymphome ont également été traités par greffe de moelle.

En conclusion, la greffe de moelle a maintenant une place importante dans le traitement des LAL et des LANL. Même après rechute, sous chimiothérapie, la greffe de moelle peut offrir une chance appréciable de rémission prolongée, voire de guérison. Chez certains malades choisis, la greffe faite précocement est le meilleur traitement. Les complications de la greffe sont graves, mais sont le plus souvent reliées à l'âge. Les perspectives d'avenir visent à améliorer les résultats, en définissant de meilleurs critères de sélection, en améliorant la chimio-radiothérapie avant la greffe, en modulant la GVHD, et enfin, en découvrant de nouvelles indications.

### Summary

Marrow transplantation has an established role in the treatment of acute lymphoblastic leukemia and acute non-lymphoblastic leukemia. In patients under thirty years of age, transplantation in relapse of leukemia results in an actuarial survival of 27% at 2 years as compared to 67% for transplantation in remission. Long term remission suggesting cure is possible as relapses are rarely seen following 2 years after marrow grafting. The major toxicities are graft-versus-host disease and interstitial pneumonia, both appearing to be age dependant. Modifications in patient selection, choice of chemotherapy and radiotherapy, as well as timing of transplantation all have important effects on outcome. The "graft-versus-leukemia" reaction may have important implications in the overall results.

### Bibliographie

1. Thomas E.D., Buckner C.D. et coll. : One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 1977 ; 49 : 511-533.
2. Bensinger W.I. et coll. : Immunoabsorption for removal of A and B blood group antibodies. *NEJM*, 1981 ; 304 : 160.
3. Sensenbrenner L.L. : Erythrocyte incompatible bone marrow transplantation : physical purging of red cells and clinical results. *Exp. Hematol.* 1981 ; 9 : 127 (A).
4. Clift R.A., Hansen J.A. et coll. : Marrow transplantation from donors other than HLA — identical siblings. *Transplantation*, 1979 ; 28 : 235.
5. O'Reilly R.J., Kapoor N. et coll. : Transplantation of histoincompatible, soybean lectin (SBA) separated, E-Rosette depleted marrow for severe combined immunodeficiency (SCID) and leukemia : early results in high risk patients. *Blood*, 1982 ; 60 : (Suppl.) 171a.

6. Weiden P.L., Flournoy N. et coll. : Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *NEJM*, 1979 ; 300 : 1068-1073.

7. Weiden P.C., Sullivan K.M. et coll. : Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *NEJM*, 1981 ; 304 : 1529-1533.

8. Fefer A., Cheever M.A., et coll. : Bone marrow transplantation for refractory acute leukemia in 34 patients with identical twins. *Blood*, 1981 ; 57 : 421-430.

9. Thomas E.D., Bryant J.I. et coll. : Leukemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. *Lancet*, 1972 ; 1 : 1310-1313.

10. Elfenbein G.J., Brogaonkar D.S. et coll. : Cytogenetic evidence for recurrence of acute myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation in donor hematopoietic cells. *Blood*, 1978 ; 52 : 627-636.

11. Wright S.E., Thomas E.D. et coll. : Experience with second marrow transplants. *Exp. Hematol.* 1976 ; 4 : 221-226.

12. Beutler E., McMillan R. et coll. : The role of bone marrow transplantation in the treatment of acute leukemia in remission. *Blood*, 1982 ; 59 : 1115-1117.

13. Johnson F.L., Thomas E.D. et coll. : A comparison of marrow transplantation with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second or subsequent remission. *NEJM*, 1981 ; 305 : 846-851.

14. Mayer R.J., Weinstein H.J. et coll. : The role of intensive postinduction chemotherapy in the management of patients with acute myelogenous leukemia. *Canc. Treat. Rep.*, 1982 ; 66 : 1455-1462.

15. Peterson B.A. et Bloomfield C.D. : Long term disease free survival in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood*, 1981 ; 57 : 1144-1147.

16. Keane T.J., Van Dyke J. et coll. : Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation : the relationship with total body irradiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1981 ; 7 : 1365-1370.

17. Thomas E.D., Clift R.A. et coll. : Marrow transplantation for acute non-lymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single dose irradiation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1982 ; 8 : 817-821.

18. Bortin M.M., Kay H.E. et coll. : Factors associated with interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation for acute leukemia. *Lancet*, 1982 ; 1 (8269) : 437-439.

19. Doney K., Buckner C.D. et coll. : Treatment of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation. *Exp. Hematol.* 1978 ; 6 : 738-747.

20. Champlin R., Ho W. et coll. : Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic or accelerated phase. *Blood*, 1982 ; 60 : 1038-1041.

suite de la page 442

ture published on conventional chemotherapy, prophylaxis of the central nervous system, bone marrow transplantation, and experimental therapy.

### Bibliographie

1. Poplack D.G. : Acute lymphoblastic leukemia and less frequently occurring leukemia in the young. *Cancer in the young*. Masson Publishing U.S.A., 1982 ; 405-460.
2. Miller D.R. : Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clin. North Amer.* 1980 ; 27 : (2) 269-291.
3. Simone J.V. : Outlook for acute lymphocytic leukemia in children in 1982. *Ann. Rev. Med.* 1981 ; 32 : 207-212.
4. Riehm H., Gadner H., Henze G., Langermann H.J., Odenwald E. : The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. *Amer. J. Ped. Hemat/Oncol.* 1980 ; 2 : (4) 299-306.
5. Sather H., Coccia P., Nesbit M., Level C., Hammond D. : Disappearance of the predictive value of prognostic variables in childhood acute lymphoblastic leukemia : a report from Childrens Cancer Study Group. *Cancer*, 1981 ; 48 : 370-376.
6. Green D.M., Brecker M.L., Blumens L.E., Grossi M., Freeman A.I. : The Use of intermediate dose Methotrexate in increased risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1982 ; 50 : 2722-2727.
7. Komp D.M., Fernandez C.H. et coll. : CNS prophylaxis in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 1982 ; 50 : 1031-1036.
8. Askin F.B., Land V.J. et coll. : Occult testicular leukemia : testicular biopsy at three years continuous complete remission in childhood leukemia. *Cancer*, 1981 ; 47 : 470-475.
9. Nesbitt M.E., Sather H. et coll. : Sanctuary therapy : a randomized trial of 724 children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res.* 1982 ; 42 : 674-680.
10. George S.L., Aur R.J., Mauer A.M., Simone J.V. : A reappraisal of the results of stopping therapy in childhood leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1979 ; 300 : 269-273.
11. Johansen O.J., Moe P.J. : Relapse rate after cessation of therapy in childhood leukemia. *Acta Ped. Scand*, 1980 ; 69 : 663-666.
12. Rivera G., Aur R.J. et coll. : Second cessation of therapy in childhood lymphocytic leukemia. *Blood*, 1979 ; 53 : (6) 1114-1120.
13. Thomas E.D. : The used potential of bone marrow allograft and wholebody irradiation in the treatment of leukemia. *Cancer*, 1982 ; 50 : 1449-1454.
14. Rivard G.E., Momparler R.L., Demers J., Benoit P., Raymond R., Lin K.T., Momparler L. : Phase I study on 5-AZA-2' - Deoxycytidine in children with acute leukemia. *Leukemia Res.* 1981 ; 5 : (6) 453-462.
15. Zwartjes W.J. : Status of the curability of childhood cancers. The psychological costs of curing the child with cancer. Raven Press, New-York, 1980 ; 277-284.
16. Lansky S.B., Cains N.U. et coll. : Childhood cancer : non-medical costs of the illness. *Cancer*, 1979 ; 43 : 403-408.
17. Demers J., Salvador H. : La participation des parents au traitement de l'enfant leucémique ou cancéreux. *Union méd. Canada*, 1979 ; 108 : (11) :1392-1393.
18. Mauer A.M. : Therapy of acute lymphoblastic leukemia in Childhood. *Blood*, 1980 ; 56 : 1-10.
19. Gustafsson G., Kreuger A. : Incidence of childhood leukemia in Sweden 1975-1980. *Acta Paediatric Scand*, 1982 ; 71 : 887-892.

## NOM DU MÉDICAMENT

# CAPOTEN<sup>®</sup>

(captopril)

Comprimés de 25, 50 et 100 mg

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

## EFFETS

Le mécanisme d'action de CAPOTEN (captopril) n'a pas encore été complètement élucidé. Il semble diminuer la tension artérielle, principalement par la suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone, toutefois il est antihypertenseur, même en cas d'hypertension à faible concentration de rénine. La rénine, une enzyme synthétisée par les reins, est libérée dans la circulation où elle agit sur un substrat de globuline plasmatique, pour produire l'angiotensine I, décapeptide relativement inerte. L'angiotensine I est ensuite convertie par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (E.C.A.) en angiotensine II, vasoconstricteur endogène puissant. L'angiotensine II stimule également la sécrétion d'aldostérone du cortex surrénalien, contribuant ainsi à la rétention de sodium et de liquide.

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

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

L'inhibition de l'E.C.A. entraîne une diminution de la concentration d'angiotensine II plasmatique et une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique (ARP), cette dernière résultant d'une perte de rétroaction négative sur la libération de rénine, due à une réduction de concentration d'angiotensine II. La réduction de concentration d'angiotensine II entraîne une diminution des sécrétions d'aldostérone et, par conséquent, de légères augmentations du taux de potassium sérique.

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

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

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

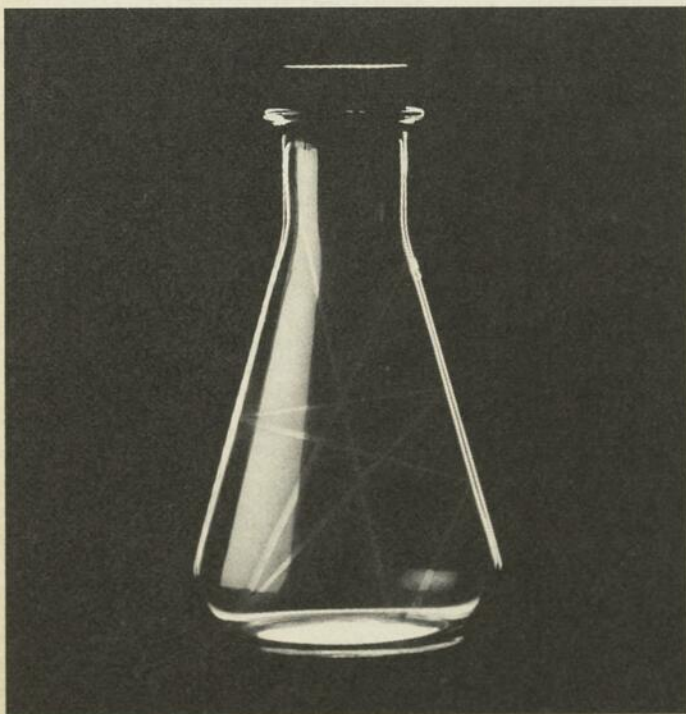
La tension artérielle est diminuée presque d'autant en position debout et en supination. Les effets orthostatiques et la tachycardie sont rares, mais peuvent se produire chez les malades dont le volume sanguin est diminué. La cessation brusque de l'administration de CAPOTEN ne s'est pas accompagnée d'une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

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

**Pharmacocinétique:** Après l'administration orale de doses thérapeutiques de CAPOTEN, il se produit une absorption rapide, les plus fortes concentrations dans le sang étant atteintes après environ une heure. La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal réduit l'absorption d'environ 30 à 40 p. cent. Après avoir marqué le produit au carbone-14, on a noté que l'absorption minimale moyenne était d'environ 75 p. cent. Au cours d'une période de 24 heures, plus de 95 p. cent de la dose absorbée est éliminée dans l'urine; 40 à 50 p. cent de ce pourcentage sont excrétés inchangés. La majeure partie de ce qui reste est un composé disulfide de captopril et un composé disulfide de captopril-cystéine.

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

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



## INDICATIONS

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

En général, les traitements à base de polythérapie médicamenteuse comportent des combinaisons de diurétiques, d'agents qui agissent sur le système nerveux sympathique (tels que les bêta-bloquants) et de vasodilatateurs.

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

## CONTRE-INDICATIONS

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

## MISE EN GARDE

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

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

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

**Neutropénie/Agranulocytose:** La neutropénie (< 300/mm<sup>3</sup>), accompagnée d'hypoplasie myéloïde (probablement liée au médicament), a été observée chez environ 0,3 p. cent des malades traités avec le captopril. Environ la moitié des malades atteints de neutropénie ont manifesté des infections de la cavité orale ou des infections généralisées, ou encore d'autres symptômes du syndrome d'agranulocytose. La plupart des malades atteints de neutropénie présentaient une hypertension grave et une altération rénale fonctionnelle. Environ la moitié de ces malades souffraient de lupus érythémateux disséminé, ou d'une autre maladie 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 en 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 sont exposés à d'autres médicaments dont on connaît l'effet d'altération des leucocytes ou des réactions immunes.

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

Le risque de neutropénie chez les malades qui sont moins gravement atteints, ou qui reçoivent de plus faibles doses, semble moins important. Il est donc suffisant chez ces malades de pratiquer la numération des leucocytes toutes les deux semaines, pendant les trois premiers mois du traitement, et de façon périodique par la suite. La numération différentielle devrait être pratiquée lorsque les leucocytes sont < 4 000/mm<sup>3</sup>, ou lorsque le nombre de leucocytes avant traitement est réduit de moitié.

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

Comme l'interruption du traitement au captopril et aux autres médicaments provoque généralement un retour rapide à la normale du nombre de leucocytes, si la neutropénie est confirmée (nombre de neutrophiles < 1 000/mm<sup>3</sup>), le médecin doit cesser l'administration du captopril et surveiller étroitement l'état du malade.

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

## PRÉCAUTIONS

**Insuffisance rénale:** Certains malades souffrant de maladie rénale, en particulier ceux qui sont atteints d'une sténose grave de l'artère rénale, ont accusé des augmentations du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique après la diminution de la tension artérielle provoquée par le captopril. Une réduction de la dose de captopril et/ou l'interruption de l'administration du diurétique peuvent être nécessaires. Pour certains de ces malades, il peut être impossible de rendre la tension artérielle normale et de maintenir une perfusion rénale appropriée (voir EFFETS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS NOCIFS [Résultats anormaux des épreuves de laboratoire]).

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

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

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

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

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

**Agents qui augmentent le taux de potassium sérique:** Comme le captopril diminue la production d'aldostérone, une élévation du taux de potassium sérique peut se produire. Les diurétiques qui retiennent le potassium, ou les suppléments de potassium, peuvent être administrés seulement en cas d'hypokaliémie certaine, et avec prudence car ils peuvent engendrer une augmentation significative du taux de potassium sérique.

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

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

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

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

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

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Le captopril ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices éventuels justifient les risques pour le 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 l'enfant allaité n'a pas été déterminé. Il faut administrer le captopril avec prudence aux femmes qui allaitent et, en général, l'allaitement devrait être interrompu.

**Utilisation chez l'enfant:** L'innocuité et l'efficacité du produit chez les enfants n'a pas été établie. Toutefois, on possède une expérience limitée de l'utilisation du captopril chez des enfants de 2 mois à 15 ans, atteints d'hypertension secondaire et d'insuffisance rénale de divers degrés. La posologie, basée sur le poids, était comparable à celle qui était utilisée chez l'adulte. CAPOTEN ne devrait être utilisé chez les enfants que si toutes les autres mesures antihypertensives se sont révélées inefficaces.

**Renseignements aux malades:** Il faut avertir les malades de signaler rapidement toute indication d'infection (par exemple, maux de gorge, fièvre) qui pourrait être signe de neutropénie ou d'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 doivent être avisés de consulter le médecin.

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

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

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

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

## EFFETS NOCIFS

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

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

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

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

**Effets dermatologiques:** Des éruptions souvent accompagnées de prurit, et parfois de fièvre et d'éosinophilie, se sont produites chez environ 10 sur 100 des malades, généralement au cours des quatre premières semaines du traitement. Elles étaient habituellement de type maculopapulaire, et rarement du type de l'urticaire. L'éruption est généralement légère et disparaît en quelques jours après une réduction de la dose, un traitement à court terme à l'aide d'antihistaminiques et/ou l'arrêt de la thérapie; une rémission peut survenir, même si le traitement au captopril est poursuivi. Le prurit, sans éruption, s'est produit chez environ 2 malades sur 100.

Entre 7 et 10 p. cent des malades souffrant d'éruptions cutanées présentaient également une éosinophilie et/ou des concentrations d'anticorps antinucléaires. On a aussi noté la présence de lésion de type pemphigoïde réversible, et une photosensibilité.

L'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 sur 1 000 malades.

**Effets cardiovasculaires:** L'hypotension est survenue chez environ 2 malades sur 100. Voir PRÉCAUTIONS (Interactions médicamenteuses) en ce qui a trait à l'hypotension lors du début du traitement au captopril.

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

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

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

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

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

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

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

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

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

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

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

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

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

On peut également utiliser les bêta-bloquants de façon concomitante au traitement avec CAPOTEN (voir PRÉCAUTIONS [Interactions médicamenteuses]), mais les effets des deux médicaments sont moindres que les effets additifs des deux produits. Si on ajoute un bêta-bloquant, il faut réduire la dose de CAPOTEN à la dose minimale qui assure des effets antihypertensifs satisfaisants.

**Ajustement de la dose en cas de trouble rénal:** Comme CAPOTEN est excrété principalement par les reins, les taux d'excrétion sont réduits chez les malades qui souffrent d'altération rénale. Chez ceux-ci, l'état stable du captopril se produira plus tard et atteindra des concentrations plus élevées, pour une certaine dose quotidienne, que chez les malades dont la fonction rénale est normale. Par conséquent, ces malades peuvent présenter les résultats escomptés à des doses plus petites ou moins fréquentes.

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

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

Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Intervalle posologique (heures)
> 75	8
75-35	12-24
34-20	24-48
19-8	48-72
7-5	72-108
	(3 à 4,5 jours)

Le captopril peut être retiré par hémodialyse.

## PRÉSENTATION

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

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

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

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

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



SQUIBB

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



# Greffes de moelle osseuse autologue et tumeurs solides

Raymond Beaulieu<sup>(1)</sup>

## Résumé

La transplantation de moelle osseuse autologue chez l'homme n'a pas connu le même essor que la greffe de moelle osseuse allogénique. En plus d'insister sur les avantages qu'offre cette approche thérapeutique, l'auteur met l'emphase sur le potentiel qu'offre l'auto-greffe. La cryopréservation de cellules souches normales serait un outil précieux dans l'élaboration de nouvelles combinaisons de polychimiothérapie des tumeurs solides. En effet, la myélotoxicité secondaire au traitement conventionnel ne serait plus un frein à l'utilisation de la chimiothérapie intensive à visée curative. De plus, cette modalité thérapeutique pourrait être le traitement idéal des leucémies aiguës secondaires.

**P**eu de sujets ont, comme celui de la greffe de moelle osseuse, la caractéristique d'intéresser à la fois les fondamentalistes et les cliniciens. Peu de sujets ont été l'objet d'autant de recherche conjuguée dans les différentes disciplines, d'où le nombre et l'importance des progrès parallèlement enregistrés dans les domaines de la biologie fondamentale et de l'application clinique.

S'il existe dans la littérature médicale de nombreux et d'excellents articles consacrés respectivement aux aspects biologiques de la greffe de la moelle osseuse et aux diverses indications de ce type de transplantation, peu d'articles ont été publiés sur les applications possibles de la transplantation de moelle osseuse autologue comme approche thérapeutique des tumeurs solides. L'auteur de cet article a voulu résumer les travaux qui ont été faits dans ce domaine et met l'accent sur le rôle que pourrait avoir cette approche thérapeutique chez certains patients atteints de cancer et qui pourraient bénéficier d'un tel traitement. Puisqu'il est généralement admis que la transplantation de moelle osseuse autologue ne devrait pas poser de problème immunologique, aucune emphase ne sera mise sur la préparation du receveur et encore

moins sur la thérapeutique immuno-suppressive nécessaire dans la période post-transplantation comme c'est le cas lorsqu'il s'agit d'une transplantation de moelle osseuse allogénique. Cependant une maladie du greffon vs l'hôte a malgré tout été rapportée dans de rares cas et refléterait soit une modification de certains antigènes de la moelle lors de la préservation soit un déséquilibre des sous-populations lymphocytaires au sein de la moelle réinfusée<sup>1</sup>.

L'autogreffe de moelle osseuse s'inscrit évidemment dans l'optique d'une myélo-suppression médicamenteuse sévère et parfois irréversible chez le patient atteint d'une néoplasie maligne.

## Prélèvement de la moelle osseuse

La technique de prélèvement de la moelle osseuse est aujourd'hui bien connue et relativement standardisée<sup>2</sup>. Le patient étant sous anesthésie générale, de multiples aspirations au niveau des crêtes iliaques, du sternum, des côtes, voire même des apophyses épineuses des vertèbres sont pratiquées afin d'obtenir un volume de moelle osseuse supérieur à 12% du volume sanguin (600 à 1 000 ml pour l'adulte moyen). À cause de la richesse cellulaire de la moelle au niveau de la face et du massif iliaque postérieur (20 000 à 80 000 cellules nucléées par ml), il est habituellement possible d'obtenir de 2 à 5 X 10<sup>9</sup> cellules nucléées par kg de poids corporel uniquement à ce niveau. Ceci représente environ 5% de la totalité de la moelle osseuse qui est elle-même évaluée à 10, 9 X 10<sup>9</sup> cellules nucléées par kilogramme. La numération leucocytaire et plaquettaire n'est pas affectée par ces prélèvements et seul une légère chute de l'hémoglobine peut être secondaire à

1) M. D., M. Sc., F.R.C.P. (C). Professeur agrégé de clinique, faculté de médecine, Université de Montréal. Responsable du laboratoire d'immunologie cellulaire, service d'hématologie-oncologie, Hôtel-Dieu de Montréal.

Article reçu le : 5.1.83  
Avis du comité de lecture le : 10.1.83  
Acceptation définitive le : 28.1.83

ces manoeuvres. La moelle osseuse ainsi prélevée est immédiatement anticoagulée avec de l'héparine et filtrée sur un treillis métallique afin de la débarrasser des particules osseuses qui la contaminent. Les cellules sont alors transférées dans des sacs de plastique standard de transfusion sanguine.

À partir des expériences faites chez l'animal, un nombre minimal de cellules nucléées est nécessaire à la restauration médullaire et afin d'éviter un implant insuffisant, il fut décidé d'infuser un minimum de  $1 \times 10^8$  cellules nucléées par kg de poids chez l'humain. Un plus grand nombre de cellules infusées ne semblent pas influencer de beaucoup la rapidité de correction des paramètres hématologiques.

Puisque le but premier est d'infuser suffisamment de cellules souches pluripotentiels, seules capable de restaurer les lignées hémo-poïétiques incluant les lignées lymphoïdes, d'autres compartiments cellulaires renfermant de telles cellules souches ont été explorés. C'est ainsi qu'ayant démontré chez l'animal que les éléments mononucléés du sang périphérique pouvaient sauver un animal irradié à dose létale, des leucophères faites chez l'humain ont permis de recueillir suffisamment de cellules souches circulantes pour restaurer une myélo-suppression jugée irréversible.

Finalement, autant il est connu depuis longtemps que l'infusion des éléments nucléés de rate provenant de souris syngénique pouvait protéger une souris irradiée à dose létale, autant la littérature ne fait guère allusion à cet organe chez l'humain comme source des cellules souches.

### Conservation de la moelle osseuse

Contrairement à la transplantation de moelle osseuse allogénique où la conservation des cellules capables de restaurer la moelle du receveur n'est habituellement pas indiquée, la transplantation de moelle autologue nécessite la plupart du temps une conservation pour une longue période de temps. Cette conservation ne peut se faire que par la cryopréservation des éléments cellulaires recueillis. Cette dernière technique quoique basée sur des données empiriques provenant de l'expérimentation animale a été appliquée avec succès à la préservation des éléments de la moelle osseuse humaine. L'échantillon cellulaire est dans un premier temps débarrassé des érythrocytes ainsi que

des granulocytes et des plaquettes par centrifugation sur un gradient discontinu (Ficoll-Hypaque) ou sur un gradient d'albumine ou de Percoll. Les éléments mononucléés de la moelle sont alors recueillis et peuvent être soumis à d'autres techniques. Ces dernières ont pour but soit de concentrer davantage les cellules souches au sein de l'échantillon, soit de le débarrasser de tout contaminant tumoral. En effet la biotechnologie moderne nous a ouvert un champ prometteur dans les techniques d'hybridation cellulaire. C'est ainsi qu'il est possible de produire rapidement des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre certaines cellules tumorales. À l'aide du complément, l'anticorps monoclonal devient cytotoxique, lysant sélectivement les cellules néoplasiques qui pourraient contaminer l'échantillon médullaire à préserver.

Utilisant les propriétés cryoprotectrices du diméthyl sulfoxyde (DMSO), les éléments cellulaires ainsi préparés sont alors dilués dans du milieu de culture contenant 20% de sérum AB et 10% de DMSO et maintenus à 0°C. La suspension cellulaire est alors distribuée dans de petits vials en plastique scellés (2 ml) ou dans des sacs de polyoléfine dont l'avantage est de pouvoir contenir 200 ml. La suspension cellulaire est congelée à la vitesse de 1 à 2° C/min jusqu'à -80°C dans un congélateur programmé à cet effet et elle est gardée par la suite dans la phase liquide de l'azote à -196°C. Les conditions optimales pour la cryopréservation des cellules souches de la moelle ne sont pas encore connues mais celles utilisées permettent de croire à une viabilité suffisante pour permettre une reconstitution médullaire. Quant à la durée de la cryopréservation, qui n'affecterait pas la viabilité des cellules souches et qui permettrait une reconstitution de la moelle chez le patient, les données sont peu nombreuses. Le fait que l'on ait pu démontrer la croissance de colonies érythroïdes et myéloïdes *in vitro* (CFUc) après une cryopréservation de 10 ans<sup>3</sup> d'une part, et que l'on ait fait une excellente corrélation entre les CFUc et la repopulation médullaire d'autre part<sup>4</sup> semble indiquer que la cryopréservation à long terme peut être possible.

Lorsque le patient est en aplasie médullaire secondaire à une chimiothérapie intensive, il y a alors indication de réinfuser sa moelle préservée. Celle-ci est décongelée rapidement à

37°C, diluée afin de baisser la concentration du DMSO qui est toxique au-delà de 1 à 2% et centrifugée. Les éléments cellulaires sont alors infusés par voie intraveineuse. Dans l'ensemble le patient présentera une numération leucocytaire et plaquettaire acceptable en-deça d'un mois.

### Indication de l'autogreffe de moelle dans les tumeurs solides

L'expérience de greffe de moelle autologue s'est principalement limitée aux patients atteints de leucémie ou de lymphome médullaire. Une fois en rémission, la moelle de ces patients était prélevée et cryopréservée dans un but de transplantation ultérieure lors d'une rechute<sup>5</sup>.

Quant aux tumeurs solides, peu de tentatives ont été faites en ce sens quoique cette approche thérapeutique soit séduisante. La raison principale fut certainement reliée au refus d'accepter une aplasie médullaire sévère dans le traitement initial des tumeurs solides. La chimiothérapie conventionnelle plaît davantage puisque l'on sait que la plupart des tumeurs solides renferment un grand nombre de cellules qui sont difficilement atteintes par les agents cytotoxiques ou par la radiothérapie. Les périodes de survie observées chez plusieurs patients atteints d'un néoplasme métastatique et traités par des méthodes à visée palliative (sein, ovaire) a peut-être été une autre raison de ne pas employer des thérapeutiques plus agressives jugeant prohibitif la morbidité d'un traitement à visée curative.

Il n'en demeure pas moins qu'il existe au moins trois groupes de patients qui peuvent bénéficier d'une telle approche thérapeutique.

#### 1) les patients subissant une chimiothérapie très myélotoxique

Un des nombreux problèmes que rencontrent les chimiothérapeutes dans le traitement des tumeurs solides est celui de la myélotoxicité d'un ou d'une combinaison d'agents cytotoxiques. Quoique connus comme efficaces, certains médicaments antinéoplasiques ne sont utilisés qu'à des posologies réduites à cause de leurs effets myélotoxiques. Si l'on accepte une pancytopenie sévère d'une durée de 2 à 3 semaines, il a été démontré que cer-

tains agents cytotoxiques devaient être donnés à des doses nettement supérieures à celles couramment utilisées à cause de la corrélation positive existant entre le degré de myélotoxicité et leur activité tumoricide<sup>6</sup>. C'est ainsi que plusieurs agents cytotoxiques de même que l'irradiation pan-corporelle sont administrés à des doses maximales nettement augmentées et ne sont limitées dorénavant que par leur toxicité extramédullaire sur le poumon, le cœur, le foie et le tractus digestif. Certains médicaments comme le BCNU et le Mechloréthamine employés seuls peuvent être administrés à des posologies 6 fois plus grande que les posologies normalement utilisées lorsque leur emploi est suivi d'une greffe de moelle osseuse autologue. Certaines études démontrent que pour le BCNU donné seul à haute dose (1 000 mg/m<sup>2</sup>), des résultats très intéressants sont obtenus pour les tumeurs du système nerveux central, primaires ou métastatiques<sup>7</sup>. Sachant que l'action des divers agents cytotoxiques obéit à la règle de la cinétique de premier ordre, l'on entrevoit facilement les résultats de cyto-réduction possible lorsqu'il s'agit de tumeur sensible à ces médicaments.

Quant aux tumeurs considérées comme résistantes à la chimiothérapie (et elles sont nombreuses), l'on doit se souvenir que certaines d'entre elles ne sont résistantes qu'aux posologies de médicaments habituellement employés et que traitées avec des doses beaucoup plus élevées donc très myélotoxiques, un parallélisme apparaît entre la quantité de médicaments donnés et l'activité anti-tumorale. Si le souci de la myélotoxicité irréversible n'existait pas, grand nombre de combinaisons d'agents antinéoplasiques pourraient s'avérer efficaces dans la thérapie de tumeurs présentement considérées comme résistantes. Afin de minimiser la morbidité inhérente à la myélosuppression, le clinicien pourrait dorénavant faire appel à la transplantation de moelle osseuse autologue dans la thérapie de certaines autres tumeurs reconnues comme étant sensibles aux agents alkylants et à la radiothérapie. Les tumeurs germinales, le cancer du poumon à petites cellules, le sarcome d'Ewing et probablement le cancer du sein et de l'ovaire seraient des tumeurs solides qui pourraient bénéficier de cette approche.

## 2) les patients sous chimiothérapie depuis longtemps

Les patients qui doivent recevoir une polychimiothérapie pendant plusieurs mois, voire même pendant plusieurs années, manifestent fréquemment une myélotoxicité accrue aux agents cytotoxiques qui forcent le clinicien à diminuer les doses de façon telle que l'activité anti-tumorale n'existe presque plus. Le traitement devient alors quasi homéopathique et ne peut qu'entraîner un chimio-résistance de certains clones de cellules tumorales à des médicaments antérieurement efficaces. La raison évoquée pour expliquer cette sensibilité accrue de la moelle osseuse est qu'il y a de moins en moins de cellules pluri-potentielles capable de restaurer les lignées hématopoïétiques. L'on sait que dans les conditions normales, les cellules souches de la moelle osseuse de l'adulte sont principalement en GO ou dans un cycle très lent de division. Quoique la différenciation accompagne le renouvellement des cellules pluri-potentielles, les réserves de celles-ci sont assez grandes pour suffire à la demande de cellules différenciées pendant toute une vie. S'il survient un événement comme la chimiothérapie continue, ces cellules souches sont forcées de demeurer en cycle plus longtemps et la vitesse de leur cycle sera plus rapide<sup>8</sup>. Ce compartiment cellulaire subit alors une vidange irréversible étant donné leur vulnérabilité aux agents cytotoxiques lorsque les cellules souches sont en cycle. La moelle osseuse devient de moins en moins apte à récupérer face à des agressions continues et, devient pancytopenique même si toute thérapie est cessée<sup>9</sup>. Le rôle de la transplantation de moelle autologue serait alors d'enrichir à nouveau la moelle en cellules souches permettant ainsi une thérapie plus adéquate.

## 3) les patients cancéreux qui développent une leucémie aiguë

Les patients souffrant de la maladie de Hodgkin et traités avec succès par des modalités de chimiothérapie seule ou de chimio-radiothérapie ont attiré l'attention sur le fait que de telles approches thérapeutiques pouvaient provoquer une leucémie aiguë plusieurs années après la guérison de leur tumeur<sup>10</sup>. Les mêmes observations ont été faites chez les patients qui de-

vaient subir une polychimiothérapie à long terme pour un cancer du sein ou de l'ovaire. Jusqu'à présent, ces leucémies qualifiées de secondaires se sont avérées résistantes aux thérapies anti-leucémiques conventionnelles. Le patient présente habituellement une pancytopenie graduelle caractérisée initialement par un tableau myélodysplasique qualifié fréquemment d'état pré-leucémique. Au stade de leucémie, la thérapie conventionnelle n'amène qu'une disparition des blastes, mais l'aplasie médullaire persiste et entraîne le plus souvent la mort du patient. C'est ce groupe de patients qui bénéficierait d'une transplantation de moelle osseuse autologue prélevée lors du diagnostic de la première néoplasie. Cryopréservée, cette banque de cellules souches normales pourrait être une assurance pour ces patients. Que l'on s'arrête seulement à l'idée du rôle que pourrait jouer la rate enlevée dans un but de "staging" de la maladie de Hodgkin. Cet organe, s'il s'avérait sain, pourrait fournir les cellules souches nécessaire à une restauration médullaire ultérieure".

## Conclusion

L'autogreffe médullaire n'a pas suscité l'enthousiasme que l'on a porté à la transplantation de moelle osseuse allogénique. Cette situation s'explique par l'inévitable pancytopenie sévère inhérente à toute chimiothérapie intensive. L'on a cru que l'approche thérapeutique provoquant une aplasie sévère chez les leucémiques ne pouvait pas se justifier dans le traitement des tumeurs solides. Des essais thérapeutiques récents semblent prouver le contraire. De plus, l'incertitude de la viabilité des cellules souches cryopréservées à long terme et la constatation relativement récente des leucémies secondaires ont fait oublier prospectivement cette alternative thérapeutique.

## Summary

Autologous bone marrow transplantation has not been used as widely as allogenic transplantation. Since it has considerably greater potential, its use in combined modality with chemotherapy for the treatment of solid tumor, has been overlooked. Promising results have been obtained in certain solid tumors and the possibility of cryopreservation of normal stem cells for prolonged period of time could be the treatment of choice for secondary non lymphoid acute leukemia.

► page 460

ie à  
u de  
ucé-  
sont  
anti-  
pa-  
pan-  
nita-  
blasi-  
pré-  
e, la  
miène  
s l'a-  
me le  
C'est  
ierant  
e os-  
du dia-  
Cryo-  
lloles  
ne as-  
l'on  
le que  
ns un  
Hod-  
sain.  
es né-  
ullaire

re n'a  
l'on a  
lle os-  
n s'ex-  
mie sé-  
érapie  
proche  
aplasie  
ouvait  
ent des  
apcuti-  
ver le  
e de la  
ryopré-  
tation  
mes se-  
ective-  
tique.

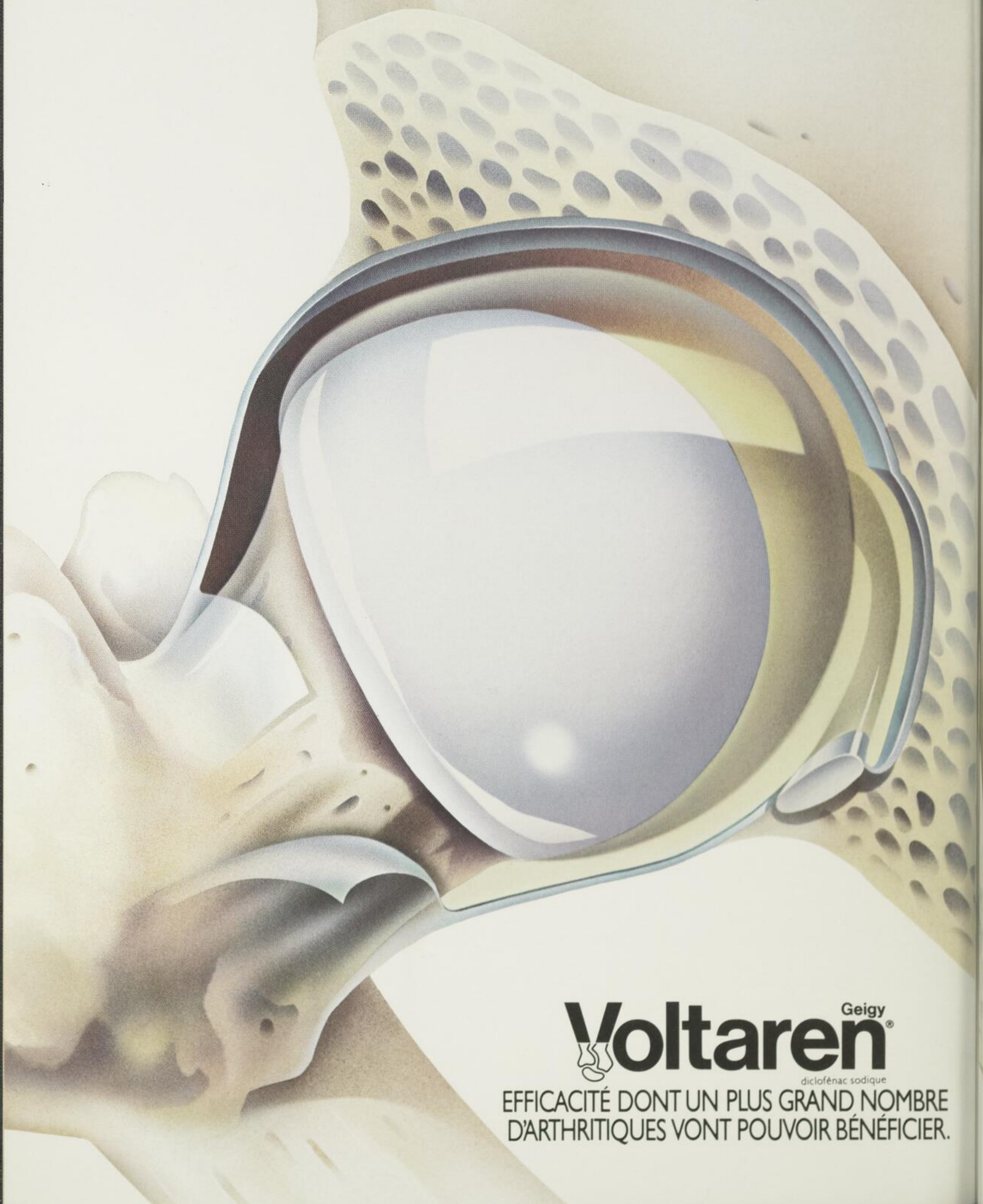
ow trans-  
idely as  
has  
use in  
erapy  
has been  
e been  
nd the  
normal  
f time.  
for se-  
emia.

CANADA



**S'ILS NE PEUVENT  
SUPPORTER LES EFFETS  
SECONDAIRES  
ILS ABANDONNERONT  
LEUR ANTIARTHRITIQUE.**

**VOLTAREN®-GRÂCE À SA TOLÉRANCE  
NOMBRE D'ARTHRITIQUES VONT BÉNÉFICIER.**



**Voltaren** <sup>Geigy</sup>®  
diclofénac sodique

EFFICACITÉ DONT UN PLUS GRAND NOMBRE  
D'ARTHRITIQUES VONT POUVOIR BÉNÉFICIER.

# NETTEMENT MEILLEURE, UN PLUS GRAND BÉNÉFICIAIRE DE SON EFFICACITÉ.

	VOLTAREN	Votre choix actuel
• Absence d'effets g.i. <sup>1</sup>	84,8%	<input type="checkbox"/>
• Absence d'ulcération gastrique et duodénale et de pertes de sang fécal <sup>1</sup>	99,8%	<input type="checkbox"/>
• Absence d'effets sur le SNC <sup>1</sup>	91%	<input type="checkbox"/>
• Pas d'interruption de traitement à cause d'effets secondaires <sup>2</sup>	96%	<input type="checkbox"/>
• Modification de la tolérance clinique par rapport à l'étendue de la dose thérapeutique <sup>3</sup>	négligeable	<input type="checkbox"/>
• Changement dans la tolérance clinique avec le temps <sup>3</sup>	négligeable	<input type="checkbox"/>
• Interaction avec les hypoglycémisants et les anticoagulants (oraux). (On recommande toutefois la prudence) <sup>1</sup>	aucune	<input type="checkbox"/>
• Petits comprimés à enrobage entérique	oui	<input type="checkbox"/>

## COMPAREZ LE PROFIL SÉCURITÉ/TOLÉRANCE DE L'ANTIARTHRITIQUE QUE VOUS UTILISEZ PRÉSENTEMENT AVEC CELUI DE VOLTAREN.

En général, les antiarthritiques satisfont aux exigences en ce qui a trait à l'efficacité. En revanche, la tolérance est loin d'être optimale et nombre d'arthritiques abandonneront leur traitement avant d'avoir pu en bénéficier pleinement.

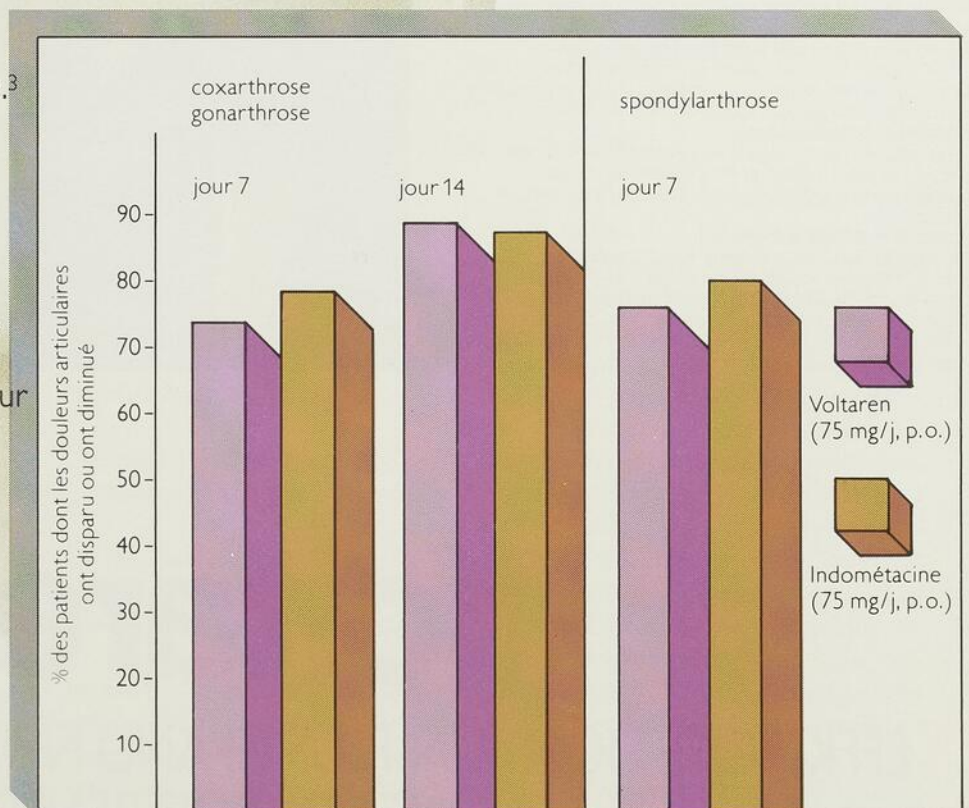
Dans le choix d'un antiarthritique, la tolérance est donc de toute première importance et, pour cette raison, VOLTAREN pourrait bien devenir votre médicament de premier choix pour le traitement des arthroses.

VOLTAREN fait preuve d'une excellente tolérance qui ne diminue pas avec le temps.<sup>3</sup> Vos patients pourront donc bénéficier de son efficacité de façon continue.

VOLTAREN diffuse largement dans le liquide synovial et, par conséquent, il est présent en fortes concentrations dans la région affectée. Il procure un soulagement rapide de la douleur et de l'inflammation (semblable à l'indométhacine)<sup>3</sup> ce qui a pour résultat d'améliorer la motilité du patient.

## VOLTAREN A LA PUISSANCE QU'IL FAUT

pour soulager la douleur et l'inflammation dues aux arthropathies et sa bonne tolérance permet de poursuivre le traitement aussi longtemps que nécessaire.



Efficacité thérapeutique du Voltaren, comparaison avec indométhacine dans l'arthrose: efficacité semblable pour les deux médicaments actifs, (d'après Ciccolunghi et coll.)

# VOLTAREN® - UN ANTI-INFLAMMATOIRE DOUÉ DE PROPRIÉTÉS ANALGÉSQUES.

## GUIDE THÉRAPEUTIQUE INTERMÉDIAIRE

### **V**OLTAREN®

#### EFFETS

Le diclofénac sodique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien doué de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en interférant dans l'action de la prostaglandine synthétase.

Du point de vue de son efficacité clinique, une dose de 75 mg de diclofénac produit un effet semblable à 3,6 g d'acide acétylsalicylique.

À doses égales (75-150 mg par jour) le diclofénac sodique exerce une activité semblable à celle de l'indométhacine et il cause moins d'effets secondaires sur le système nerveux central.

Chez l'homme, une dose orale de diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbée et distribuée dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 1,5 heure après l'ingestion. Vu que la cinétique du diclofénac sodique n'est pas un type de réaction de premier ordre, il n'est pas possible de calculer sa demi-vie apparente. Le diclofénac sodique se lie fortement à l'albumine sérique. Les taux plasmatiques du diclofénac seront réduits chez un patient qui prend simultanément des salicylates. Le diclofénac est excrété principalement par les reins (40 à 60%), son principal métabolite étant un conjugué du dérivé hydroxylé.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Pour le traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéoarthritis sévère, y compris l'arthrose de la hanche.

#### CONTRE-INDICATIONS

Le Voltaren est contre-indiqué chez les patients dont l'anamnèse révèle une affection inflammatoire active ou récente du tractus gastro-intestinal comme par exemple un ulcère gastro-duodénal, une gastrite, une entérite régionale ou une colite ulcéreuse.

Le Voltaren est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le Voltaren ne doit pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ont provoqué de l'asthme, de la rhinite ou de l'urticaire.

#### MISE EN GARDE

##### Usage durant la grossesse et l'allaitement:

La sûreté du Voltaren (diclofénac sodique) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement et par conséquent son usage n'est pas recommandé dans ces états. Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire et apparaît dans le lait maternel.

Dans des études de la reproduction chez des rates, des lapines et des souris, on a constaté que l'administration du diclofénac sodique avant et après le début de l'accouchement avait prolongé la période de gestation et de l'accouchement.

##### Usage chez les enfants:

Le Voltaren n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans puisque sa sécurité et son étendue posologique n'ont pas été établies dans ce groupe d'âges pédiatriques.

##### Système nerveux central:

Les patients traités au Voltaren qui accusent des symptômes de céphalées, étourdissements, sensations de tête légère et confusion mentale, doivent être mis en garde contre la conduite d'une automobile ou de machines dangereuses.

#### PRÉCAUTIONS

Vu qu'on a déjà observé des effets secondaires gastro-intestinaux avec le Voltaren (diclofénac sodique) on recommande la prudence lorsque administré à des patients ayant des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, de mélèna ou d'affections gastro-intestinales. Les patients souffrant d'épilepsie, de la maladie de Parkinson ou de psychoses ainsi que ceux affligés de troubles hépatiques ou de maladies rénales exigent une surveillance toute spéciale.

Chez les patients qui suivent un traitement prolongé on recommande des examens périodiques de l'hémoglobine et des éléments figurés du sang, de même que des examens ophtalmologiques.

Le Voltaren peut masquer les signes habituels d'une infection et le médecin doit être vigilant en vue de dépister toute infection chez les patients traités avec ce médicament.

##### Interactions médicamenteuses:

L'acide acétylsalicylique diminue les concentrations sériques du Voltaren. Il faut user de prudence lorsqu'on administre des anticoagulants en même temps que le Voltaren. Chez les animaux de laboratoire l'effet diurétique du chlorthalidone a été progressivement réduit par des doses croissantes de Voltaren.

#### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions gastro-intestinales et du système nerveux central sont celles que l'on a observées le plus souvent. Les plus graves comprenaient des ulcères gastriques et des saignements gastro-intestinaux.

**Système gastro-intestinal:** malaise épigastrique ou abdominal, pression, lourdeur ou gonflement; douleur épigastrique, gastrique ou abdominale; nausées; anorexie; diarrhée, vomissements, flatulence, constipation ou éructation; ulcération gastrique ou duodénale et saignements.

**Système nerveux central:** étourdissement; céphalées; malaises, insomnie, somnolence, concentration perturbée, trouble de la vision, fatigue.

**Système cardiovasculaire:** palpitations; angine, arythmies.

**Système dermatologique:** rash; prurit; éruption cutanée, eczéma, érythème urticarien; un patient a présenté un syndrome de Stevens-Johnson.

**Oedème et rétention d'eau:** oedème facial; oedème généralisé.

**Système hématologique:** certains patients ont manifesté de l'anémie secondaire aux saignements gastro-intestinaux.

**Système respiratoire:** asthme chez les patients sensibles à l'AAS.

Il s'est présenté d'autres réactions indésirables, mais dans des circonstances où il était difficile d'en déterminer la cause. On a relevé les réactions suivantes:

**Gastro-intestinales:** hyperacidité, stomatite, langue saburrale.

**Système nerveux:** concentration perturbée, sudation.

**Hématologiques:** rarement, leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique.

**Hépatiques:** ictère.

**Ophtalmologiques:** vision brouillée.

**Cardiovasculaires:** exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

**Résultats des épreuves de laboratoire:** Les anomalies suivantes ont été parfois observées: élévation des taux de transaminases, thrombocytopénie et leucopénie.

#### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec le Voltaren jusqu'à maintenant.

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour le Voltaren. On recommande un traitement d'appoint et symptomatique comprenant l'induction des vomissements ou le lavage gastrique. On peut aussi considérer l'emploi de mesures visant à diminuer l'absorption (charbon activé) et à accélérer l'élimination (dialyse).

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans l'arthrite rhumatoïde, instituer le traitement au Voltaren (diclofénac sodique) à une posologie de 25 ou 50 mg trois fois par jour selon la sévérité de l'état. En traitement d'entretien, diminuer la posologie à la dose minimale qui procure un contrôle soutenu des symptômes, habituellement 25 mg trois fois par jour.

Dans l'ostéo-arthrite, la dose d'attaque et d'entretien est habituellement de 25 mg trois fois par jour. Ajuster individuellement à la dose minimale qui procure le contrôle des symptômes.

La dose maximale recommandée est de 150 mg par jour.

Le Voltaren se prend avec de la nourriture et les comprimés sont à avaler entiers.

#### PRÉSENTATION

Voltaren (diclofénac sodique) comprimé à 25 mg; jaune, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "BZ" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre.

Voltaren (diclofénac sodique) comprimé à 50 mg; brun pâle, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "GT" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre.

Voltaren est présenté en flacons de 100 et 500. Garder à la température ambiante et à l'abri de l'humidité.

Monographie fournie sur demande.

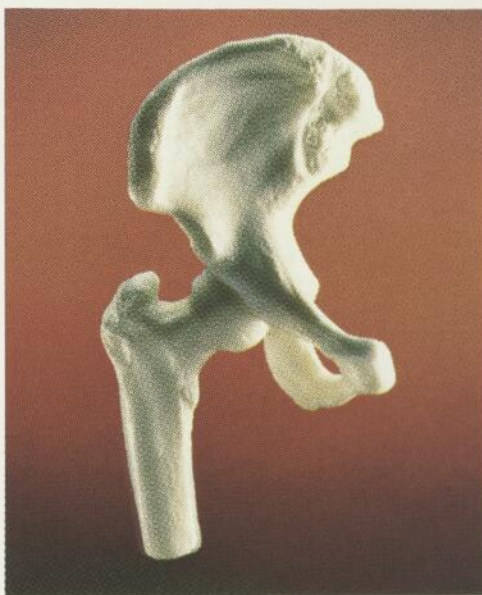
#### RÉFÉRENCES

1. Monographie du produit.
2. S.N. Ciccolunghi, Supplement to Rheumatology and Rehabilitation, No 2, 1979.
3. Comptes rendus d'un Symposium international sur le Voltaren, tenu à Paris, le 22 juin 1981, à l'occasion du XV<sup>e</sup> Congrès international de Rhumatologie.
4. Kohler, G., Mohing, W. (1980): Kinetic effects of diclofenac-Na in plasma and synovial fluid. Aktuelle Rheumatologie 5, 151.

### Geigy

Mississauga, Ontario  
L5N 2W5

PAAB  
CCPP G-3088



# Voltaren®

diclofénac sodique

## EFFICACITÉ DONT UN PLUS GRAND NOMBRE D'ARTHRITIQUES VONT POUVOIR BÉNÉFICIER.

# Les transfusions plaquettaires et granulocytaires en hématologie

Pierre Ouellet<sup>(1)</sup>

## Résumé

Cet article aborde les transfusions plaquettaires et granulocytaires en décrivant la méthodologie impliquée dans leur production et discute leur utilisation clinique. Dans le cas des transfusions plaquettaires, la définition d'un état réfractaire est précisée, et les moyens pour le contrecarrer décrits. Quant aux transfusions granulocytaires, leur efficacité clinique est discutée et leur utilisation future ébauchée.

**I**l n'y a pas si longtemps, le rôle du service de transfusion de la Croix-Rouge se limitait à fournir aux hôpitaux une réserve de globules rouges, ce qui, compte tenu de la durée de vie de ces cellules, apparaît maintenant comme l'enfance de l'art devant les nouvelles exigences transfusionnelles. L'an dernier (1981) en effet, le nombre de concentrés plaquettaires (donneur régulier de sang) s'est élevé à 279 569 pour les 17 centres canadiens de transfusion. La Croix-Rouge a donc dû apprendre à vivre au rythme de l'urgence quotidienne, et ses donneurs, à répondre à d'incessants appels téléphoniques.

Dans le but de mieux cerner les circonstances d'utilisation des transfusions plaquettaires (TxP) et granulocytaires (TxG) nous tenterons de montrer le plus grand nombre possible de facettes, sans laisser beaucoup de place à la discussion car l'espace est restreint.

On peut obtenir des transfusions plaquettaires (TxP) par trois procédés :

1) Le fractionnement du sang total par centrifugations successives, dans des sacs multiples, en circuit fermé;

2) le prélèvement de la couche plaquettaire (souvent, il s'agira de la couche lympho-plaquettaire), par circulation extra-corporelle d'un seul donneur (thrombocytaphérèse);

3) la transfusion de plaquettes recueillies chez le receveur, congelées en attente, puis redonnées au moment opportun.

Pour les fins de l'exposé, nous attribuerons à la première catégorie le terme "plaquettes donneur multiple" (PDM), à la 2<sup>e</sup>, celui de "plaquettes donneur unique" (PDU), et nous oublierons la 3<sup>e</sup> qui, bien que réalisable et efficace, apparaît d'un coût exorbitant.

Quant aux transfusions granulocytaires (TxG), bien qu'il soit possible d'en recueillir par le mode de fractionnement en sacs (cette technique apparaissant utile en particulier en pédiatrie), l'arrivée de séparateurs cellulaires dans le monde de la technologie médicale a permis de les recueillir en quantité suffisante, eu égard à certains risques imposés au donneur.

## Transfusions plaquettaires (TxP)

### A. Le produit

#### a) PDM :

Il s'agit là d'un produit contenant au moins  $5 \times 10^{10}$  plaquettes suspendues dans du plasma (environ 50cc), gardé fluide, grâce à un anticoagulant citraté (actuellement CPD-A1) ; l'agitation permet au plasma de jouer le rôle de tampon durant la préservation en phase liquide, et les échanges gazeux s'effectuent via le sac plastique, dont la perméabilité pourra influencer l'activité métabolique. La contamination en érythrocytes est d'environ 0,5cc, et ceci constitue un risque d'immunisation. En situation habituelle, on transfuse environ un concentré plaquettaire PDM par 10 kilos, ce qui équivaut à  $3,5 \times 10^{11}$  environ plaquettes pour un adulte de 70 kilos. Si agités, à 22°C, leur conservation s'étend à 72 heures, et bientôt, à 120 heures.

1) M.D., Directeur médical adjoint du service de transfusion de la Croix-Rouge canadienne, Centre de Québec. Membre des services d'hémo-oncologie, Hôtel-Dieu de Québec, Hôtel-Dieu de Lévis, Centre hospitalier Jeffrey Hale.

Article reçu le : 26.1.83  
Avis du comité de lecture le : 3.2.83  
Acceptation définitive le : 28.2.83

**b) PDU :**

Leur acquisition requiert le passage du sang d'un donneur dans un séparateur cellulaire, soit à flux continu (AMINCO<sup>(R)</sup> ; IBM-2997<sup>(R)</sup> ; Fenwal-CS-3000<sup>(R)</sup>), soit à flux discontinu (HAEMONETICS-30 ; HAEMONETICS V50). La couche plaquettaire est alors retirée, mais selon la méthode employée, on retrouvera aussi des contaminants lymphocytaires et érythrocytaires, d'où risque d'immunisation antigénique (HLA et érythrocytaire). L'appareil CS-3000 semble donner un produit plus pur. La récolte plaquettaire est fonction du chiffre plaquettaire de départ du donneur, mais se situe entre 3 et  $5 \times 10^{11}$ . Contrairement aux PDM, étant donné des manipulations plus nombreuses, ce produit doit être transfusé en-deçà de 24 heures.

**B. Efficacité transfusionnelle**

La prescription et la surveillance de l'efficacité transfusionnelle ne doivent pas être laissées sans contrôle, compte tenu des limites de cette ressource humaine et des risques d'immunisation inhérents à l'apport d'antigènes étrangers. Nous ne discuterons pas les indications transfusionnelles. Le premier problème concerne la nécessité des transfusions prophylactiques. Il n'existe pas de règle absolue, et malgré le chiffre théorique proposé de 15 000 plaquettes/ul pour commencer les transfusions prophylactiques, il n'y a aucun doute que l'évaluation clinique du tableau hémorragique (dont le meilleur reflet serait probablement le temps de saignement si celui-ci pouvait être facilement répété) doit avoir préséance.

Outre l'arrêt de l'hémorragie, le contrôle de l'efficacité transfusionnelle exige des numérations plaquettaires post-transfusionnelles. Un excellent protocole de contrôle débutera d'abord par une numération plaquettaire 24 heures après la transfusion. Ce chiffre permet d'arriver au calcul d'une récupération plaquettaire selon la formule suivante :

$$\text{Récupération (R)} = \frac{(\text{NP-après} - \text{NP avant}) \times \text{VS} \times 100}{\text{nb de plaquettes infusées} \times 10^{11} \times 0,67}$$

ou

R = pourcentage de récupération  
NP = numération plaquettaire (plaq  $\times 10^9$  L)  
VS = volume sanguin en litres = poids (kg)  $\times 7/100$

0,67 = facteur de correction pour pooling splénique.

La récupération plaquettaire devrait être d'au moins 10% à 24 heures. Tout chiffre supérieur à 10%, mais en-deçà de 80 à 100% témoigne d'une inefficacité relative dont les causes peuvent être :

- 1) un produit transfusionnel de piètre qualité (quantité inadéquate ou fonction altérée des plaquettes durant la conservation) ;
- 2) une hémorragie active ;
- 3) une C.I.V.D. ;
- 4) une splénomégalie ;
- 5) de la fièvre.

Tout chiffre de récupération inférieur à 10% laisse soupçonner un état réfractaire qui peut être affirmé si le pourcentage de récupération est inférieur à 5% lors d'un décompte, une heure après la transfusion. Cet état réfractaire témoigne d'un problème d'alloimmunisation. La fréquence exacte de ce phénomène n'est pas connue, mais on sait qu'elle peut aller jusqu'à 30-60%<sup>1</sup>, et qu'à l'inverse, plus de 50% des leucémiques en traitement ne s'immuniseront pas durant les transfusions.<sup>2</sup> Ce chiffre diffère légèrement du 30% observé par Howard et Coll.<sup>3</sup> Mais il faut dire que la population étudiée était hétérogène et regroupait des malades qui ne recevaient pas de chimiothérapie. Cependant, le fait de continuer à transfuser des plaquettes incompatibles en état réfractaire s'avère non seulement inefficace, mais probablement dangereux, car des états de neutropénie à caractère immunologique ont été décrits lors de telles transfusions.

Les circonstances de cet état réfractaire restent encore nébuleuses. Déjà, nous en ignorons la fréquence précise. Puis, nous n'arrivons pas encore à calquer in vitro les phénomènes observés in vivo ; en effet, malgré des tests de lymphocytotoxicité (cernant la plupart des anticorps dirigés contre le système HLA), d'immunofluorescence plaquettaire<sup>4,5</sup>, (ajoutant au système HLA les antigènes exclusifs à la plaquette), d'autres tests (aggrégométrie<sup>6</sup>, inhibition de migration plaquettaire<sup>7</sup>, granulocytotoxicité<sup>7</sup> leucoagglutination), malgré une identité HLA phénotypique, il existe des transfusions plaquettaires qui resteront inefficaces<sup>8,9</sup>. L'addition de chacun de ces tests, dont les plus importants paraissent être pre-

mièrement l'identité HLA, deuxièmement l'absence de positivité entre le sérum du receveur et les cellules du donneur lors des tests de lymphocytotoxicité et d'immunofluorescence plaquettaire, nous assure du meilleur index de prédiction du succès<sup>10</sup>.

D'autres facteurs peuvent avoir leur importance, tel l'absence d'antigène A<sub>2</sub><sup>9</sup> chez le receveur, la présence d'antigènes à réaction croisée<sup>9</sup> chez le duo donneur-receveur, ou bien leur appartenance au groupe BW4-BW6<sup>11</sup>.

En pratique, la première arme à employer est sûrement les PDM. Le phénotype HLA du receveur qui risque de recevoir de multiples transfusions plaquettaires s'impose dès le début car durant la thérapeutique, il peut devenir difficile de le faire en raison d'une lymphopénie. Lorsqu'apparaît un état réfractaire, à moins que l'on soit certain de la quantité de plaquettes qui ont été transfusées et de leur qualité, il est préférable, et aussi plus rapide, de tenter de refaire une transfusion de plaquettes prélevées moins de 24 heures avant, et de s'assurer de la posologie en multipliant par 1,5 à 2,0 la dose théorique calculée. Si alors l'état réfractaire s'affirme, il faudra avoir recours à des PDU. Le choix idéal du donneur sera par ordre décroissant :

- 1) Donneur apparenté HLA identique (frère ou soeur)
- 2) Donneur non apparenté HLA identique (fichier de l'hôpital ou de la Croix-Rouge)
- 3) Donneur "HLA apparenté" (pouvant être défini comme un donneur n'apportant pas d'antigènes nouveaux au receveur ou dont les antigènes sont dits "en réaction croisée" avec ceux du receveur)
- 4) Donneur HLA haplo-identique (familial ou non apparenté)
- 5) Donneur à tout venant

Dans le cas de receveurs atteints de néoplasie, il est probablement plus sage d'éviter les donneurs apparentés si on songe à une greffe de la moelle osseuse, bien qu'aucune certitude scientifique ne puisse être avancée. L'interdiction d'utiliser des donneurs apparentés est beaucoup plus stricte si le patient souffre d'une aplasie médullaire, et cette interdiction s'étend à tous les produits sanguins.

Dans le choix du donneur, l'utilisation préalable d'une technique in vitro de compatibilité (lymphocytotoxicité, immunofluorescence plaquet-

taire ou les deux) permettra de ne pas soumettre le donneur à un risque inutile s'il s'avère incompatible in vitro.

Fréquemment, la quête d'un donneur pourra mettre en branle toute une série de recherches et il est évident que dans ce domaine, il faut viser à un partage de ressources. C'est dans cette optique que les différents services de transfusion de la Croix-Rouge auront créé, vers le milieu de l'année 1983, un fichier HLA informatisé. Ce fichier sera au service de la communauté médicale pour des fins de transfusion.

### C. Incompatibilité ABO-Rh

Beaucoup d'incertitude entoure la présence d'antigènes A et B à la surface des plaquettes. Les plus récentes informations montrent une corrélation directe entre les molécules A et B sécrétées dans le plasma et ceux qui recouvrent les plaquettes, suggérant l'adsorption par les plaquettes de leur caractères A et B à partir du plasma plutôt que leur fabrication par la plaquette elle-même<sup>12</sup>. En pratique transfusionnelle, la prescription de plaquettes incompatibles (PDM) en ABO amène peu de problèmes bien qu'il soit toujours à craindre une hémolyse si le plasma d'un des donneurs contient des anticorps de nature hémolytique. Chez l'enfant, il est recommandé de pratiquer une centrifugation dans le but d'obtenir un culot plaquettaire où le volume du plasma sera réduit au minimum.

Dans le cas des PDU, la contamination érythrocytaire est habituellement si forte qu'une compatibilité érythrocytaire est recommandée avant de transfuser le concentré plaquettaire. Cependant, certains séparateurs cellulaires (Fenwal CS-3000®) arrivent à des concentrés si purs que la barrière ABO peut être franchie. La mise en place du "surge pump" sur les appareils HAEMONETICS® permettra d'arriver aux mêmes fins.

Un concentré plaquettaire (PDM) contient entre 0,5 et 1,0 ml de globules rouges. Chez la jeune fille ou la femme en âge d'enfanter, il est important de prévenir l'immunisation Rh (D), en respectant le caractère négatif du receveur, ou en court-circuitant la réponse immune à l'aide d'immunoglobulines anti-D (20mcg/concentré plaquettaire).

## Transfusions granulocytaires (TxG)

### A. Le produit

La transfusion de sang périphérique de patients atteints de leucémie myéloïde chronique en situation hyperleucocytaire a permis de démontrer dès 1964 que des quantités massives de leucocytes étaient cliniquement efficaces. Les techniques actuelles de prélèvement cellulaire (leucocytaphérèse) permettent de recueillir tout au plus 10% (10<sup>10</sup>) de la production médullaire normale. Cette récupération exige un agent sédimentant (la plupart du temps, l'amidon hydroxyéthylé/HES) et une stimulation leucocytaire du donneur par les stéroïdes. Ces deux substances pharmacologiques peuvent avoir chez le donneur des effets à court et à long termes ; citons par exemple, la persistance d'amidon chez des donneurs durant plusieurs mois<sup>13</sup> et des effets nocifs possibles dus à l'extraction de grandes quantités de lymphocytes.

En leucocytaphérèse, de nombreuses publications ont été faites où le matériel utilisé avait été des granulocytes obtenus par filtration ; cette technique moins coûteuse permet d'obtenir une plus grande quantité de cellules (jusqu'à 4 à 5 x 10<sup>10</sup>), mais ces cellules sont cependant altérées dans leur anatomie et leur physiologie. À toutes fins pratiques, cette technique a tendance à être abandonnée car elle comportait des effets secondaires trop importants pour le donneur (activation du complément par le nylon ; leucopénie ; priapisme).

Peu importe la technique de séparation, le concentré granulocytaire est fortement contaminé par des érythrocytes, des plaquettes, des lymphocytes et des monocytes.

### B. Efficacité transfusionnelle

L'expérimentation chez l'animal a permis de démontrer hors de tout doute l'efficacité des TxG. Ceci a été fait non seulement vis-à-vis des bactéries Gram négatif<sup>14</sup>, mais aussi du *Candida albicans*<sup>15</sup>. Une dose de 5x10<sup>8</sup> granulocytes/kg s'est avérée nécessaire chez le chien pour prévenir des septicémies à *Pseudomonas*, et cette dose serait très difficilement atteinte chez l'homme, compte tenu des limites de nos séparateurs cellulaires (il faudrait alors entre 2 et 3 concentrés par jour).

Chez l'homme, malgré des doses minimales, les études ont à peu près toutes démontré un avantage pour

la population transfusée<sup>16</sup>. Ceci semble particulièrement évident dans le cas des septicémies à bactéries Gram négatif ou des patients qui sont au sortir de leur aplasie. Avec l'avènement des nouveaux antibiotiques, de leur posologie mieux surveillée, il est certain cependant que les TxG devront plutôt être administrées à des sous-groupes de patients pour lesquels les risques de décès par l'infection sont plus grands.

Si le choix du donneur s'avérait très important dans le cas des TxP, l'identité HLA n'est absolument pas essentielle et des granulocytes incompatibles in vitro ont bien migré aux sites infectieux<sup>17</sup>. Toutefois certains tests sérologiques (granulocytotoxicité par immunofluorescence) pourraient être utiles.<sup>18</sup>

Cependant, la transfusion de donneurs non sélectionnés à pour effet de provoquer chez les receveurs une immunisation rapide rendant difficile la poursuite des transfusions<sup>19</sup>. Cette immunisation a provoqué, pour beaucoup d'équipes, l'arrêt des TxG prophylactiques car les réactions transfusionnelles étaient fréquentes, et souvent sévères. Une telle sensibilisation pourra d'ailleurs rendre beaucoup plus difficile la transfusion de concentrés plaquettaires et hypothéquer ainsi la survie du patient.

### C. Effets secondaires aux TxG

Au moins 40% des patients (certains ont rapporté 72%) recevant les TxG développeront des réactions secondaires, dont la plus fréquente est la réaction fébrile, souvent accompagnée de frissons. La plus déroutante des réactions secondaires est sans aucun doute l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance respiratoire. Celle-ci a de multiples causes, et le fait qu'elle puisse être un signe de réponse clinique à l'infection ne facilite pas les décisions du clinicien. En effet, la physiopathologie de cette réaction peut aller :

- 1) d'une surcharge volémique (ne pas oublier qu'il y a environ 400cc dans le concentré en plus de la macromolécule HES) ;
- 2) à l'apparition brutale d'une inflammation catalysée par l'arrivée rapide de granulocytes dans le lit pulmonaire (conduisant quelquefois à l'apparition de signes radiologiques jusqu'alors manquants) ;
- 3) à une réaction immunologique en présence de leucoagglutinines chez le receveur ;

4) à la transfusion de cellules agrégées pouvant bloquer les capillaires pulmonaires.

La fréquence de ces réactions a été évaluée à 10% environ<sup>21</sup>, mais selon d'autres études, elles pourraient être plus fréquentes. Alors que certaines avaient mis en cause l'utilisation concomitante d'Amphotéricine B et de TxG pour expliquer une partie des réactions pulmonaires<sup>22</sup>, il devient évident à l'accumulation des données que cette explication peut entrer en ligne de compte, mais que nullement elle n'est la clé du mystère.

Signalons au passage le rôle néfaste que peut jouer le cytomégalovirus (CMV) transmis par les TxG dans l'acquisition d'infections à CMV<sup>23</sup> ainsi que la possibilité de réaction de greffon contre l'hôte acquis par TxG<sup>24</sup>.

En conclusion, si les TxG n'ont pas été à la hauteur des hautes espérances que nous y avons mises, leur efficacité reste réelle, mais a pu être estompée par l'arrivée de nouvelles techniques de support anti-infectieux. Cependant, pour certains sous-groupes de patients, dont le cadre exact reste à définir, elles pourront être essentielles.

Déjà, une étude suggère que des patients répondraient mieux aux TxG si la capacité opsonique de leur plasma était adéquate<sup>25</sup>.

De plus, il faut espérer que des améliorations technologiques permettront de récolter plus de granulocytes, de pouvoir les conserver plus de 24 heures, et que des progrès sérologiques définiront mieux le choix du donneur.

### Sécurité du donneur

Les premières études mettant à contribution des donneurs d'asphère ont négligé cet important aspect transfusionnel qu'est la sécurité du donneur. Devant des donneurs apparentés et fortement impliqués, les règles de conduite se sont obscurcies allant jusqu'à la transfusion érythrocytaire et à la mise en place de shunt artério-veineux.

Le service de transfusion de la Croix-Rouge canadienne a édité un livre intitulé "Manuel de Cytaphère" qui collige quelques règles considérées comme essentielles.

### Summary

The methodology used for platelet and granulocyte concentrates is described and their clinical use discussed. An emphasis has been put on the refrac-

tory state in platelet transfusion and on the solutions to this problem. A short discussion about the effectiveness of granulocyte transfusions is held, and their future role outlined.

### Bibliographie

1. **Kelton J.** : Communication personnelle.
2. **Dutcher J.P.** : Long term follow-up of patients with leukemia receiving platelet transfusions : identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood*, 1981 ; 58 : 1007-11.
3. **Howard J.E. et coll.** : The natural history of alloimmunization to platelets. *Transfusion*, 1978 ; 18 : 496-503.
4. **Brand A. et coll.** : Platelet transfusion therapy. Optimal donor selection with a combination of lymphocytotoxicity and platelet fluorescent tests. *Blood*, 1978 ; 51 : 781-788.
5. **Gmiir J. et coll.** : Platelet support in polysensitized patients : Role of HLA specificities and crossmatch testing for donor selection. *Blood*, 1978 ; 51 : 903-909.
6. **Kenneth K. W. et coll.** : Use of platelet aggregometry in selection of compatible platelet donors. *N. Eng. J. Med.*, 1975 ; 292 : 130-133.
7. **Tosato G. et coll.** : Use of in vitro assays in selection of compatible platelet donors. *Transfusion*, 1980 ; 20 : 47-54.
8. **Tosato G. et coll.** : HLA matched platelet transfusion therapy of severe aplastic anaemia. *Blood*, 1980 ; 52 : 846-854.
9. **Duquesnoy R.J. et coll.** : Influence of HLA-A2 on the effectiveness of platelet transfusions in alloimmunized thrombocytopenic patients. *Blood*, 1977 ; 50 : 407-411.
10. **Waters A.H. et coll.** : A cross matching procedure for the selection of platelet donors for alloimmunized patients. *Brit. J. Haemat.*, 1981 ; 48 : 59-68.
11. **McElligott M.C. et coll.** : Effect of HLA BW4/BW6 Compatibility on platelet transfusion responses of refractory thrombocytopenic patients. *Blood*, 1982 ; 59 : 971-975.
12. **Kelton J.G. et coll.** : The amount of blood group A substance on platelets is proportional to the amount in the plasma. *Blood*, 1982 ; 59 : 980-985.
13. **Ring J. et coll.** : Intravascular persistence of hydroxyethyl starch (HES) after serial granulocyte collections using HES is man. *Vox Sang*, 1980 ; 39 : 181-185.
14. **Appelbaum F.R. et coll.** : Granulocyte transfusion therapy of experimental *Pseudomonas* septicemia : study of cell dose and collection technique. *Blood*, 1978 ; 52 : 323-331.
15. **Ruthe R.C. et coll.** : Efficacy of granulocyte transfusions in the control of systemic candidiasis in the leukopenic host. *Blood*, 1978 ; 52 : 493-498.
16. **Bodey G.P. et coll.** : Infectious complications in leukemic patients. *Sem. Hematol.*, 1982 ; 19 : (3) 193-226.
17. **McCullough H. et coll.** : Effect of leucocyte antibodies on the fate in vivo of Indium - III labeled granulocytes. *Blood*, 1981 ; 58 : 164-170.
18. **Dahlke et coll.** : Response to granulocyte transfusions in the alloimmunized patients. *Transfusion*, 1980 ; 20 : 555-562.
19. **Schiffer C.A. et coll.** : Alloimmunization following prophylactic granulocyte transfusion. *Blood*, 1979 ; 54 : 766-774.
20. **Strauss R.G. et coll.** : A controlled trial of prophylactic granulocyte transfusions during initial induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *N. Eng. J. Med.*, 1981 ; 305 : 597-603.
21. **Karp D.D. et coll.** : Pulmonary complications during granulocyte transfusions : Incidence and clinical features. *Vox Sang*, 1982 ; 42 : 57-61.
22. **Wright D.G. et coll.** : Lethal pulmonary reactions associated with the combined use of Amphotéricin B and leucocyte transfusions. *N. Eng. J. Med.*, 1981 ; 304 : 1185-9.

23. **Hersman J. et coll.** : The effect of granulocyte transfusions on the incidence of cytomegalovirus infection after allogeneic marrow transplantation. *Ann. Int. Med.*, 1982 ; 96 : 149-152.

24. **Weiden P.L. et coll.** : Fatal graft-versus-host disease in a patient with lymphoblastic leukaemia following normal granulocyte transfusions. *Blood*, 1982 ; 57 : 328-332.

25. **Keusch Gt et coll.** : Role of opsonins in clinical response to granulocyte transfusions in granulocytopenic patients. *Amer. J. Med.*, 1982 ; 73 : 552-563.

suite de la page 452

### Bibliographie

1. **Reinherz E., Parkman R., Rappaport J., Rosen F.S., Schlossman S.F.** : Aberrations of suppressor T cells in human graft-versus-host disease. *N. Engl. J. Med.*, 1979 ; 300 : 1061-1068.
2. **Thomas E.D., Storb R.** : Technique for human marrow grafting. *Blood*, 1970 ; 36 : 507-515.
3. **Rybka W.B., Mittermeyer K., Singer J.W., Buckner C.D., Thomas E.D.** : Viability of human marrow after long-term cryopreservation. *Cryobiol.*, 1980 ; 17 : 424-428.
4. **Duhamel G., Gorin N.C., Donay L., Najman A., Stachowick J.** : Repopulation de la moelle osseuse après chimiothérapie lourde et auto-greffe de moelle. *Nouv. Presse Med.*, 1982 ; 11 : 833-836.
5. **Appelbaum F.R., Herzig G.P., Grau R.C., Ziegler J.** : Accelerated hemopoietic recovery following the infusion of cryopreserved autologous bone marrow in human. *Exp. Hematol.*, 1979 ; 300 : 1068-1073.
6. **Herzig G.P.** : Autologous marrow transplantation in cancer therapy. *Progress in Hematology*, Brown and Moore éd., 1982 ; 1-23.
7. **Fay J.W., Phillips G.L., Herzig G.P., Herzig R.H., Lazarus H.M.** : Treatment of neoplastic disease of the central nervous system (CNS) with high dose 1, 3-Bis (2-Chloroethyl) -1-nitrosourea (BCNU) and autologous bone marrow transplantation. *Proc. AACR/ASCO*, 1980 ; 21 : 353.
8. **MacMillan J.R., Wolf N.S.** : Depletion of reserve in the hemopoietic system. *Stem cells*, 1982 ; 2 : 45-58.
9. **Botnik L.E., Hannon E.C., Hellman S.** : Nature of the hemopoietic stem cell compartment and its proliferative potential. *Blood Cells*, 1979 ; 5 : 195-210.
10. **Dohy H., Genot J.Y., Imbert M. et coll.** : Myelo dysplasia and leukemia related to chemotherapy and radiotherapy. *Clin. Lab. Haemat.*, 1980 ; 2 : 111-119.
11. **Metcalf D.** : Neutrophil and macrophage colony formation by normal cells in hemopoietic colonies. *Springer Verlag éd.*, 1977 ; 61 : 58.

# La leucémie lymphoïde chronique: étude d'une population de 196 malades

Pierre D'Auteuil<sup>(1)</sup> et Nhu-Hanh Nguyen<sup>(2)</sup>

## Résumé

Les auteurs ont relevé le dossier de 196 cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) dont le diagnostic fut porté entre le 1<sup>er</sup> janvier 1965 et le 31 décembre 1980 dans le service d'hématologie de l'Hôpital du Sacré-Coeur. Par deux méthodes d'analyse statistique (courbe actuarielle de survie et test de Logrank comparatif entre sous-groupes de malades), ils dressent un bilan descriptif de cette population, et tentent d'évaluer les deux attitudes thérapeutiques qui ont prévalu dans le service envers ces malades. La première de ces attitudes fut de s'abstenir de tout traitement jusqu'au moment de la décompensation de la maladie; la seconde, originale parce qu'inaugurée et maintenue depuis dans le service, fut d'amorcer le traitement, au moment de la décompensation de la LLC, avec une polychimiothérapie (COP), laquelle est d'ordinaire réservée aux lymphomes non-hodgkiniens.

la classification de Rai principale—, le plus souvent un traitement polychimiothérapique identique au traitement alors préconisé par Hoogstraten<sup>2</sup> dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens.

Cette attitude diffère de celle qui est encore suivie dans la plupart des milieux médicaux, laquelle consiste à recourir essentiellement à la monochimiothérapie orale, associée ou non à la prednisone. Nous pouvons donc la qualifier d'originale.

Pierre Harel et coll.<sup>3</sup>, dans notre service, en furent les premiers instigateurs, après avoir été frappés par la similitude qui existe, d'une part, entre la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome lymphocytaire diffus, d'autre part. La seule différence entre ces deux affections, si semblables aux plans histologique et cytologique, n'est-elle pas l'envahissement précoce du sang et de la moelle, constaté dans la première et absent dans la seconde? Cette différence ne fut pas regardée par nos auteurs comme un motif suffisant de discrimination thérapeutique. Et ainsi, dans notre service, 72 de nos malades, durant la période décrite, furent soumis, au moment de la décompensation première de leur maladie, au traitement polychimiothérapique (COP).

Il faudra attendre l'année 1978 pour trouver dans la littérature médicale le compte-rendu d'une expérience analogue, sous la plume de Liepman et coll.<sup>4</sup>.

## Matériel et méthodes

À partir des données relevées dans les dossiers de 196 malades, nous avons mené, à des fins descriptives, trois études statistiques.

La première fut d'établir la courbe actuarielle de survie<sup>5</sup> de l'en-

**N**otre étude porte sur 196 malades atteints de leucémie lymphoïde chronique, dont le diagnostic fut posé dans le service d'hématologie depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1965 jusqu'au 31 décembre 1980.

Durant cette période, deux attitudes ont prévalu dans notre service et furent appliquées selon les cas dans le traitement de ces malades.

Tout d'abord, en présence d'une maladie peu symptomatique, minimale, — correspondant grosso modo aux stades 0, I et II de la classification de Rai<sup>1</sup>—, il a été convenu durant toute cette période de s'abstenir d'un traitement chimiothérapique spécifique, et de se borner à l'observation périodique du malade. Cette attitude, en principe maintenue, mais qui dans son application a souffert quelques exceptions, est en général partagée par la plupart des milieux médicaux qui ont à suivre de tels malades.

La seconde attitude adoptée dans notre service a été d'instaurer chez les malades plus avancés dans leur maladie, — malades aux stades III et IV de

1) M.D., F.R.C.P.(c)

2) M.D. service d'hématologie-oncologie, hôpital du Sacré-Coeur, Montréal (Québec)

Article reçu le : 5.2.82

Avis du comité de lecture le : 23.3.82

Acceptation définitive le : 20.4.82

semble des malades, et de comparer, par le test du logrank<sup>5,6</sup>, la survie des sous-groupes de malades stratifiés selon l'âge et selon le stade clinique au moment de leur présentation.

Selon l'âge, nous avons arbitrairement réparti ces malades en trois groupes : soit un groupe des malades de moins de cinquante ans, un groupe des malades âgés de cinquante à soixante-dix ans et un groupe des malades âgés de plus de soixante-dix ans.

Selon le stade clinique à la présentation, nous avons réparti les malades en cinq groupes, d'après la classification de Rai : 1) stade 0, caractérisé par l'exclusive infiltration du sang et de la moelle par les lymphocytes ; 2) stade I, caractérisé en outre par l'existence d'adénomégalies ; 3) stade II, caractérisé par l'augmentation de volume du foie et de la rate ; 4) stade III, par une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 11g%) ; 5) stade IV, par une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup>).

La seconde étude statistique a visé à établir la courbe actuarielle de la durée de latence de la maladie pour tous les malades, c'est-à-dire de la période écoulée depuis le moment du diagnostic jusqu'à celui de la décompensation marquée par le début du traitement. Nous avons complété cette analyse par une étude comparative, au moyen du test de logrank, de ces durées diverses dans les sous-groupes de malades stratifiés selon le stade clinique (Rai) à leur présentation.

Enfin, restreignant cette fois notre attention aux 72 malades soumis, lors de la décompensation de leur état, au seul traitement polychimiothérapique comme traitement initial d'attaque, nous avons établi la courbe actuarielle de survie de ces malades, depuis l'instauration de ce traitement.

Nous avons comparé, au moyen du test du logrank, la survie de trois groupes de ces malades stratifiés selon l'effet thérapeutique observé à la 12<sup>e</sup> semaine du traitement : groupe 1, où un effet contraire fut démontré par une aggravation du stade clinique ; groupe 2, où l'effet parut nul ; groupe 3, où un effet favorable fut démontré par le passage du malade d'un stade clinique plus avancé à un stade clinique moins avancé.

Rappelons que le traitement polychimiothérapique (COP) administré consiste en l'infusion conjointe intra-veineuse de deux agents chimio-toxiques : le cyclophosphamide à la dose de 600mg/m<sup>2</sup>, et la vincristine à la

dose de 1,4mg/m<sup>2</sup> (dose maximale de 2mg), et de la prise quotidienne par voie orale, durant cinq jours, de prednisonne à raison de 40mg/m<sup>2</sup>. Les doses de ces médicaments étaient modulées chacune selon leur toxicité respective chez le sujet traité.

Après 10 cycles de cette thérapie administrée aux quatorze jours, les options thérapeutiques étaient soit le retour à la surveillance et à l'abstention, soit une monochimiothérapie orale quotidienne d'entretien, soit la même polychimiothérapie (COP) poursuivie selon un rythme mensuel.

## Résultats et commentaires

A. La durée médiane d'observation, pour l'ensemble des malades, a été d'un peu plus de deux ans, avec des extrêmes d'un jour à 11,8 années.

Durant cette période d'observation, 40 malades sur 196 sont décédés. Soixante-six malades ont été perdus lors du suivi ; pour les besoins de l'analyse statistique, nous assumons qu'ils auront subi par la suite une évolution comparable à celle des malades demeurés sous observation.

La figure 1 nous fournit le tracé de la courbe actuarielle de survie des 196 malades formant l'ensemble de la population étudiée. Cette courbe permet de situer la médiane de survie à 6,8 années. Dès ce moment, elle atteint un plateau ; plateau expliqué, certes, par la proportion élevée des formes torpides et prolongées qui sont l'apanage notoire d'un grand nombre de malades atteints de LLC ; plateau dont rend

compte aussi le faible contingent de nos malades demeurés sous observation durant une période de temps aussi prolongée. Ce plateau ne peut en aucun cas être porté au crédit de guérisons éventuelles, jamais signalées par ailleurs dans la LLC.

Le test du logrank met en lumière certains facteurs pronostiques. Tout d'abord l'âge, tel que démontré dans le tableau I (p < 0,05) : ainsi nous pouvons observer un plus grand nombre de décès qu'attendus dans le groupe des malades de plus de 70 ans, ce qui, selon nous, reflète simplement la plus grande vulnérabilité des sujets plus âgés devant les causes de mort diverses, associées ou non à l'affection sous-jacente, dans la LLC.

Mais, de façon encore plus significative (p < 0,001), le stade clinique de la maladie à sa présentation paraît-il influencer le pronostic vital (tableau II) : nous observons une élévation progressive du taux des décès sur les décès attendus selon le stade, ce taux respectivement de 0,47 et de 0,53 pour les stades 0 et I, haussé à 1,20 et 1,81 pour les stades II et III, haussé enfin à 6,49 pour le stade IV ; ceci, confirmant la valeur pronostique de la classification de Rai.

Au même tableau, soulignons la fréquence relative plus élevée des formes bénignes (groupes 0 et I) sur les formes plus avancées de la maladie (groupes II, III et IV), chez 142 malades dans les premières, contre 51 malades dans les secondes. Nous pouvons attribuer à cette forte proportion de cas bénins l'allure lentement décroissante de la courbe de survie des malades.

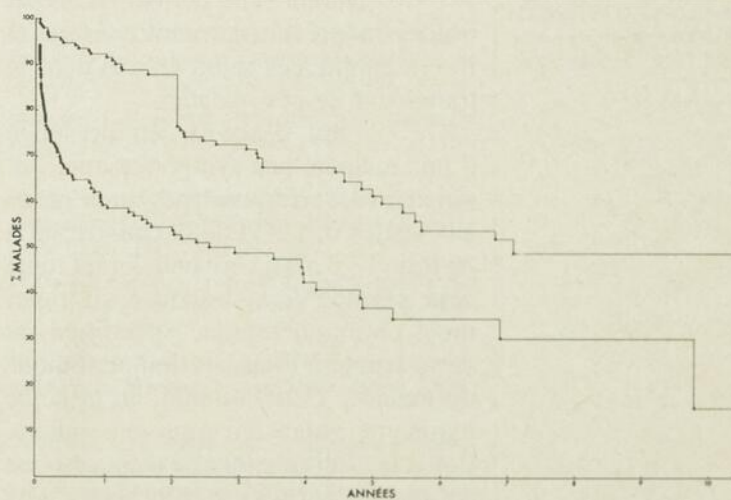


Figure 1 — Courbe supérieure : courbe actuarielle de survie des malades (LLC). Nombre de sujets au "risque", par intervalles d'année : 196, 136, 108, 73, 56, 39, 26, 13, 8, 6, 4, 0. Courbe inférieure : courbe actuarielle de la phase de latence de la maladie, pour l'ensemble des malades (LLC). (Nombre de sujets soumis au "risque", par intervalles d'année : 195, 83, 65, 42, 26, 18, 13, 7, 4, 3, 3, 1, 0.)

B. Dans la population étudiée, un peu moins de la moitié des malades (96/195) ont été soumis à un traitement spécifique, mono ou polychimiothérapique.

Nous avons tracé la courbe actuarielle des durées de phase de latence depuis la présentation des malades jusqu'à l'instauration du traitement spécifique, pour l'ensemble des malades (courbe inférieure, figure 1). La médiane de ces phases de latence survient à deux ans environ.

Le tableau III démontre la grande influence ( $p < 0,001$ ) exercée par le stade clinique de présentation sur la durée de cette phase de latence et fait encore ressortir la validité pronostique de la classification de Rai à cet égard.

C. Enfin une étude statistique fut faite de cette population restreinte de malades (72 cas / 196) dont l'état, à l'instant de la décompensation de la LLC, parut justifier l'instauration d'un traitement polychimiothérapique.

La courbe actuarielle de survie de ces 72 malades (figure 3), calculée à partir du premier jour du traitement, permet de situer la médiane de cette survie à 4,9 années. Le pronostic général des sujets traités demeure donc malgré tout assez favorable.

La force de la précédente affirmation doit être atténuée cependant par la considération d'une forte proportion de malades perdus de vue, touchant 30,5% des effectifs, soit 22 malades sur 72. De ce fait, il se pourrait que ces malades traités et perdus de vue aient eu ultérieurement un sort moins favorable que ceux-là même demeurés sous observation. C'est avec regret que nous ne pouvons confirmer ni infirmer cette possibilité.

La réserve que nous venons de faire n'empêche toutefois pas de tirer des conclusions de l'analyse statistique comparée, par le test du logrank, de la survie des sous-groupes de malades répartis selon la réponse thérapeutique évaluée à la douzième semaine du traitement. Admettant en effet qu'il existât une relation entre la perte lors du suivi de certains malades et la gravité de leur cas, la méconnaissance de ces cas à évolution moins favorable n'aurait pour effet, dans cette analyse comparée, que d'augmenter la différence statistique observable entre ces trois groupes, classifiés selon leur réponse à la thérapeutique (tableau IV). Or, cette différence demeure significative ( $p < 0,001$ ), telle qu'elle apparaît au tableau V.

Tableau I

Survie des malades par groupes d'âges

1) Moins de 50 ans 2) Entre 50 et 70 ans 3) Plus de 70 ans

Test du Logrank				
Groupes	# de cas	# de décès observés (O)	# de décès attendus selon l'exposition au risque (A)	Rapport O/A
1	24	4	6,126	0,65
2	106	21	24,898	0,84
3	66	15	8,194	1,83
Totaux	196	40		

$X^2 : 0,738 + 0,610 + 5,653 = 6,991$   
2 degrés de liberté :  $P < 0,05$

Tableau II

Survie des malades par stades cliniques (selon Rai) à la présentation

Test Logrank (T. de Mantel-Haenszel)				
Groupes	# de cas	# de décès (O)	# de décès attendus selon l'exposition au risque (A)	Rapport O/A
0	76	8	16,88	0,47
I	35	4	7,52	0,53
II	31	7	5,81	1,20
III	31	10	5,53	1,81
IV	20	10	3,54	6,49
Totaux	193	39		

$X^2 : 4,67 + 1,65 + 0,24 + 3,61 + 11,79 = 21,96$   
4 degrés de liberté :  $P < 0,001$

Tableau III

Durée de la phase de latence, depuis la présentation jusqu'à l'instauration du traitement selon le stade clinique au moment de la présentation des malades

Groupes	# de cas	# de cas traités (O)	# de trait. attendus selon l'exposition au risque (A)	Rapport O/A
0	76	19	48,3	0,39
I	36	18	20,7	0,87
II	32	18	12,8	1,40
III	31	24	9,0	2,66
IV	20	16	4,5	3,55
Totaux	195	95		

$X^2 = 17,750 + 0,344 + 2,107 + 24,757 + 29,377$   
 $= 74,335$   
4 dl,  $P < 0,001$

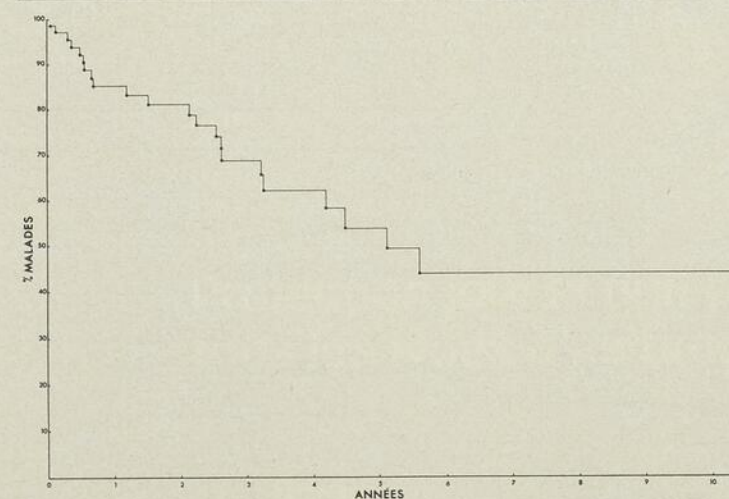


Figure 2 — Courbe actuarielle de survie des malades soumis à la polychimiothérapie (COP), comme mesure initiale. (Nombre de sujets soumis au "risque", par intervalles d'année : 72, 48, 38, 26, 17, 13, 9, 8, 7, 5, 3, 0.).

Nous observons en effet, dans le groupe des malades les plus nombreux où un effet favorable du traitement a été noté, une réduction de moitié des décès réels sur les décès attendus dans ce groupe de malades, eu égard au degré d'exposition au risque des malades qui le composent (rapport O/A de 0,51).

### Conclusion

De cette étude rétrospective d'une population de leucémiques (LLC), les conclusions que nous pouvons tirer ne doivent avoir aucun caractère normatif. Cependant, grâce aux méthodes statistiques employées, certaines conclusions ayant un caractère descriptif ont pu plus aisément être dégagées.

Ainsi, dans notre population de malades, s'est trouvée confirmée la valeur de la classification clinique de Rai, appliquée au pronostic vital. La même validité de la classification de Rai transparait à l'analyse statistique lorsque cette classification a été examinée en regard du rythme évolutif de la maladie, avec comme critère le moment de la décompensation sanguine en cours d'observation de celle-ci.

Nous avons pu démontrer la place qu'a pu prendre l'abstention thérapeutique lors de la première phase de la maladie : dans 50% de nos cas, le traitement chimiothérapeutique a pu être différé de plus de deux ans, ce qui a rendu possible, outre l'économie d'un traitement dispendieux, l'économie non moins salutaire des effets toxiques potentiels de ce traitement chez les malades.

Enfin, nous avons été les premiers à utiliser de façon régulière la polychimiothérapie dans le traitement spécifique des malades souffrant de LLC. Chez 72 de nos malades traités ainsi en première instance, au moment de la décompensation de leur maladie, par le "COP", nous avons pu relever une réponse clinique favorable, avec amélioration notée du stade clinique à la douzième semaine de traitement, dans plus de 50% des cas. L'étude statistique montre chez ces malades répondant favorablement à cette forme de traitement un pronostic vital meilleur, ce qui pourrait confirmer son efficacité.

Les résultats que nous apportons concordent avec ceux de Liepman et coll. qui, en 1978, publient leur expérience portant sur 36 cas traités par le COP. Chez des leucémiques (LLC) non déjà traités ou déjà traités, ils observent

une médiane de survie respectivement de 36 et de 32 mois, avec "44% de réponses complètes de plus de 5 à 29 mois de durée", la médiane de durée de rémission n'étant pas atteinte lors de la publication de leur article. Selon ces auteurs, l'on pourrait obtenir une réponse complète, ou une bonne réponse partielle dans le traitement de la LLC, ceci "en dépit d'un stade clinique avancé et en dépit d'une monochimiothérapie préalable" à laquelle aurait échappé le malade.

### Summary

The authors have studied 196 cases of chronic lymphocytic leukemia (CLL) diagnosed between January 1, 1965 and December 31, 1980, at Hôpital du Sacré-Coeur, Montreal, in the division of Hemato-Oncology. By using two tools of statistical analysis (actuarial life tables and Logrank tests for comparison of subgroups of patients), they give a descriptive appreciation of the manners of treatment of those patients : abstention of all specific measures during the initial and latent phase of CLL, and initiation of poly-chemotherapy (COP) at the time of the so called decompensation phase of the disease. The latter attitude was inau-

gured in the division and maintained until now.

### Bibliographie

1. Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et coll. : Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975 ; 46 : 219-234.
2. Hoogstraten B., Owens A.H., Lenhard R.E. et coll. : Combination chemotherapy in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Blood*, 1969 ; 33 : 370-377.
3. Harel P., Pélouquin R., Bachand A. et Brosseau C. : Polychimiothérapie (COP modifié) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Association des médecins de laboratoire du Québec, 29<sup>e</sup> congrès, juin 1973.
4. Liepman Marcia et Votaw May Louise : The treatment of chronic lymphocytic leukemia with COP chemotherapy. *Cancer*, 1978 ; 41 : 1664-1669.
5. Peto R., Pike M.C., Armitage P. et coll. : Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and Design, *Brit. J. Cancer*, 1976 ; 34 : 585-612. II. Analysis and Examples, *Brit. J. Cancer*, 1977 ; 35 : 1-39.
6. Rodary Ch., Laplanche A., Com Noughe C. et coll. : Comparaison des courbes de survie : test du log-rank. *Bull. Cancer*, (Paris), 1981 ; 68 : (2) : 201-204.

Tableau IV

Répartition des malades en trois groupes, selon la réponse de chacun à la thérapeutique, évaluée à la 12<sup>e</sup> semaine du traitement

Groupe 1		Groupe 2		Groupe 3	
Effet contraire du traitement		Effet nul		Effet favorable du traitement	
Stades	# de cas	Stades	# de cas	Stades	# de cas
0 ♦ IV	1	0 ♦ 0	2	I ♦ 0	4
II ♦ III	3	I ♦ I	2	II ♦ 0	7
♦ IV	5	II ♦ II	6	♦ I	3
III ♦ IV	4	III ♦ III	6	III ♦ 0	13
—	—	IV ♦ IV	5	♦ I	1
			—	IV ♦ 0	2
				♦ I	2
				♦ II	1
				♦ III	1
Totaux :	13 cas		21 cas		34 cas

Tableau V

Survie des malades traités par polychimiothérapie, selon l'effet thérapeutique observé

1) Effet contraire 2) Sans effet 3) Effet favorable

Groupes	# de malades	# de décès (O)	Test du Logrank		Rapport O/A
			# de décès attendus selon l'exposition au risque (A)		
1	13	3	2,53		1,19
2	21	11	4,21		2,62
3	34	7	13,74		0,51
Totaux	68	22			

$$X^2 : 0,873 + 10,908 + 3,380 = 15,089$$

$$2 \text{ degrés de liberté} : P < 0,001$$

# La durée d'action est-elle un motif important pour le choix d'un bronchodilatateur?

## Demandez-le au malade souffrant d'asthme nocturne.

**Berotec**<sup>®</sup>

Des études ont révélé qu'en raison de son action et de son efficacité prolongées, Berotec constitue un médicament de premier choix pour prévenir les accès d'asthme nocturne.

Dans une étude comparative du Berotec, du salbutamol et d'un placebo, Hanley et Nunn<sup>1</sup> ont tiré la conclusion suivante: "Les résultats de cette étude mettent en valeur l'importance thérapeutique du fénotérol (Berotec) dans le traitement de l'asthme nocturne par rapport au salbutamol et au placebo".

**Protection jour et nuit pour tous les types d'asthmatiques**



**Boehringer  
Ingelheim**

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

# Transplantation médullaire : approche diététique et nutritionnelle

Ginette Caron<sup>(1)</sup>

## Résumé

La transplantation médullaire est utilisée comme traitement des leucémies aiguës et anémies aplastiques. La chimiothérapie et la radiothérapie sont employées pour détruire les cellules leucémiques et le système immunitaire du receveur.

Durant les premiers mois suivant la transplantation, les greffés médullaires sont très susceptibles aux infections et à la malnutrition. Un environnement stérile, associé à une désinfection entérique et cutanée diminue l'incidence des infections sévères chez ces patients. Un service alimentaire assurant l'inocuité des aliments aide à prévenir une contamination du tube digestif.

L'évolution des complications digestives secondaires au traitement immunosuppresseur nécessite des ajustements diététiques adéquats. L'approche a pour but de soulager les patients des maux et prévenir une accentuation des problèmes rencontrés tout en assurant un support nutritionnel individualisé.

L'investigation nutritionnelle chez les greffés médullaires est complexe, les besoins nutritionnels n'ayant pas encore été clairement établis. Les premiers résultats obtenus pour ce qui concerne la courbe de poids et les apports nutritionnels en fonction du temps et des complications digestives démontrent la nécessité d'effectuer d'autres études cliniques pour évaluer l'impact des différents paramètres nutritionnels sur le pronostic.

La flore microbienne entérique étant à l'origine d'au moins 50% des septicémies chez les greffés médullaires.<sup>2</sup> Elle applique les principes diététiques et nutritionnels selon l'évolution clinique et les complications digestives rencontrées.

Dans cette communication, nous présenterons les bases théoriques qui soutiennent l'approche diététique et nutritionnelle des greffés médullaires ainsi que les premiers résultats obtenus concernant quelques paramètres d'investigation.

## Contexte d'asepsie- impact diététique

Les greffés médullaires sont susceptibles aux infections provenant de leur flore endogène et de la flore exogène présente dans leur environnement. L'utilisation de chambres stériles (vs flore exogène) associée à la prise d'antibiotiques non absorbables et d'une désinfection cutanée (vs flore endogène) permet de diminuer la fréquence des infections sévères chez nos patients.<sup>3</sup>

Certains aliments sont des sources considérables de contamination pour l'intestin<sup>4</sup>. Les différentes manipulations relatives à leur préparation et service, ainsi que les méthodes de conservation contribuent largement à la contamination<sup>5</sup>. En environnement stérile, une sélection, préparation et distribution des aliments selon des techniques d'asepsie permet d'assurer une inocuité de la nourriture.

Grâce à la stérilisation par autocuiseur, la majorité des aliments peut être offerte. Seules les denrées très visqueuses comme le beurre d'arachide et la mayonnaise résistent à la stérilisation<sup>6</sup>. On considère stérile, le lait traité à UHT (ultra haute température), les denrées en conserve et les

**L**a transplantation médullaire est utilisée de plus en plus fréquemment pour traiter diverses hémopathies et maladies congénitales. Grâce à cette nouvelle approche thérapeutique, la majorité des patients atteints d'aplasie médullaire ou de leucémie aiguë peut être guérie définitivement.<sup>1</sup>

Les greffés médullaires présentent un déficit immunitaire profond le premier mois suivant la transplantation. Ce déficit, associé à une destruction de l'intégrité de la muqueuse digestive rend les patients très susceptibles aux infections et à la malnutrition.

L'investigation diététique et nutritionnelle intervient dans le traitement pour répondre au besoin d'asep-

1) Dt. p., membre du service de diététique, Centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont.

### Tirés à part :

Ginette Caron, service de diététique, centre hospitalier Maisonneuve-Rosemont, pavillon Maisonneuve, 5415, boul. de l'Assomption, Montréal (Québec) H1T 2M4.

Article reçu le : 30.8.82

Avis du comité de lecture le : 20.10.82

Acceptation définitive le : 25.11.82

purées pour bébé. Les charcuteries, poissons et fruits de mer en conserve doivent être stérilisés à l'autocuiseur compte tenu des risques de contamination virale.<sup>7</sup>

La stérilisation par autocuiseur peut fortement altérer les qualités organoleptiques (texture, consistance, couleur) des aliments. La préparation des mets selon des recettes standardisées aide à maintenir des qualités acceptables.

Périodiquement, des tests biologiques sont effectués sur les autocuiseurs afin d'exercer un contrôle du rendement des appareils en fonction de l'usage.

### Approche diététique

Avant la transplantation, les patients reçoivent de la chimiothérapie et de la radiothérapie à des doses massives pour détruire leur système immunitaire et les cellules leucémiques.

L'investigation diététique des différents problèmes digestifs secondaires au traitement immunosuppresseur a pour but de soulager les greffés des malaises digestifs et de prévenir une dénutrition dans l'éventualité de complications aiguës ou rebelles<sup>8</sup>. Le tableau I illustre l'approche diététique dépendant des problèmes rencontrés avant et après la greffe.

### Approche nutritionnelle

Les résultats de plusieurs études démontrent l'existence d'une relation étroite entre l'état de malnutrition et les risques de morbidité et mortalité chez les patients subissant un stress opératoire important<sup>9-10</sup>.

Pour répondre au stress, l'organisme mobilise ses réserves énergétiques et nutritionnelles<sup>11</sup>. Chez les greffés médullaires dont l'intégrité de la muqueuse digestive est détruite, le potentiel d'absorption des nutriments est grandement diminué<sup>12</sup>. Pour prévenir une déplétion nutritionnelle, on offre une alimentation hypercalorique, hyperprotéique et riche en vitamines et minéraux. La prescription d'un supplément diététique partiellement hydrolysé pendant le premier mois suivant la greffe est de rigueur pour faciliter l'absorption des nutriments au niveau de l'intestin<sup>13</sup>.

Actuellement, les besoins énergétiques et nutritionnels n'ont pas encore été clairement établis chez les greffés médullaires. Toutefois, grâce aux indicateurs cliniques, biologiques

Tableau I

#### Approche diététique des complications digestives rencontrées avant et après la transplantation

Période pré-greffe	Approche diététique
Nausées, vomissements	Offrir - alimentation légère, petites portions - repas fréquents - breuvages froids Éviter - aliments nouveaux
Diarrhée	Offrir - diète légère, hyporésiduelle ; sans épices ni fritures - aliments riches en vitamines hydrosolubles et minéraux - aliments ayant le pouvoir de se lier à l'eau comme la pomme et la banane Contrôler - balance hydrique et électrolytique
Diarrhée profuse	- diète absolue
Période post-greffe	Approche diététique
Mucosite, dysphagie	Offrir - alimentation liquide à molle, progressive - viandes hachées, de texture fine Éviter - aliments consommés à des températures très chaude ou très froide
Oesophagite, gastrite	Offrir - diète pour hernie hiatale et d'épargne gastrique
Changements salivaires ♦ salivation	Offrir - breuvages froids et glaces - thé et limonade : mieux tolérés Éviter - aliments visqueux : crèmes, sauces et suppléments diététiques doivent être dilués
♦ salivation	Offrir - alimentation liquide à molle - breuvages et bouillons aux repas Éviter - biscottes et biscuits secs
Agueusie	Offrir - aliments de belle texture et couleur pour exciter l'appétit Éviter - aliments nouveaux
♦ seuil absolu et de reconnaissance de la saveur ; salée	Offrir - aliments épicés pour rehausser la saveur des mets - mets cuisinés sans sel
acide amère	Offrir - jus de fruits ou de légumes dilués Offrir - demi portion de viande - viandes et sous-produits contenant des protéines de haute valeur biologique
♦ seuil d'excitabilité de la saveur sucrée	Offrir - aliments et jus sucrés aux repas et collations

et biochimiques, nous pouvons quand même apprécier le profil nutritionnel de nos patients selon l'évolution.

#### A. Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques permettent d'évaluer globalement la répartition de la masse active et grasseuse d'un individu<sup>14</sup>.

Chez l'adulte, le poids corporel courant, l'ossature et la taille servent de paramètres de base dans l'interprétation de la courbe de poids. Chez les enfants et adolescents, le poids correspondant à l'âge staturo-pondéral est utilisé comme valeur de référence<sup>15</sup>.

L'estimation des réserves adipeuses et musculaires à l'aide de mesures simples comme le pli cutané tricipital et la circonférence brachiale est possible grâce aux nomogrammes et tables de percentiles validées par Frisansho<sup>16</sup>.

#### B. Paramètres biochimiques

##### 1. Créatinine urinaire :

Chez un individu ayant une fonction rénale normale, la créatininurie reflète avec fiabilité la masse musculaire<sup>17</sup>. Indépendante de l'apport alimentaire ou de l'exercice, l'excrétion de créatinine est exprimée en fonction de la taille et du sexe.

## 2. Azote uréique urinaire :

Le calcul de la balance azotée (azote ingérée — azote excrétée) permet une évaluation simple et rapide du profil métabolique des greffés. La représentativité de la journée à l'étude ainsi que des signes contributifs d'une malabsorption sont des facteurs à considérer dans l'interprétation des résultats.

## 3. Albumine et transferrine sériques :

Les taux sériques d'albumine et de transferrine varient rapidement en fonction de la balance nutritionnelle<sup>18</sup>. Chez les greffés médullaires, le niveau sérique de ces protéines est susceptible de varier compte tenu des nombreuses transfusions reçues en cours de traitement. Les résultats doivent être interprétés avec réserve, aucune étude de corrélation n'ayant encore été effectuée à cet effet.

## 4. Index de nutrition de Mullen<sup>10</sup> :

Smale et coll.<sup>19</sup>, dans une étude menée auprès de patients cancéreux devant subir des opérations majeures ont observé une corrélation étroite entre les risques de complication infectieuse et de morbidité et, l'état de dénutrition des patients.

Le modèle utilisé pour déterminer les risques de complications en fonction de l'état de malnutrition, développé par Mullen, a été validé dans bien d'autres études<sup>20-21</sup>.

Les paramètres utilisés dans le calcul sont l'albumine et la transferrine sérique, le pli cutané tricipital et la réponse aux tests d'hypersensibilité immunitaire.

Les greffés médullaires présentent un déficit immunitaire profond durant les quatre mois suivant la transplantation<sup>22</sup>. Nous avons donc éliminé le facteur DH (réponse aux tests cutanés d'hypersensibilité retardée) au calcul du P.N.I.\* :

$$\begin{aligned} \text{P.N.I.} &= 158 - (16,6 \times \text{ALB}) - (0,78 \times \text{T.S.F.}) \\ &\quad - (0,20 \times \text{TFN}) \\ &\quad - (5,8 \times \text{DH}) \text{ où DH} = 1,5. \\ \text{P.N.I.} &= 149,3 - (16,6 \times \text{ALB}) - \\ &\quad (0,78 \times \text{T.S.F.}) - 0,2 \times \text{TFN} \end{aligned}$$

\* P.N.I. : index nutritionnel pronostique ; ALB : albumine ; T.S.F. : pli cutané tricipital ; TFN : transferrine ; DH : hypersensibilité retardée.

Des risques de septicémie et morbidité ont été observés lorsque le P.N.I. était supérieur à 60%.

## C. Besoins énergétiques et nutritionnels

Les besoins énergétiques de base peuvent être déterminés par mesure directe de la consommation d'oxygène, de la production de gaz carbonique et par calorimétrie<sup>23</sup>. De façon indirecte, on mesure la dépense énergétique basale (DEB) à partir de données simples comme le poids, la taille et l'âge du patient. Les formules élaborées par Boothby et Harris et Benedict pour déterminer le DEB sont valables et donnent des résultats comparables<sup>24</sup>.

Chez les greffés médullaires, nous utilisons la formule de Harris et Benedict. Ensuite, pour favoriser une balance énergétique positive, on ajoute aux dépenses énergétiques de base un facteur de stress correspondant aux besoins engendrés par les activités, traumatismes, infections, croissance et activité dynamique spécifique (ADS).

De façon à maintenir positif le bilan azoté, on alloue respectivement 20, 30, et 50% des dépenses énergétiques pour les besoins en protéines, lipides et glucides.

Les recommandations en vitamines et minéraux sont basées sur les standards nutritionnels canadiens<sup>25</sup>. Le rôle des vitamines C, A, D, K, B, acide folique et du zinc dans le métabolisme d'éléments immunitaires et la protection des muqueuses contre les agents infectieux a été soulevé dans plusieurs études<sup>26-28</sup>. Nous offrons un supplément vitaminique lorsque les apports alimentaires sont insuffisants et/ou, lorsque l'évolution des indices cliniques, biologiques ou biochimique signale des risques de déficience.

## Résultats

L'étude porte sur un échantillon de huit patients dont l'âge varie entre 18 mois et 30 ans. Le suivi est d'environ 50 jours. L'objet de cette démarche est de comparer entre eux les résultats obtenus concernant la courbe de poids et les apports énergétiques et nutritionnels chez nos patients, en fonction des complications digestives rencontrées et du temps.

### A. Complications digestives

Le tableau I illustre les principales complications digestives rencon-

trées chez les patients en fonction du temps.

La période pré-greffe se caractérise surtout par des nausées et vomissements (6/8 patients). Après la greffe, outre les vomissements, tous les autres problèmes digestifs ont été rencontrés à des fréquences variables. Pendant les jours 10 à 30, les problèmes se sont résorbés pour la majorité des patients.

### B. Courbe de poids

Le poids moyen des patients au début du traitement correspond à environ 90% du poids courant (tableau II). La courbe de poids (figure 1) reflète une perte graduelle en fonction du temps. Au jour 35, la majorité des patients ont perdu du poids (5/7). Le poids moyen à la fin du traitement indique une perte de 5% en rapport au poids à l'arrivée soit : 85% du poids courant.

### C. Apports énergétiques et nutritionnels

Le tableau III et la figure 2 illustrent les besoins nutritionnels rencontrés par la diète en fonction du temps. De façon générale, on remarque une augmentation graduelle des apports énergétiques et nutritionnels en fonction du temps. En effet, inférieurs à 50% des recommandations pendant la période pré-greffe, les apports rencontrent la majorité des besoins en fin du traitement soit : 100% ; énergie, 66,4% ; protéines, 79,1% ; lipides, 98,9% ; glucides.

En ce qui concerne les apports en vitamines et minéraux, les besoins recommandés par les standards nutritionnels ont été rencontrés (tableau IV). Seule la période pré-greffe marque une baisse des apports alimentaires en vitamines B, niacine, calcium et phosphore (figures 3-4). Le rapport calcium/phosphore se situe aux alentours de 0,85. Pour ce qui est des vitamines A et C, les taux ont toujours été supérieurs au double des recommandations.

## Discussion-conclusion

Notre échantillonnage est actuellement trop restreint pour se prêter à des études statistiques. Cependant, quelques points de repère importants s'en dégagent.

Chez nos patients, nous avons observé que la fréquence des complications digestives, élevée au début du traitement, diminuait en fonction du

Tableau II

Incidence des complications digestives en fonction du temps\*

Temps	Complications digestives ("n" patients**)										
	PÉRIODE	Ageusie	Dysphagie	Glossite	Oesophagite	Laryngite	Perturbation salivation	Anorexie	Nausées	Vomissements	Diarrhées
-10-0	—	—	—	—	—	—	1	—	6	6	3
0-10	2	4	2	2	2	2	1	4	—	4	
10-20	2	4	2	—	2	1	1	—	—	3	
20-30	2	2	—	1	1	—	—	—	—	1	

\* Basée sur les principales complications digestives secondaires aux traitements de chimio et radiothérapie.

\*\* Nombre de patients qui ont subi des complications digestives sur un total de 8 patients.

temps ; suivant une fonction inverse avec la courbe de poids et les apports nutritionnels pendant ces mêmes périodes. De cette étude, on retient que l'approche diététique et nutritionnelle chez les greffés médullaires est rendue très complexe par les problèmes digestifs secondaires au traitement immunosuppresseur.

Présentement, l'investigation diététique répond au besoin d'asepsie par une alimentation stérile, réduit les malaises et/ou aggravation des troubles digestifs par adaptation de la diète et, pose ses limites d'intervention nutritionnelle dépendant des besoins individuels et de l'évolution clinique.

À la lumière des faits exposés, il apparaît essentiel d'effectuer des études cliniques pour évaluer l'impact de différents paramètres nutritionnels sur l'évolution des patients.

Tableau III

Poids en fonction du temps

Sujet	Jours-greffe									
	-10-[-5]	-5-0	0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40
1			91.0	87.2	86.2	84.4	83.6	78.3	77.4	79.9
2	93.6	92.2	89.8	89.1	87.9	85.3	84.8	83.3	84.5	84.8
3	91.4	94.4	94.8	90.5	92.0	88.8	84.0	85.4	85.2	84.2
4	82.4	81.8	79.9	80.4	82.5	78.8				
5	99.2	99.2	97.9	97.2	94.1	93.0	89.5	86.8	89.0	90.1
6	83.0	81.2	78.4	80.5	77.2	76.1	77.5	76.9		
7		100.8	99.6	96.9	98.4	99.1	102.3	101.5		
8		85.6	85.0	84.4	86.8	84.2	87.1	86.6	84.9	84.3
Poids moyen (%)	89.9	90.7	89.6	88.3	88.1	86.3	89.0	84.0	84.0	84.9

Le poids est exprimé en fonction du poids idéal correspondant chez l'adulte et, du poids d'âge statur pondéral chez les enfants et adolescents.<sup>15</sup>

Remerciements

L'auteur tient à remercier les infirmières de l'unité de transplantation médullaire ainsi que Milles Hélène Martel et Roselyne Perras, techniciennes en diététique, de leur contribution à l'étude des données recueillies et, plus particulièrement, le docteur Claude Perreault M.D., F.R.C.P.(C), de sa précieuse collaboration tout au long du travail et ses critiques constructives lors de la révision de cette communication.

Summary

Bone marrow transplantation as used for the treatment of leukemia or aplastic anemia can produce intestinal damage and alteration of nutrient absorption, causing high risks of malnutrition. In association with malnutrition, the presence of severe immunodeficiency which occurs during at least four months after transplantation, has prompted the development of a dietetic and nutritional approach.

Due to manipulations in their preparation and services, many foods are responsible for enteric contamination. In order to prevent infection of the bowel, food is sterilized before being served to the patient.

Dietotherapy has been developed since bone marrow transplanted patients are currently faced with serious digestive complications secondary to chemoradiotherapy. The purpose of the regimen approach according to the clinical involvement and symptoms, is to supply adequate nutritional support, to provide symptomatic relief, as well as to satisfy an individual dietary preference.

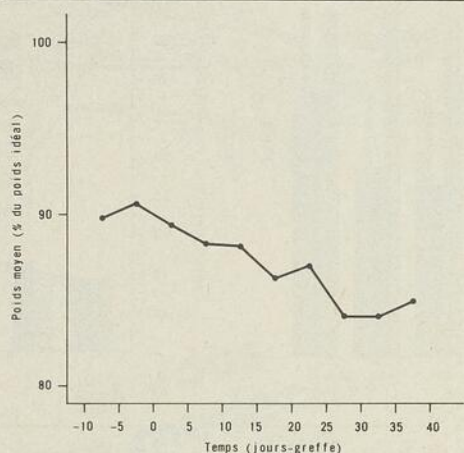


Figure 1 — Poids moyen (% du poids courant) en fonction du temps (jours-greffe), n : 8.

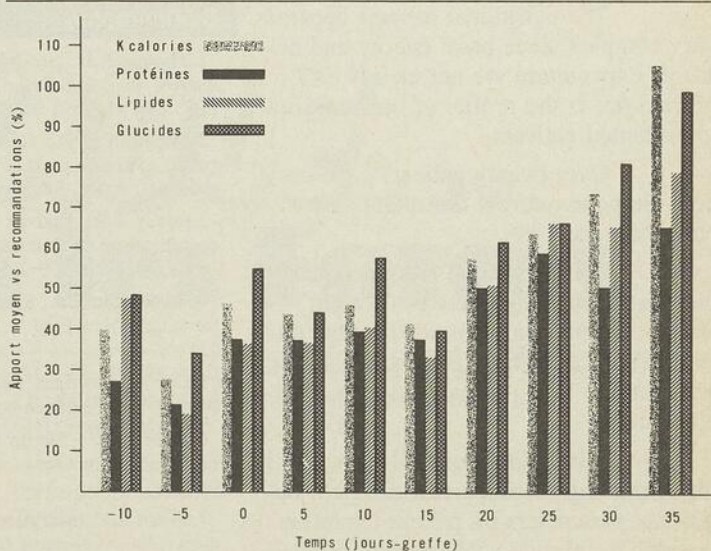


Figure 2 — Apport alimentaire moyen en calories, protéines, lipides et glucides, versus les besoins recommandés calculés d'après la méthode de Harris-Benedict<sup>24</sup> (calories). Répartition calorique en protéines, lipides et glucides ; 20, 30 et 50% de la ration calorique. n : 8.

Tableau IV

Apport alimentaire calorique et nutritionnel vs recommandations en fonction du temps

Jours-greffe	Kcal	Pro	Lip	Gluc	Ca	P	Vit A	Vit C	Vit B <sub>1</sub>	Vit B <sub>2</sub>	Niac
-10 [-5]	41.1	28.7	35.3	36.7	36.1	46.2	120.4	358.2	47.7	51.9	57.5
-5 - 0	27.9	21.8	19.2	35.2	29.3	44.7	214.2	194.6	44.5	69.1	51.6
0 - 5	46.7	37.9	37.4	54.9	62.7	82.5	477.3	283.6	90.5	115.6	93.9
5 - 10	43.2	37.2	36.0	44.9	62.4	76.5	386.7	213.8	110.4	132.2	103.0
10 - 15	46.6	39.3	40.8	48.8	70.5	84.7	448.7	293.8	91.3	127.4	80.1
15 - 20	42.6	34.9	34.8	49.5	62.2	77.7	310.5	204.2	81.8	110.5	80.3
20 - 25	57.6	49.1	50.4	65.3	68.6	95.9	423.4	295.0	82.6	130.6	90.4
25 - 30	63.7	48.2	65.2	69.0	80.3	127.5	427.5	288.9	100.8	143.1	118.0
30 - 35	73.9	50.2	66.2	88.5	85.3	115.5	297.3	384.6	108.8	147.7	108.6
35 - 40	106.0	66.4	79.1	98.9	139.2	153.7	737.4	739.7	153.2	217.0	140.6

Les apports énergétiques et nutritionnels sont calculés à partir de bilans d'ingestas alimentaires quotidiens, en fonction des tables de valeur nutritive des aliments de Dubuc-Lahaie.<sup>29</sup> Les recommandations énergétiques et nutritionnelles sont établies en fonction de la méthode de Harris-Benedict<sup>24</sup> pour les besoins énergétiques et des standards de nutrition au Canada<sup>25</sup>.

10. Mullen J.L., Buzby G.P., Waldman T.G. et coll. : Prediction of operative morbidity and mortality by preoperative nutritional assessment. *Surg. Forum*, 1979 ; XXX : 80.

11. Nutritional demands imposed by stress. *Dairy Council Digest*, 1980 ; 51 : 31-35.

12. Thomas E.D. : Marrow transplantation for acute leukemia. *Cancer*, 1978 ; 42 : 895-900.

13. Shils M.E., Bloch A.S., Chernoff R. : Liquid formulas for oral and tube feedings. *J.P.E.N.*, 1977 ; 1 : 89-96.

14. Goodhart R., Shils M. : *Modern Nutrition in Health and Disease*, 6 éd., Philadelphie, Lea et Febiger, 1980, p. 670-674.

15. Hamill P. : NCHS growth curves for children birth-18 years, DHEW Publication No. (PHS) 78-1650, National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD., 1977.

16. Frisancho A. : Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1974 ; 27 : 1052.

17. Mendez J., Buskirk E.R. : Creatinine-height index, 1971 ; 24 : 385.

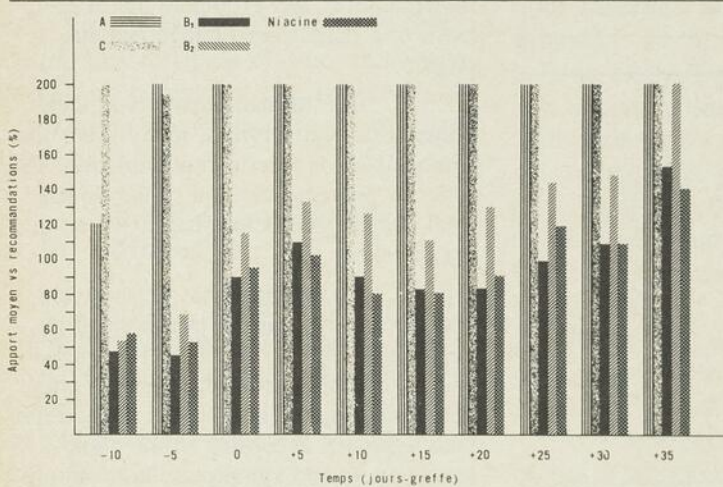


Figure 3 — Apport alimentaire moyen en vitamines A, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> et niacine versus besoins recommandés d'après les Standards nutritionnels canadiens<sup>25</sup> en fonction du temps (jours-greffe). n : 8.

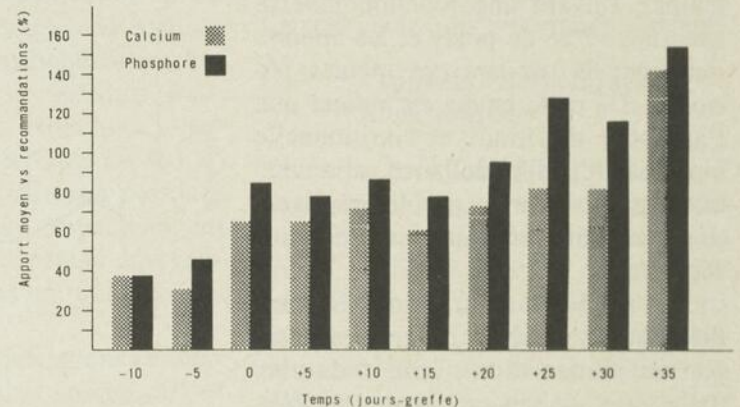


Figure 4 — Apport alimentaire moyen en calcium et phosphore versus besoins recommandés d'après les Standards nutritionnels canadiens<sup>25</sup> en fonction du temps (jours-greffe). n : 8.

The nutritional support becomes very complex since basal energy and nutrients expenditure are not clearly established nor is the profile of bone marrow transplanted patients.

Over twenty patients have undergone bone marrow transplantation in our unit since 1980.

This report puts into perspective the relations existing between weight, energy and nutrients provided by the diet and incidence of digestive complications according to time, before and after transplantation.

Our results emphasize the need for evaluating the impact of different nutritional parameters on patient evolution in order to provide consistent nutritional care for bone marrow transplanted patients.

**Bibliographie**

1. Thomas E.D., Storb R.A., Clift A. et coll. : Bone-marrow transplantation. *New Engl. J. Med.*, 1975 ; 292 : 832-843, 895-902.

2. Schimpff S.C., Green W.H., Young V.M. et coll. : Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia. *Amer. Int. Med.*, 1975 ; 82 : 351.

3. Bodey G.P., Bolivar R., Fainstein V. : Infectious complications in leukemic patients. *Semin. Hemat.*, 1982 ; XIX : (3) 193-226.

4. Remington J.S., Schimpff S.C. : Please don't eat the salads. *New Engl. J. Med.*, 1982 ; 304 : (7) 433-435.

5. Les intoxications alimentaires d'origine microbienne, Santé et Bien-être social, Canada, 1982.

6. Aker S.N. : Sterile food preparation guidelines. Fred Hutchinson Cancer research Center, Seattle, Washington, 1981.

7. Swain J.F., Hargleroad M.J. : Minimal-bacteria diets : An assesment for implementation. *J. Amer. Dietet. A.*, 1978 ; 69 : 258-262.

8. Aker S.N. : Oral feedings in the cancer patient. *Cancer*, 1979 ; 43 : 2103-2107.

9. Schein P.S., MacDonald J.S., Waters C., Haidak D. : Nutritional complications of cancer and its treatment. *Semin. Oncol.*, 1975 ; 2 : 337.

18. Young C.A. et coll. : Assessment of protein calories malnutrition in surgical patients from plasma proteins and anthropometric measurements. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1978 ; 31 : 429-435.

19. Smale B.F., Mullen J.L., Buzby G.P., Rosato E.F. : The Efficacy of Nutritional Assesment and Support in Cancer Surgery. *Cancer*, 1981 ; 47 : 2375-2381.

20. Buzby G.P., Mullen J.L., Matthews D.C. et coll. : Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Amer. J. Surg.*, 1980 ; 139 : 160.

21. Smale B.F., Buzby G.P., Rosato E.F. et coll. : Prognostic nutritional index in cancer surgery. *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.*, 1979 ; 20 : 336.

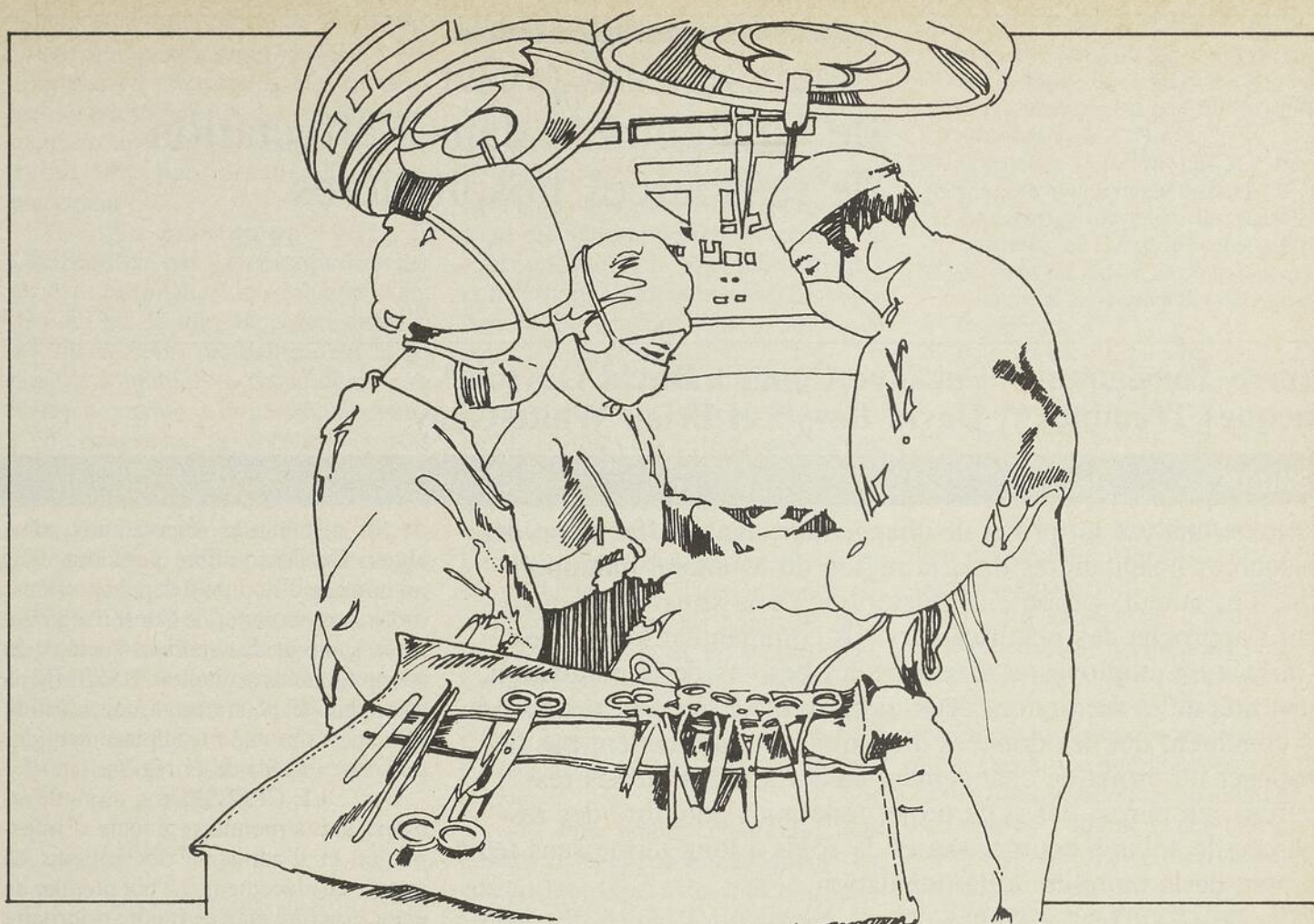
22. Santos G.W., Kaizer H. : Bone marrow transplantation in acute leukemia. *Semin. Hemt.*, 1982 ; XIX : (3) 227-239.

23. Pike R.L., Brown M.L. : *Nutrition : An Integrated Approach*, 2 ed., New York, John Wiley and Sons, Inc., 1975.

24. Geller R.J. et coll. : Computer Optimisation of Enteral Hyperalimentation. *JPEN*, 1979 ; 3 : 79.

25. Standards de nutrition au Canada, Santé et Bien-être social Canada, 1975.

26. Cunningham-Rundles S. : Effects of nutritional status on immunological function. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1982 ; 35 : 1202-1210.



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

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

**Si vous êtes médecin, cette offre vous intéresse.**

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

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

# IMBATTABLE...

## la vie dans les Forces



**LES FORCES  
ARMEES  
CANADIENNES**

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

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

Nom \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_

Téléphone \_\_\_\_\_

Université \_\_\_\_\_ Faculté \_\_\_\_\_

Spécialité \_\_\_\_\_

PT-UM-05-83

# Analyse d'un projet de changement dans l'affectation de ressources hospitalières

Pierre Tousignant<sup>(1)</sup>, Suzanne Couët<sup>(2)</sup>, David Gayton<sup>(3)</sup>, Jacques Tremblay<sup>(4)</sup>, David Levy<sup>(5)</sup> et Brian White-Guay<sup>(6)</sup>

## Résumé

Ce texte analyse un projet de changement dans l'affectation des ressources hospitalières dans la région du Montréal métropolitain. Les auteurs proposent l'historique de la situation et analysent l'approche des planificateurs. Ils commentent les indices d'utilisation employés et discutent des besoins de la population, ainsi que de la façon dont ceux-ci peuvent se lier aux ressources. Ils concluent que les données disponibles ne permettent pas de proposer un projet de changement dans l'affectation des ressources, en particulier si ce projet redéfinit l'équilibre des ressources de soins à court terme et de soins à long terme sans tenir compte de la mobilité de la population.

de lits disponibles réservés aux soins aigus. Ce déséquilibre perdurait dans un nombre d'hôpitaux depuis plusieurs mois. À ce moment, le Conseil régional de la santé et des services sociaux du Montréal métropolitain (CRSSSM) a été mandaté pour trouver une solution efficace au problème du placement des personnes âgées de la région.

LE CRSSSM a alors développé une structure régionale d'information et d'admission des patients en attente de placement. Le but premier de cette structure était de rendre prioritaire les hôpitaux dont les lits étaient fortement occupés, du point de vue de l'admission de ces patients en hébergement ou en soins prolongés. Le système d'admission en centre hospitalier de soins prolongés (C.H.S.P.), au centre d'accueil d'hébergement (C.A.) et aux services à domicile a été mis sur pied, afin de "favoriser le fonctionnement optimal du réseau en l'orientant vers les véritables priorités, en évitant que les pénuries de ressources d'un secteur donné congestionnent les autres secteurs et faussent les vocations propres de chacun des éléments du réseau ; en assurant de façon toute particulière que la seule soupape que nous ayons dans ce réseau pour absorber sur le champ les cas les plus prioritaires, à savoir les C.H.C.D. et leur service d'urgence, puisse continuer à fonctionner de la façon la plus normale possible".

En d'autres termes, le système "info-admission" avait pour rôle d'accélérer le placement des personnes âgées en C.A. et en C.H.S.P., afin de libérer plus rapidement les lits de soins de courte durée des centres hospitaliers de la région. Ce système fut instauré en juillet 1980 et tous les hôpitaux de la région y ont adhéré au début de 1981.

Depuis ce temps, on ne perçoit pas d'amélioration de cette situa-

**L**e problème du vieillissement de la population au Québec, comme ailleurs, crée une très forte pression au sein des centres hospitaliers dispensant des soins de courte durée (C.H.C.D.). Déjà, en 1973<sup>1</sup> et en 1976<sup>2</sup>, le ministère des Affaires sociales (M.A.S.) a fait parvenir aux centres hospitaliers une directive leur demandant d'assurer des services de qualité à cette catégorie de bénéficiaires. Dans ces missives, le ministère considérait que les services de santé à dispenser aux personnes âgées étaient tout aussi importants que les soins de courte durée.

Au cours de l'été 1979<sup>3</sup>, les C.H.C.D. se sont retrouvés devant une situation critique, au plan de l'accessibilité aux services de courte durée. En effet, il semble qu'à cette époque les services d'urgences étaient congestionnés par ces patients que l'on ne pouvait hospitaliser, en raison d'une pénurie de lits disponibles. Cette pénurie a été attribuée à la présence de nombreux patients nécessitant des soins prolongés dans ces lits réservés aux soins de courte durée. Le M.A.S. a dû intervenir, en accordant un appui financier supplémentaire à certains centres hospitaliers, afin d'augmenter le nombre

1) M.D., F.R.C.P., M.Sc., membre du Centre de coordination des ressources de santé, département de santé communautaire de l'Hôpital général de Montréal. Division de gériatrie de l'Hôpital Royal Victoria.

2) Inf., M.Sc., membre du Centre de coordination des ressources de santé, département de santé communautaire de l'Hôpital général de Montréal.

3) M.D., F.R.C.P. C.S.P.Q., division de gériatrie de l'Hôpital Royal Victoria.

4) M.D., M.Sc., membre du Centre de coordination des ressources de santé, département de santé communautaire de l'Hôpital général de Montréal.

5) M.D., C.C.F.P., résident au programme de santé communautaire, Université McGill.

6) M.D., résident au programme de santé communautaire, Université McGill.

### Tirés à part :

Docteur Pierre Tousignant, C.C.R.S., 3678, rue de la Montagne, Montréal (Québec) H3G 2A8.

Article reçu le : 14.2.83

Avis du comité de lecture le : 28.2.83

Acceptation définitive le : 25.3.83

tion de congestion de lits de courte durée dans certains hôpitaux. On constate, en effet, après plus de deux ans, que les hôpitaux qui étaient fortement occupés le sont encore, tout en ayant une priorité vis-à-vis du placement<sup>5</sup>.

Au printemps 1982, le CRSSMM, par la commission des services hospitaliers, a évalué la situation des lits de soins de courte durée et des lits de soins prolongés dans la région de Montréal<sup>6</sup>. L'étude de ce problème a conduit à la recommandation d'un changement de vocation de trois hôpitaux de courte durée du centre-ville de Montréal, dans le but d'économiser à la demande du M.A.S.<sup>6</sup> et, aussi, d'augmenter le nombre de lits de courte durée dans certains secteurs. "Le CRSSMM est donc placé devant l'obligation formelle de mettre de l'avant des propositions qui, tout en atteignant les objectifs financiers du M.A.S., permettent simultanément une véritable rationalisation régionale des services offerts à la population<sup>6</sup>".

### Objectif

Nous tenterons de voir si les analyses et les données disponibles nous permettent de bien cerner le problème de la congestion des lits de courte durée par des patients hospitalisés à long terme. Cette connaissance des causes apparaît dans toute son importance, lorsque l'on veut concevoir des correctifs à la situation problématique. Notre démarche répond en partie au grand intérêt soulevé par l'étude et les recommandations faites au M.A.S. par le CRSSMM en juin 1982. Cette étude proposerait un correctif basé sur le changement de vocation de trois centres hospitaliers du centre-ville de Montréal.

Les recommandations du CRSSMM visent plusieurs objectifs et sont liées à plusieurs problématiques. Cependant notre analyse ne concerne que la problématique des personnes âgées en perte d'autonomie et la solution proposée à ce sujet.

### Analyse de la situation

Pour mieux orienter notre analyse, reconstituons le cheminement qui a jalonné l'identification des étapes, à partir de l'énoncé du problème et allant jusqu'aux recommandations.

La démarche suivie par le CRSSMM débute avec la division de

la région métropolitaine en deux secteurs : la périphérie et le centre-ville. Cette division de la région provient probablement de la constatation d'une congestion plus grande des lits de soins de courte durée en périphérie par rapport au centre-ville. Nous accepterons cette dichotomie périphérie-centre, en espérant que cette approche aidera à comprendre le problème de l'occupation des lits de soins aigus et des lits de soins à long terme.

Le CRSSMM définit le problème comme suit : il existe un manque de lits destinés aux patients nécessitant des soins prolongés dans la région, ce qui a pour effet d'entraîner une congestion des lits de soins aigus dans les hôpitaux dispensant des services de courte durée. Cette situation semblerait affecter davantage les hôpitaux de la périphérie que ceux du centre-ville<sup>6</sup>. Cette congestion de lits, par des patients nécessitant des soins à long terme, serait due à un manque de ressources destinées à ces patients en périphérie.

Pour supporter leurs argumentations et leurs recommandations, les auteurs font appel à des indices d'utilisation, afin de refléter le rapport qui existe entre les besoins et les ressources de la région.

Nous analyserons successivement les indices d'utilisation employés, les besoins et les ressources, afin de pouvoir mieux comprendre les recommandations du CRSSMM.

#### 1. Indices d'utilisation

Les indices d'utilisation peuvent être utilisés pour évaluer les besoins d'une population. Dans un tel cas, il faut présumer que la demande exprimée représente adéquatement le niveau des besoins de la population<sup>6,7</sup>.

Voici les indices d'utilisation, tels que présentés par le CRSSMM :

1. Pourcentage d'occupation ;
2. Pourcentage d'occupation corrigé ;
3. Séjour-moyen ;
4. Pourcentage d'admissions urgentes ;
5. Nombre d'admissions urgentes par 100 lits de soins de courte durée disponibles ;
6. Nombre total d'admissions par 100 lits de soins de courte durée disponibles ;
7. Pourcentage des malades nécessitant des soins prolongés dans les centres hospitaliers de soins de courte durée ;
8. Excédent des malades nécessitant des soins prolongés par rapport au permis de soins prolongés ;

9. Nouveaux bénéficiaires en attente de placement inscrits au système "info-admissions", pour des soins prolongés et en hébergement par 100 lits disponibles dans un C.H.C.D. ;
10. Population desservie par 100 lits de soins de courte durée disponibles ;
11. Pourcentage moyen de lits vacants en médecine, en chirurgie et en gynécologie dans les C.H.C.D., par rapport au nombre de lits disponibles dans chaque discipline ;
12. Pourcentage d'admissions électives en médecine, en chirurgie et en gynécologie dans un C.H.C.D. ;
13. Pourcentage de détournement d'ambulance par les C.H.C.D.

Dans le processus d'évaluation des besoins, Donabedian<sup>9</sup> voit un point de départ essentiel : "L'établissement d'un surplus ou d'une pénurie présuppose une comparaison entre deux éléments : une mesure des ressources et une mesure des demandes exprimées en regard des ressources" (p. 403). De plus, la littérature suggère que l'utilisation des services hospitaliers est fonction de l'équilibre des besoins et des ressources disponibles, de la qualité et du type des services offerts<sup>9,10</sup> et de l'organisation des services<sup>11</sup>. Il serait donc possible de conclure à un manque de ressources sur la base d'une différence au niveau des taux d'utilisation entre deux régions (indice de l'équilibre besoins-ressources). Il faudrait alors, nécessairement, que les institutions dans ces deux régions, offrent des services de type et de qualité semblables et aient une organisation de leurs services qui n'influence pas la répartition des services face à la demande exprimée. L'étude du CRSSMM ne concerne pas cet aspect, pas plus qu'elle ne démontre que les deux régions étudiées sont comparables à ces points de vue.

Un second point mérite notre attention. Puisque les indices utilisés n'ont trait qu'aux centres hospitaliers de soins de courte durée, à l'exception de l'indice 9, et que l'étude conclut à un manque de ressources pour les soins prolongés, on peut soupçonner que les données disponibles ne supportent pas vraiment les recommandations. En effet, comme l'évaluation, l'orientation, le traitement et la réhabilitation des personnes en perte d'autonomie (patients à long terme) impliquent pratiquement toute les ressources du système de santé (et non seulement les C.H.C.D.), il serait dangereux de porter un jugement global sur les ressources du système de

santé en n'en considérant qu'une minime partie. Par analogie, ceci équivaudrait à porter un jugement sur l'utilisation des lits d'un hôpital, en ne considérant que les lits de la salle d'urgence.

En résumé, ce bref aperçu illustre l'insuffisance des indices d'utilisation employés dans le document du CRSSSMM, de même que les limites de ces indices dans l'analyse de l'équilibre besoins-ressources. La section suivante analysera la problématique de l'évaluation des besoins et tentera une description de ces besoins à partir des données disponibles.

## 2. Les besoins

La définition des besoins d'une population repose sur un ensemble :

1. la taille et les caractéristiques socio-démographiques de cette population ;
2. la mortalité ou la survie ;
3. la morbidité ;
4. les situations nécessitant des soins sans pour autant correspondre à la morbidité ou la mortalité ;
5. les indices de santé<sup>9</sup>.

L'étude du CRSSSMM évalue les besoins de la population par la seule taille de celle-ci, sans autre information socio-démographique. Quatre indices d'utilisation (indices 4, 7, 9, 12), qui pourraient indirectement véhiculer une certaine information sur les besoins, sont aussi utilisés. On peut voir, cependant, que ces indices souffrent des mêmes faiblesses que les autres indices d'utilisation. Ce moyen ne donne qu'une image très grossière de la réalité.

Nous pouvons aller au delà de ces données en étudiant, dans un contexte limité, quelques informations démographiques provenant d'autres sources, pour ensuite traiter de la morbidité en termes de complexité des cas.

Aux fins de cette démarche, le centre-ville comprend la population et les ressources des départements de santé communautaire (D.S.C.) de l'hôpital Saint-Luc, de l'hôpital Sainte-Justine et de l'hôpital général de Montréal. Ces limites territoriales nous apparaissent les plus pertinentes dans un contexte de planification des ressources de santé. Les limites de tout territoire devraient se baser sur la population desservie ou à desservir avec les ressources disponibles. Nous présumons que la

population de ces D.S.C. utilise de façon préférentielle les ressources du centre-ville. Il nous apparaît très improbable que des changements dans les ressources hospitalières puissent s'effectuer, de façon à provoquer un déplacement de la population de ces territoires vers les ressources de la périphérie.

Dans ce contexte, la périphérie regroupe près de 70% de la population régionale, soit 1 414 090 habitants<sup>12</sup>. Ce pourcentage pourrait constituer un point de départ, afin d'estimer les besoins de la clientèle, mais, si l'on parle en termes de population desservie, la part de la périphérie descend à 45%<sup>6</sup>. Ce fait suggère la présence d'un effet de marché libre, c'est-à-dire que la population va chercher ses services là où elle le veut bien. Cet effet pourrait venir, soit de la migration d'une partie de la population périphérique vers le centre-ville pour obtenir des services, soit d'un accroissement de la proportion des usagers hors région qui s'adressent aux institutions du centre-ville, soit de l'effet de ces deux facteurs combinés.

Si l'on considère que les personnes âgées sont les plus grands usagers des services médicaux, leur proportion par rapport à la population totale prend une grande importance. Nous constatons que la périphérie regroupe 57% des personnes au delà de 65 ans, soit 125 720 habitants<sup>12</sup> et soutient 55% du fardeau représenté par les personnes au delà de 55 ans<sup>13</sup>. Ce dernier pourcentage est le résultat d'une pondération progressivement plus grande selon l'âge (1 = 55-64, 2 = 65-74, 3 = + 75), tout en tenant compte de l'importance relative des personnes âgées de 75 ans ou plus.

Selon le recensement de 1971, le revenu est plus faible chez les gens qui habitent le centre-ville (7 164 \$), plutôt que la périphérie (7 308 \$). La consommation hospitalière est aussi plus grande dans le centre-ville, avec une moyenne de 3,98 jours d'hospitalisation en C.H.C.D., alors que cette moyenne est de 3,41 chez les personnes de 65 ans et plus qui habitent la périphérie<sup>12</sup>.

On pourrait croire à un besoin plus grand en périphérie si l'on considère la population qui y habite. Cependant, en plus d'augmenter le nombre total de patients traités au centre-ville, l'effet de marché libre pourrait avoir un impact sur la complexité des cas (case mix) qui se présentent aux institutions.

Ceci pourrait accroître le fardeau imposé aux institutions du centre-ville. En effet, la complexité des cas qui se présentent aux institutions est liée à certaines caractéristiques institutionnelles, telles que le degré d'implication dans l'enseignement, la recherche, l'importance des services ambulatoires<sup>14</sup> et le degré de spécialisation des médecins et des centres hospitaliers<sup>15</sup>. Malheureusement, il n'existe aucune donnée disponible permettant d'évaluer avec précision l'effet de marché sur le fardeau des différentes institutions, que ce soit par le biais du nombre d'usagers ou par la complexité des cas.

Dans ce contexte, une différence dans les indices d'utilisation pourrait venir autant de besoins plus grands dans un secteur que d'une complexité plus grande des cas dans l'autre secteur.

Dans la section suivante, nous traiterons des ressources disponibles par rapport aux besoins de la population et tenterons de préciser l'équilibre besoins-ressources dans différents secteurs.

## 3. Les ressources par rapport aux besoins

Dans les secteurs d'activité liés aux soins aigus, le nombre de lits de soins de courte durée par mille habitants fournit un indice de l'état des ressources de la région. Si la population desservie n'inclut que la population habitant les îles (région 06A), 4,83 lits de soins de courte durée\* sont disponibles par mille habitants. Par contre, si la population desservie inclut toute la population utilisant les ressources (région 06A, 06B, 06C, et autres), 3,42 lits sont disponibles par 1 000 habitants<sup>6</sup>. Cette différence souligne le fait que vingt-neuf pour cent (29%) des usagers des ressources montréalaises viennent de l'extérieur de la région<sup>6</sup>. Dans les provinces canadiennes, en 1980 (Yukon et les Territoires du Nord-Ouest exclus), le rapport variait de 3,7 à 6,5, pour une moyenne canadienne de 4,5<sup>16</sup>. En 1981, l'ensemble du Québec avait un rapport de 3,7<sup>17</sup>. Si le surplus de patients nécessitant des soins à long terme pouvait être éliminé, la région 06A serait en meilleure posture (4,09/

\* Incluent les lits de l'Institut de cardiologie, l'Hôpital pour les enfants de Montréal, l'Institut neurologique, l'hôpital Sainte-Justine, l'hôpital Douglas et l'hôpital Louis-Hippolyte-Lafontaine.

1 000). On pourrait donc conclure à un manque relatif de ressources de soins de courte durée dans la région métropolitaine.

Par contre, pour comparer les secteurs de la région 06A, l'utilisation du nombre de lits par 1 000 habitants est moins valide. En effet, l'image donnée par ce taux pourrait ne pas représenter la réalité, car ces normes ne peuvent tenir compte de la mobilité des usagers et de la complexité des cas, ce qui représente le fardeau réel des institutions.

De plus, tel que pour les indices d'utilisation, l'attention est accordée presque uniquement aux ressources de soins de courte durée et donne une image inexacte de la situation dans l'ensemble du réseau. Cette vue d'ensemble est d'autant plus pertinente que le CRSSSMM explique surtout la pénurie relative des ressources de soins à court terme en périphérie par un surplus de patients nécessitant des soins à long terme dans les hôpitaux dispensant des soins à court terme.

Le tableau I montre la position de la région 06A par rapport aux provinces de l'Ontario, du Québec ou à d'autres pays, en termes de ressources d'hébergement et de soins prolongés. À ce chapitre, la région n'apparaît aucunement déficitaire.

Le tableau II nous indique le partage de ces ressources entre la périphérie et le centre de la région. En comparant la répartition de la population, nous notons qu'il y a concordance relativement bonne, surtout si l'on considère la population desservie (périphérie : 45% de la population, 55% des ressources) et la population âgée (périphérie : 57% de la population, 61% des ressources de soins à long terme et d'hébergement). La concordance n'est pas aussi bonne, toutefois, si l'on utilise la population habitant les secteurs. Cette dernière approche a la faiblesse de ne pas tenir compte de la mobilité des usagers.

À la lumière de ces données, on ne peut certes conclure à un manque flagrant de ressources par rapport aux besoins. Cependant, même si les ressources en soins prolongés existent en périphérie, sont-elles vraiment accessibles aux C.H.C.D. périphériques ? Le tableau III nous montre le nombre de patients ayant eu accès aux ressources de soins à long terme entre février 1981 et septembre 1982. Ces chiffres suggèrent que la périphérie a eu un accès préférentiel aux ressources de soins à long terme (60%), et encore plus que ne

**Tableau I**

**Lits disponibles par 100 personnes âgées de 65 ans et plus**

	Long Terme	Hébergement	Total
Écosse	3,3	1,5	4,8 (a)
Angleterre	2,4	1,8	4,2 (a)
Ontario	1,6	7,3	8,9 (b)
Québec	3,4	6,8	10,2 (c)
Montréal métro	3,2	5,6	8,8 (c)
U.S.A.	—	—	4,8 (d)

- (a) Scottish Home and Health Department, 1980  
 (b) M.A.S., 1982. Conseil du Trésor  
 (c) CRSSSMM, 1981  
 (d) Federal Council on Aging, U.S.A., 1981

**Tableau II**

**Nombre total de lits par type d'institution et par section du Montréal métropolitain (b)**

	Périphérie	Centre
C.A.	7 818	4 185
C.H.S.P.	2 717	2 435
Sous-Total	10 535 (61%) (c)	6 621
C.H.C.D.	4 198 (44%) (c)	5 308 (a)
Total	14 733 (55%) (c)	11 929

- (a) Exclut les lits de soins prolongés en C.H.C.D., ces lits étant inclus sous la rubrique C.H.S.P.  
 (b) CRSSSMM, Document de travail, le 2 juin 1982, Tableau 7 ; les ressources du centre incluent toutes les ressources des territoires des D.S.C. Saint-Luc, Sainte-Justine, Hôpital général de Montréal, et donc incluent les hôpitaux Notre-Dame, Jean-Talon et Reine Elizabeth.  
 (c) Les pourcentages se rapportent au total des lits par catégorie d'institution.

**Tableau III**

**Nombre de patients en attente de placement dans le réseau institutionnel (fév. 1981 - sept. 1982\*) dans la région 06A**

	Hôpitaux périphériques	Hôpitaux du centre
Patients additionnels en attente dans les C.H.C.D.	94 (24%)	305 (76%)
Admis en C.H.S.P.	892 (51%)	847 (49%)
Admis en C.D.A.	2 137 (69%)	941 (31%)
Admis, autres institutions	178 (60%)	120 (40%)
Total :	3 301 (60%)	2 213 (40%)

\* Information manquante pour 8, des 66 périodes, une période administrative représente 10 jours d'information.

pourrait le justifier son surplus relatif en personnes âgées (55-57%).

Ces résultats cadrent bien avec l'effet attendu du système d'ad-

mission qui accorde priorité aux C.H.C.D. dotés d'une plus grande proportion de patients nécessitant des soins à long terme dans leurs lits. Les hôpitaux périphériques sont prioritaires depuis le début et le demeurent.

Ce fait est digne d'intérêt, surtout dans le contexte de la construction récente (1980-81-82) de plus de 2 000 lits, surtout en périphérie. On constate qu'en un an et demi il y a eu augmentation du nombre de patients en attente de placement, tant dans les hôpitaux périphériques (février 1981 : 1 224 patients, septembre 1982 : 1 438) que dans les hôpitaux du centre (février 1981\* : 972, septembre 1982 : 1 661), malgré la priorité accordée aux hôpitaux périphériques.

Il semble donc que les ressources de soins à long terme en périphérie seraient relativement suffisantes. Ces ressources, et même davantage, sont accessibles à la périphérie, mais l'occupation des lits par des patients nécessitant des soins à long terme augmente.

## Discussion

L'analyse des données disponibles suggère qu'il n'y a pas un manque de ressources institutionnelles de soins à long terme en périphérie métropolitaine, si l'on se réfère à l'importance de la population âgée qui y habite. La cause de la congestion des patients pour les soins à long terme demeure donc incertaine et pourrait impliquer d'autres facteurs, tels que l'orientation non optimale des patients en perte d'autonomie ou le manque de ressources alternatives aux ressources institutionnelles.

La région métropolitaine semble en déficit relatif, quant au nombre de lits de soins de courte durée, par rapport à d'autres régions, provinces ou pays. Même si ce déficit semble plus marqué en périphérie, si l'on se réfère à la taille de la population qui habite le secteur, l'effet de la mobilité des usagers pourrait annuler, en grande partie, le désavantage apparent de la périphérie. Dans ce contexte, on doit se demander si les différences d'utilisation observées ne pourraient pas être dues à des facteurs autres que le manque de ressources. On devrait aussi se demander si la mobilité des usagers est causée par le manque de ressources

\* L'hôpital général de Montréal et l'Hôpital général juif ne participaient pas au système en février 1981.

de soins de courte durée en périphérie. Sans réponse à cette question, il est impossible de prédire le sort de cette mobilité, si de nouvelles ressources apparaissent en périphérie.

Dans un tel état d'incertitude, il semble donc très risqué de créer de nouvelles ressources de soins à long terme en périphérie, en plaçant des patients nécessitant des soins à long terme de la périphérie dans des lits de soins de courte durée du centre-ville, tel que préconisé par le CRSSMM. En effet, si la congestion des patients demandant des soins à long terme est due à des facteurs autres que le manque de ressources, la solution proposée, non seulement ne règlera pas le problème de congestion, pas plus que ne l'ont fait les 2 000 à 3 000 lits des deux dernières années, mais aussi entraînera la perte de 500 lits de soins de courte durée dans la région métropolitaine. En effet, dans une telle situation, les 500 lits libérés en périphérie ne demeureront pas des lits de courte durée, car ils seront occupés à nouveau par d'autres patients demandant des soins à long terme, en raison de l'état du système de référence.

Il nous apparaît donc essentiel de porter un diagnostic avant de formuler une recommandation. Ce diagnostic ne pourra être précisé qu'avec l'obtention de données supplémentaires qui pourraient confirmer ou infirmer différentes hypothèses, quant aux facteurs déterminant la congestion des lits de soins de courte durée par des patients demandant des soins prolongés.

Les hypothèses qu'il faudrait considérer s'énumèreraient comme suit :

1. La congestion des lits de soins de courte durée par des patients demandant des soins à long terme est due à une orientation non optimale des bénéficiaires en perte d'autonomie.
2. La priorité accordée par le système d'admission à certains hôpitaux diminue la période d'attente des demandes de placement faites par ces institutions, ce qui entraîne un excès de demandes parce que le patient peut s'attendre à un placement plus rapide.
3. Il y a un manque de ressources alternatives par rapport à l'institutionnalisation.
4. Des ententes explicites ou implicites entre les hôpitaux et les ressources de soins à long terme entraînent un accès inégal aux ressources.
5. Les besoins de la population en support institutionnel sont plus grands dans certains secteurs de la région 06A.

D'ici à ce qu'une réponse soit apportée à ces questions, la congestion

des lits de soins de courte durée par des patients exigeant des soins à long terme ne peut être expliquée de façon satisfaisante. En conséquence, toute solution au problème risque d'être insuffisante et inefficace, surtout si elle mise sur de nouvelles ressources de soins à long terme dans la région périphérique.

#### Summary

This article analyses a proposal for the reallocation of hospital resources in the greater Montreal area. Historical background is reviewed, and the approach of this project is appraised. Utilization indices and needs assessment are discussed, and a critical view of the needs-resources relationship is proposed. The authors conclude that insufficient data do not permit to consider the proposed reallocation, especially if it is based on a new equilibrium of long term and acute care beds that neglects population mobility in its access to long term care.

#### Bibliographie

1. Ministère des Affaires sociales, Cabinet du sous-ministre. Circulaire 172-73.
2. Ministère des Affaires sociales, Cabinet du sous-ministre. Circulaire NP-2-1976.
3. Ministère des Affaires sociales, Cabinet du sous-ministre. Circulaire 70-00-07.
4. Conseil de la santé et des services sociaux de la région de Montréal métropolitain. Système d'admission en C.H.S.P., en C.A. d'hébergement et aux services à domicile. Juillet 1980.
5. CRSSMM. Système info-admission. Voir tableau XI, total des références des C.H.C.D., février 1981 ; tableau XI, total des références des C.H.C.D., le 27 août 1982.
6. Rationalisation de l'utilisation des lits de courte durée dans la région du Montréal métropolitain. Document de travail, commission administrative des services hospitaliers de courte durée. CRSSMM, 1982.
7. Shorrick W. : "Health Planning", in Maxcy-Roseneau Public Health and Preventive Medicine, last J.M. editor, 11<sup>e</sup> éd., Appleton-Century-Crofts, New York, 1980.
8. Bridgman R.F. : Hospital Utilization, an International Study. Oxford University Press, Toronto, 1979.
9. Donabedian, A. : "Aspects of Medical Care Administration : specifying requirements for Health Care", Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1973.
10. Knichman J.R. : "Determinants of interregional Differences in Hospital Utilization" Systems Sciences in Health Care. Proceedings of the International Conference on Systems Sciences in Health Care. Montréal, 1980, pp 447-457.
11. Becker S.W., Shortell S.M., Neuhauser D. : Management Practices and Hospital Length of Stay, Inquiry, 1980 ; 17 : 313-317.
12. Recensement 1981. Statistique Canada : Les territoires de D.S.C. sont la base de classification entre centre et périphérie dans la région de Montréal.
13. Document de travail concernant l'équilibre ressources-population pour les services aux personnes âgées en perte d'autonomie. Direction de la programmation, CRSSMM, 1982.
14. Becker E.R. et Steinwald B. : Determinants of Hospital Casemix Complexity. Health Service Research, 1981 ; 16 : 439-458.
15. Granfrancesco F.D. : Hospital Specialization and Bed Occupancy Rates, Inquiry, 1980 ; 17 : 260-267.
16. Ministère des Affaires sociales : Les soins hospitaliers de courte durée au Québec : analyse comparative et perspectives. Direction des politiques de santé, août 1981.
17. Ministère des Affaires sociales : Rapport du Conseil du trésor, mai 1982.

## LETTRE AU RÉDACTEUR

### Avez-vous un effet secondaire à rapporter ?

Chers collègues,

Il vous arrive sûrement d'être confrontés à un effet secondaire produit par un médicament dont la sévérité ou l'importance mériterait d'être publié. Il serait bon que le fabricant ou la Direction générale de la protection de la santé en soit alors avisé.

Afin de vous faciliter cette démarche et de vous éviter d'écrire vous-même un rapport, nous avons mis au point une technique d'interview dans notre département.

Il vous suffit de communiquer avec nous, à notre bureau (343-6336) ou de laisser un message à notre secrétariat (343-6329). Si vous êtes de Montréal, nous pourrions vous rencontrer à votre cabinet à un moment que vous déterminerez. Nous vous transmettrons un questionnaire et vos réponses nous permettront de rédiger un rapport et d'évaluer le lien de causalité entre le médicament et l'effet secondaire observé.

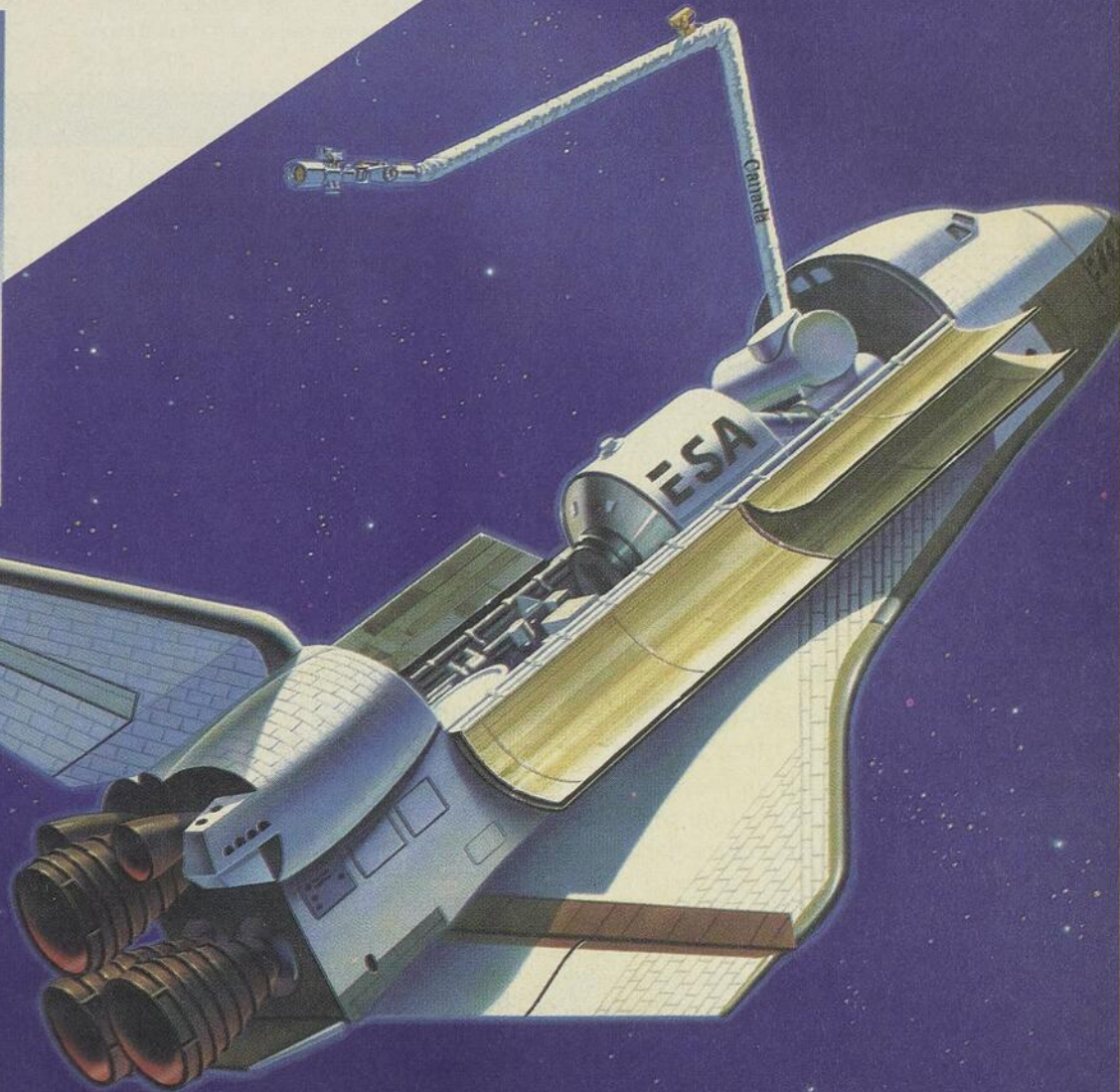
Nous vous soumettrons par la suite le manuscrit que vous pourrez corriger puis approuver.

En espérant que ce projet nous sera mutuellement profitable, je demeure votre tout dévoué,

**Pierre Biron, M.D.**

Professeur titulaire,  
département de pathologie  
Université de Montréal

# ACTIFED à portée de la main lorsqu'un rhume passe à l'attaque...



Les symptômes du rhume s'abattent aussi bien sur l'astronaute, là-haut dans l'espace... que sur vos malades, ici-même, dans votre quartier. ACTIFED est à portée de la main, fidèle ami sur lequel vous pouvez compter.

## 20 ans et plus que les habitants de la Terre comptent sur ACTIFED...

Plus de 300 000 000 de comprimés ont été vendus au Canada, prouvant ainsi que le médecin et le malade acceptent fort bien l'association décongestionnante-antihistaminique d'ACTIFED.

De plus, des essais cliniques effectués récemment<sup>1,2</sup> sur 339 malades le confirment: ACTIFED est plus efficace pour soulager les symptômes de la rhinite allergique saisonnière et constante que l'un ou l'autre des ingrédients administré seul ou que le placebo. À partir d'évaluations objectives et subjectives, l'on a conclu qu'ACTIFED était efficace car il a apporté un soulagement de l'enclenchement et une réduction de bon nombre de symptômes.

## 14 ans et plus que le programme spatial de la NASA compte sur ACTIFED...

En 1968, pour la première fois, Apollo portait des êtres humains à son bord. À cette occasion, la NASA a élu ACTIFED comme décongestionnant-antihistaminique de sa trousse médicale spatiale. Depuis, ACTIFED s'est trouvé à bord de tous les vols spatiaux et accompagnera également les astronautes au prochain vol.

Références: 1. Connell JT, Williams BO, Allen S, et al: A double-blind controlled evaluation of Actifed<sup>®</sup> and its individual constituents in allergic rhinitis. *J Int Med Res* 10:341-347, 1982.  
2. Diamond L, et al: An evaluation of triprolidine and pseudoephedrine in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy* 47:87-91, Aug. 1981.

Pour les rhumes, les allergies ou la sinusite

# ACTIFED\*

(triprolidine HCl/pseudoéphédrine HCl)  
**Comprimés/Sirop**

**Prescrivez ou recommandez ACTIFED. Ainsi, vos malades l'auront à portée de la main.**



\*Nom déposé W-1056



DIVISION MÉDICALE WELLCOME  
BURROUGHS WELLCOME INC.  
KIRKLAND, QUÉ.

# Les céphalées post-myélographiques chez les patients non hospitalisés\*

Pierre C. Milette<sup>(1)</sup>, Alexis Pagacz<sup>(1)</sup>  
et Champlain Charest<sup>(2)</sup>

## Résumé

Dans une série de 3 800 patients non hospitalisés ayant subi une myélographie à l'iophendylate, 103 patients (2,7%) ont présenté des céphalées au-delà de la première semaine suivant l'examen et seulement 2 patients (0,05%) au-delà de la troisième semaine. Un seul patient nécessita une hospitalisation à cause d'un syndrome méningé dramatique laissant craindre une méningite bactérienne. Deux types distincts de céphalées post-myélographiques peuvent être identifiés : le premier est d'origine multi-factorielle (fatigue, anxiété, déshydratation, réaction méningée, variations immédiates de presse du LCR) et le second relié essentiellement à la persistance d'écoulement de LCR par l'orifice de ponction. Les méthodes de prévention et de traitement de ces deux types de céphalées sont discutées. L'intensité ou la durée des céphalées ne semble pas justifier l'hospitalisation routinière des patients soumis à une myélographie à l'iophendylate.

**L**es céphalées de différents types constituent de loin l'effet secondaire le plus fréquent et le plus désagréable de la myélographie. Selon l'avis de nombreux cliniciens, elles suffisent à justifier l'hospitalisation de tous les patients soumis à cet examen. Au cours des huit dernières années, nous avons pratiqué 3 800 myélographies opaques totales chez des patients non hospitalisés et nous présentons maintenant les résultats de notre expérience en ce qui a trait à la prévention et au traitement des complications de cet ordre.

### Patients et méthode

Notre série consiste en 3 800 patients ambulants, consécutifs et non sélectionnés, adressés à notre bureau pour une myélographie cervicale, thoracique, lombo-sacrée ou totale ; 72% étaient de sexe masculin ; l'âge des patients s'échelonnait de 14 à 76 ans (âge moyen : 38,2 ans). Chaque patient avait reçu instruction de s'abstenir d'analgésiques, de tranquillisants et de nourriture solide pendant les quatre

heures précédant l'heure fixée pour son rendez-vous et de se présenter accompagné d'un adulte responsable pouvant le reconduire à domicile après l'examen.

Des radiographies simples des différents segments du rachis sont d'abord obtenues et examinées. Le patient est ensuite installé en procubitus sur la table d'examen et la ponction lombaire est pratiquée sous contrôle fluoroscopique avec une aiguille à stylet jetable de calibre 20. Afin de minimiser la perte de liquide céphalo-rachidien (LCR), nous ne faisons pas de prélèvement routinier pour fin d'analyses de laboratoire. Les patients chez qui le médecin traitant désire une telle analyse sont dirigés pour leur myélographie au département de radiologie hospitalier et sont donc exclus de cette série. Nous avons utilisé l'iophendylate (Ethiodan, Allen & Hanburys) comme agent opacifiant chez tous nos patients externes. 10 ml suffirent en général pour obtenir une étude adéquate de tous les segments de l'espace sous-arachnoïdien spinal. L'injection de 15 ou 20 ml fut parfois requise chez des patients présentant un canal spinal lombo-sacré large et/ou profond. Tous nos patients eurent une étude myélographique complète (i.e. cervicale, thoracique et lombo-sacrée) indépendamment de leurs symptômes cliniques. Dans tous les cas, nous avons réussi, à la fin de l'examen, à retirer au moins 80% de la substance opaque injectée, ce qui a nécessité une deuxième ponction lombaire chez 6% des patients.

La plupart des patients se sentirent assez bien pour quitter le bureau immédiatement après la fin de l'examen. Tous reçurent une liste d'instructions détaillées (tableau I) leur demandant, entre autres, de communiquer avec l'un d'entre nous s'ils éprouvaient

\* Une partie de cette étude a été présentée au dix-huitième congrès annuel de la Société canadienne-française de radiologie, Montréal, 5-7 novembre, 1981.

1) F.R.C.P.(C), radiologiste, Hôpital Saint-Luc ; professeur adjoint de clinique, Université de Montréal.

2) F.R.C.P.(C), F.A.C.R., directeur, Département de radiologie, Hôpital Saint-Luc ; professeur agrégé de clinique, Université de Montréal.

### Tirés à part :

D<sup>r</sup> Pierre C. Milette, Vallée et Associés, Radiologistes, 235, boul. Dorchester Est, suite 700, Montréal (Québec) H2X 1N8.

Article reçu le : 19.4.82  
Avis du comité de lecture le : 9.6.82  
Acceptation définitive le : 16.6.82

encore des céphalées une semaine après leur examen.

## Résultats

3697 patients (97,3%) ne furent pas incommodés par les céphalées ou éprouvèrent des céphalées qui disparurent en moins d'une semaine (tableau II). Certains de ces patients nous ont téléphoné au cours de cette période parce qu'ils s'inquiétaient de la sévérité de leurs maux de tête ou du fait qu'ils ne pouvaient se lever 3, 4 ou 5 jours après l'examen sans les voir réapparaître. Ils furent rassurés et encouragés à continuer le traitement conservateur prescrit sur leur feuille d'instruction (hydratation abondante, repos prolongé en position couchée) pendant quelques jours. Un patient présenta, dès le lendemain de l'examen, un syndrome méningé dramatique laissant craindre une méningite infectieuse et fut hospitalisé. Les cultures pratiquées sur deux prélèvements différents de LCR ne révélèrent toutefois aucune croissance bactérienne et on a conclu à une méningite "chimique" d'étiologie imprécise. Ce patient reçut néanmoins une antibiothérapie et s'est rétabli sans aucune séquelle.

Tableau II

Durée des céphalées post-myélographiques chez 3 800 patients externes

Nombre de semaines	Nombre de patients
0 - 1	3697 (97,30%)
1 - 2	96 ( 2,52%)
2 - 3	5 ( 0,13%)
3 - ?	2 ( 0,05%)
	3800 (100%)

La persévérance dans le traitement conservateur fut recommandée aux 103 patients (2,7%) qui éprouvaient encore des céphalées une semaine après l'examen. Chez la majorité d'entre eux (96), les céphalées disparurent au cours de la semaine suivante. Chez 5 patients (0,13%), les céphalées ne prirent fin qu'entre la deuxième et la troisième semaine après l'examen. Enfin 2 patients (0,05%) présentaient encore des céphalées trois semaines après l'examen et nécessitèrent un traitement plus radical dont nous parlerons dans notre discussion.

Tableau I

Texte intégral des instructions remises à chaque patient après son examen

- L'examen que vous venez de subir peut occasionner des maux de tête dans les heures ou les jours qui vont suivre. Nous vous suggérons fortement d'observer les recommandations suivantes afin d'éviter cette conséquence désagréable :
1. Couchez-vous le plus tôt possible après votre examen.
  2. S'il vous est possible de vous coucher dans le véhicule qui vous reconduit chez vous, faites-le.
  3. Vous pouvez manger, boire, fumer, prendre vos médicaments habituels.
  4. Buvez beaucoup de liquide.
  5. Gardez le lit au moins jusqu'au lendemain matin. Ne vous levez si possible que pour aller à la chambre de toilette.
  6. Si vous avez mal à la tête, vous pouvez prendre des aspirines, 217, 222 ou tout autre médicament contre la douleur prescrit par votre médecin.
  7. Vous pouvez reprendre votre travail le lendemain de votre examen si vous vous sentez en condition de le faire.
  8. Si les maux de tête persistent pendant plusieurs jours, gardez le lit plus longtemps et prenez votre température matin et soir. Si votre température buccale s'élève à plus de 100°F ou 38°C, communiquez avec nous.
  9. Si vos maux de tête persistent pour plus d'une semaine, communiquez avec nous.
  10. Il est possible que vous ressentiez de la raideur, des douleurs ou des engourdissements dans le bas du dos ou les membres inférieurs au cours des jours qui suivront votre examen. Ces malaises ne sont pas inquiétants et disparaîtront spontanément au bout de quelques jours ou quelques semaines.

## Discussion

La céphalée est un symptôme complexe, résultant de facteurs multiples, et c'est ce qui explique sans doute la discordance des statistiques retrouvées dans la littérature concernant son incidence après la myélographie<sup>1</sup>. Lorsque la métrizamide est utilisée comme opacifiant, la toxicité de cet agent hydrosoluble semble responsable des céphalées chez de nombreux patients<sup>2,3,4</sup>. Avec l'iophendylate, ce facteur est inexistant et les céphalées sont principalement en relation avec les modifications hydrodynamiques du LCR<sup>5,6</sup>. Les céphalées secondaires à la myélographie à la métrizamide ont un caractère non spécifique mais sont souvent associées à des nausées et vomissements. Elles cessent en général en moins de 48 heures après l'examen et leur sévérité est directement reliée à la quantité et à la concentration de métrizamide utilisée. Après une myélographie à l'iophendylate, on peut distinguer deux catégories de céphalées.

Les céphalées de type I (tableau III) débutent pendant l'examen ou immédiatement après et durent quelques minutes ou le plus souvent quelques heures mais rarement plus de 24 heures. Elles sont surtout causées par les altérations immédiates de la pression intra-crânienne occasionnées par les différentes phases de l'examen : prélèvement des échantillons de LCR, injection de l'agent opaque, bascule de la table d'examen dans les deux sens, retrait de l'agent opaque et, inévitablement, de LCR additionnel. L'appréhension face à l'examen est sûrement un facteur important pour beaucoup de

patients de même que la fatigue. Comme presque tous les patients doivent d'abord subir des radiographies simples de la colonne vertébrale dans une autre salle d'examen puis attendre leur tour dans une salle de déshabillage avant de subir leur myélographie, certains d'entre eux sont déjà fatigués avant l'examen et peuvent éprouver des céphalées de tension d'autant plus que plusieurs sont affamés. La réaction méningée secondaire à la perforation de l'arachnoïde et l'introduction d'un corps étranger varie considérablement en importance d'un patient à l'autre et semble être un facteur additionnel significatif chez plusieurs patients.

Bien que les céphalées de ce type soient inévitables dans bien des cas, leur incidence peut être réduite si l'opérateur a soin de rassurer le patient et de le manipuler en douceur, en particulier lors des mouvements de bascule de la table d'examen. Les prélèvements de LCR pour analyse de laboratoire dé-

Tableau III

Céphalées post-myélographiques de Type I

<b>Caractère:</b>	Non spécifique
<b>Début:</b>	Immédiat
<b>Durée:</b>	Minutes, heures
<b>Causes:</b>	Anxiété, jeûne, fatigue Manipulations durant l'examen Altérations de pression du LCR Irritation méningée
<b>Prévention:</b>	Hydratation Réconfort Manipulations en douceur Éviter prélèvements inutiles ? Stéroïdes Recommandations écrites
<b>Traitement:</b>	Hydratation Repos en position horizontale Analgésiques mineurs

clenchent fréquemment une céphalée immédiate et devraient être faits uniquement s'ils sont justifiés par les symptômes et signes cliniques. Les mouvements de l'aiguille dans l'espace sous-arachnoïdien sont susceptibles d'accentuer l'irritation méningée et radiculaire et doivent être effectués avec beaucoup de délicatesse. Lorsque le retrait de la substance opaque s'avère trop pénible, il est préférable de ne pas insister et de pratiquer une deuxième ponction lombaire à un niveau qui semble plus favorable. Mc Lennan et coll.<sup>7</sup> rapportent une incidence diminuée de céphalées post-myélographiques chez les patients ayant reçu une dose intrathécale unique de 40 mg d'acétate de méthyl-prednisolone à la fin de l'examen mais admettent que le mécanisme d'action du stéroïde, dans ce cas précis, demeure inconnu. Comme une étude non encore publiée d'un groupe de la Cleveland Clinic<sup>8</sup> suggère que cette pratique pourrait, de façon assez paradoxale, causer des phénomènes d'arachnoïdite à long terme, nous ne l'utilisons pas de façon routinière mais uniquement si une extravasation de sang dans l'espace sous-arachnoïdien survient en cours d'examen ou si le médecin traitant en fait expressément la demande.

Nous demandons aux patients d'être à jeun au moment de l'examen pour leur éviter d'être trop incommodés par la pression des coussins placés sous leur abdomen (afin de réduire la lordose lombaire pour faciliter l'introduction de l'aiguille) et parce que la ponction peut engendrer chez certains d'entre eux un réflexe vagal accompagné de nausées et parfois de vomissements. Il est cependant très important d'éviter la déshydratation puisqu'elle empêche ou retarde la formation de nouveau LCR par les plexus choroïdes. Les études récentes portant sur la myélographie à la métrizamide ont souligné l'importance de ce facteur dans la prévention des complications et en particulier des céphalées<sup>9,10</sup>. Nous sommes convaincus que ce facteur est aussi important en ce qui concerne la myélographie à l'iophendylate. Nous avons effectivement constaté une incidence réduite de céphalées chez un nouveau groupe de patients à qui nous avons recommandé de boire 2 ou 3 grands verres d'eau ou de jus de fruit durant les heures précédant l'examen. L'importance psychologique de la feuille de recommandations écrites n'est pas négligeable et contribue à réduire l'anxiété du patient et à lui

donner un sentiment de sécurité. Si des céphalées de ce premier type surviennent malgré les précautions que nous venons de décrire, elles disparaîtront en général dans les 24 heures suivantes et seront minimisées par le repos, l'hydratation et les analgésiques mineurs.

Le second type de céphalées (tableau IV) peut s'installer pendant ou immédiatement après l'examen, mais débute généralement 12, 24 ou 36 heures après et peut persister pendant plusieurs jours et parfois plusieurs semaines ou plusieurs mois. Il s'agit d'une céphalée posturale très caractéristique qui survient lorsque le patient s'assoit ou se lève debout et disparaît lorsqu'il se recouche<sup>11</sup>. Elle peut se faire sentir immédiatement dès le lever ou après un délai de plusieurs heures.

Tableau IV

Céphalées post-myélographiques de Type II

<b>Caractère:</b>	Postural
<b>Début:</b>	Immédiat ou différé
<b>Durée:</b>	Jours, semaines, mois
<b>Cause:</b>	Perte chronique de LCR par non fermeture de l'orifice de ponction lombaire
<b>Prévention:</b>	Aiguille de petite calibre Repos en position horizontale pour 12 heures Éviter le procubitus
<b>Traitement:</b>	Hydratation Repos au lit prolongé Technique du "BSE" si persistance 3 semaines après l'examen

Elle peut intéresser n'importe quel territoire de la voûte crânienne mais les patients décrivent en général une douleur occipitale ou bifrontale. Des études isotopiques ont clairement démontré que ce type de céphalée était occasionné par la persistance d'écoulement de LCR normal à travers un orifice de ponction non colmaté dans la dure-mère et l'arachnoïde<sup>12</sup>. La vitesse de production de LCR étant moindre que le taux de la perte, la pression du LCR intra-crânien diminue et le cerveau s'affaisse sur la base du crâne lorsque le patient est debout. Ceci occasionne une traction sur des vaisseaux sanguins et d'autres structures de support sensibles à la douleur situées à la base du crâne et déclenche la céphalée. Les stimuli douloureux provenant de la surface supérieure de la tente du cerveau et des structures anatomiques plus élevées sont transmis via le nerf trijumeau et sont référés à la moitié antérieure de la tête ; la douleur d'origine infra-tentorielle est transmise via les nerfs glosso-pharyngien, pneumogas-

trique et trois premiers cervicaux et est référée à la moitié postérieure de la tête ainsi qu'à la nuque. Dans une tentative pour compenser la perte de LCR, il se produit une vasodilatation secondaire susceptible d'accentuer la céphalée à cause de l'oedème des parois vasculaires et de l'espace péri-vasculaire qui en résulte<sup>13</sup>.

Il est logique de penser que la meilleure façon de prévenir ce type de céphalée consiste à créer le plus petit orifice de ponction possible pendant l'examen. Les anesthésistes ont expérimenté le fait que l'utilisation d'une aiguille de très petit calibre, lors d'une anesthésie spinale, diminue de façon significative l'incidence des céphalées secondaires<sup>14,15,16</sup>. Nous avons pratiqué des discographies lombaires par approche postérieure trans-durale chez 500 patients et causé ainsi plus de 2 000 orifices de ponction en utilisant des aiguilles de calibre 22<sup>17</sup>. Les céphalées secondaires disparaissent en dedans d'une semaine chez tous ces patients et nous pensons que cette différence avec les résultats de notre série de myélographies s'explique surtout par la différence dans le calibre des aiguilles utilisées. L'aiguille la plus fine convenable pour la myélographie à l'iophendylate est celle de calibre 20 et nous l'avons utilisée chez tous les patients de notre série. À cause de son diamètre plus grand (calibre 18,) nous n'utilisons que rarement le couple aiguille-canule proposé par Cuatico et coll.<sup>18</sup> et réservons ce système pour les patients où le prélèvement des échantillons de LCR s'avère essentiel.

Hatfalvi<sup>19</sup> a démontré par des études in-vitro que la ponction tangentielle de l'espace sous-arachnoïdien entraîne moins de perte de LCR que la ponction perpendiculaire dû au fait que les orifices pratiqués obliquement dans la dure-mère et l'arachnoïde ne se superposent pas et forment une sorte de valve qui, aidée par la pression du LCR, empêche l'extravasation du liquide. Bien qu'applicable lors d'une anesthésie spinale, cette technique n'est pas recommandable pour la myélographie puisque la position latérale de l'extrémité de l'aiguille risque de traumatiser des racines nerveuses et de gêner ainsi à la fois l'interprétation des radiographies et le retrait de l'huile iodée. Par contre, on doit tenter le plus possible de pratiquer une ponction médiane avec orientation sagittale du biseau de l'aiguille dans le but de séparer les fibres de la dure-mère plutôt que les

trancher. Nous avons discuté l'utilisation des stéroïdes pour prévenir les céphalées de type I. Précisons que, dans l'étude de Mc Lennan et coll.<sup>17</sup>, le suivi des patients se limitait à une période de 48 heures et ne permet donc aucune conclusion quant à l'effet préventif des stéroïdes sur les céphalées post-myélographiques chroniques (type II).

Nous suggérons le repos au lit pour un période de 12 heures après l'examen parce que cette pratique amène un soulagement des céphalées précoces peu importe leur cause et parce qu'elle crée des conditions favorables pour que les mécanismes de défense de l'organisme réussissent à sceller l'orifice de ponction, la pression hydrostatique du LCR étant moindre à ce niveau en position horizontale qu'en position verticale. Il existe beaucoup de confusion dans la littérature au sujet de la position idéale à suggérer au patient. Puisque l'orifice de ponction lombaire se situe du côté postérieur de l'espace sous-arachnoïdien, on suggère, dans plusieurs institutions, le procubitus avec l'espoir de minimiser l'écoulement de LCR. Bettinger et Sondheimer<sup>20</sup> ont cependant découvert que les céphalées, après une myélographie à l'iophendylate, étaient deux fois plus fréquentes chez les patients qui maintenaient cette position que chez ceux qui restaient couchés sur le dos. L'explication de cette controverse réside probablement dans le fait que la pression hydrostatique au site de ponction varie beaucoup d'un patient à l'autre selon le degré de courbure spinale, la forme du thorax et la distribution du tissu graisseux. Nous sommes d'avis que le procubitus est probablement la position la moins recommandable puisque la compression du thorax et la torsion inévitable du cou gênent le retour veineux par les veines jugulaires et entraînent une augmentation de la pression du LCR dans la région lombaire. Ce mécanisme constitue d'ailleurs le fondement physiologique de l'épreuve clinique de Queckenstedt utilisée dans les blocages spinaux. La position théorique idéale est probablement le decubitus dorsal ou latéral associé à une surélévation du bassin avec autant de coussins que le patient peut en tolérer afin de réduire le plus possible la pression du LCR dans la région lombaire. Nous n'avons toutefois pas effectué d'étude contrôlée pour déterminer si cette position diminuerait de façon significative l'incidence de céphalées prolongées et nous doutons fort

que la plupart des patients puisse la tolérer plusieurs heures.

Si un patient présente des céphalées posturales typiques 48 heures ou plus après l'examen, il semble évident que l'écoulement de LCR persiste. Un traitement conservateur consistant en des analgésiques oraux, une bonne hydratation et le repos au lit prolongé (en déconseillant le procubitus) demeure justifié puisque nos résultats suggèrent que cet écoulement prendra fin spontanément en dedans d'une semaine chez 97,30% des patients, en dedans de deux semaines chez 99,82% et en dedans de trois semaines chez 99,95%.

Chez les rares patients (0,05%) qui, malgré un traitement conservateur bien suivi, présentent toujours des céphalées de type II trois semaines après l'examen, on peut conclure à l'installation d'une fistule chronique de LCR et un traitement plus radical s'impose. Dans leur monographie classique sur les céphalées post-ponction lombaire, Tourtellotte et coll.<sup>21</sup> décrivaient, par ordre alphabétique, 49 traitements différents pour cette complication, la plupart s'étant avérés peu efficaces. En 1960, Gormley<sup>22</sup> suggérait l'injection de sang autogène dans l'espace épidual après avoir constaté une incidence réduite de céphalées chez les patients où la ponction lombaire avait accidentellement provoqué une extravasation sanguine. Plusieurs études plus récentes ont permis de conclure que l'injection de quelques millilitres du sang du patient au niveau du site de ponction formait un tampon gélatineux qui bouchait la brèche dans la dure-mère<sup>11,13,23,24,25,26,27</sup>.

Après avoir revu tous les rapports publiés dans la littérature concernant cette technique du "bouchon sanguin épidual" (BSE), Brodsky<sup>28</sup> concluait en 1978 que le taux élevé de succès de cette méthode (94,9%), associé à une morbidité très faible, en faisait un traitement sûr et efficace pour les céphalées chroniques secondaires à la ponction lombaire. Les contre-indications de cette technique semblent limitées à : la septicémie, l'inflammation ou l'infection locale dans la région lombaire, la dyscrasie sanguine et l'anticoagulothérapie.

Nous avons appliqué la technique du BSE aux deux patients qui présentaient encore des céphalées de type II trois semaines après leur examen ainsi qu'à un troisième patient qui présentait toujours des céphalées de ce

type 45 jours après avoir subi, dans une autre institution, une myélographie à l'iophendylate pratiquée à l'aide d'une aiguille de calibre 18. La description détaillée de la technique que nous avons utilisée fait l'objet d'une autre publication<sup>29</sup>. Ces trois patients éprouvèrent un soulagement complet et définitif de leurs céphalées en dedans de 24 heures après le traitement et ne manifestèrent aucune complication secondaire. Bien que l'incidence très faible de céphalées post-myélographiques (0,05%) et le danger de provoquer une arachnoïdite secondaire au mélange de sang et d'iophendylate résiduel ne justifient pas l'utilisation routinière du BSE après la myélographie dans un but prophylactique, nous suggérons son utilisation chez tous les patients présentant encore des céphalées posturales trois semaines après l'examen malgré un traitement conservateur bien suivi.

## Conclusion

L'analyse de cette série de 3 800 patients externes nous indique que l'incidence des céphalées post-myélographiques est très faible puisque les maux de tête disparaissent au cours de la semaine suivant l'examen chez 97,3% des patients. Une meilleure compréhension de leur physiopathologie et une application plus rigoureuse des mesures préventives que nous avons discutées nous permettront probablement de mieux les contrôler dans le futur. Nous estimons cependant que leur intensité et leur durée ne justifient pas l'hospitalisation routinière des patients devant subir une myélographie à l'iophendylate.

## Summary

In a series of 3,800 out-patients submitted to an iophendylate myelogram, 103 patients (2.7%) were still suffering from headaches one week after the procedure and only 2 patients (0.05%) three weeks afterwards. One patient required hospitalization as a result of a dramatic meningeal syndrome because of fear of bacterial meningitis. Two types of post-myelographic headaches may be identified: the first type is related to multiple factors (fatigue, anxiety, dehydration, meningeal reaction, immediate alterations in the CSF pressure) and the second type is essentially related to chronic CSF loss through an unsealed puncture hole. Preventive measures and appropriate treatment for these two types of headaches are discussed. The intensity and duration of headaches does not appear to justify routine hospitalization of patients submitted to iophendylate myelography.

# Asasantine®

## GUIDE THÉRAPEUTIQUE

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

### INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

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

### CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux salicylates et ulcère gastro-duodénal en évolution.

### MISE EN GARDE

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

### PRÉCAUTIONS

Dans la mesure où des doses excessives de dipyridamole peuvent provoquer une vasodilatation périphérique, ce médicament doit être administré avec prudence aux malades atteints d'hypotension. L'AAS doit être administré avec prudence aux malades atteints d'asthme ou d'autres affections allergiques, ayant des antécédents d'ulcérations gastro-intestinales, des tendances au saignement, à l'anémie ou à l'hypoprothrombinémie.

Les malades recevant de 2 à 3 g d'AAS par jour courent le risque accru de souffrir de saignement gastro-intestinal à la suite de l'ingestion d'alcool. Puisque les salicylates retardent la coagulation du sang chez la mère et le fœtus et prolongent la période de gestation et de parturition, on ne doit les administrer pendant le dernier trimestre de la grossesse que si les effets bénéfiques l'emportent sur les risques possibles.

La prudence s'impose également lorsque des anticoagulants et des salicylates sont prescrits en même temps car ceux-ci peuvent faire baisser la concentration de prothrombine dans le plasma. Les malades recevant à la fois des salicylates et des hypoglycémifiants doivent être surveillés étroitement car une réduction de la posologie de l'hypoglycémifiant peut s'imposer.

Les salicylates à fortes doses étant des uricosuriques, des quantités moindres peuvent ralentir l'élimination d'acide urique et ainsi réduire les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfapyrazone, de l'oxyphenbutazone, et de la phénylbutazone.

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

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

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

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

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

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

### RÉACTIONS ADVERSE

Une étude de 2 026 malades relevant d'un infarctus du myocarde a révélé qu'à l'exception des céphalées, les réactions adverses rapportées le plus fréquemment étaient associées à l'ingestion de l'AAS; les voici par ordre de fréquence: douleurs gastriques, céphalées, brûlure gastrique, étourdissements, constipation, hématurie, selles tachées de sang, méléna, nausées et vomissements. Dans les groupes en traitement actif, des augmentations dans le sérum de l'azote uréique, de l'acide urique et de la créatinine étaient nombreuses tandis que chez les sujets individuels, elles étaient peu importantes et non associées aux problèmes cliniques. De plus, dans les groupes en traitement actif, une fréquence légèrement accrue de l'hypertension artérielle systolique a été observée.

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

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

Lorsque l'AAS est administré seul, les effets secondaires suivants ont été relevés: système gastro-intestinal: nausées, diarrhée, saignement ou ulcération; oreilles: tinnitus, vertige, perte de l'ouïe; hématologie: leucopénie, thrombocytopenie, purpura; dermatologie et hypersensibilité: urticaire, oedème angioneurotique, prurit, éruptions cutanées, asthme, anaphylaxie; divers: hépatotoxicité, confusion mentale, somnolence, diaphorèse, soif.

### SYMPTOMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

Le traitement du surdosage aux salicylates consiste en premier lieu dans la prévention et la thérapie des troubles de l'équilibre acido-basique, ceux des liquides et des électrolytes. On doit accélérer l'élimination rénale en augmentant le débit urinaire et par la diurèse alcaline; cependant, on doit veiller à ne pas aggraver l'acidose métabolique et l'hypokaliémie. On doit empêcher l'acidémie par l'administration d'une quantité suffisante de liquides contenant du sodium et du bicarbonate de sodium. L'hypoglycémie se manifeste parfois dans le cas de salicylisme et peut être rectifiée grâce à des solutions de glucose. Si une diathèse hémorragique se manifeste, administrer de la vitamine K. L'hémodialyse peut être utile lors de troubles compliqués de l'équilibre acido-basique, en particulier s'il y a dysfonction rénale.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

### PRÉSENTATION

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

### Monographie sur demande.

### BIBLIOGRAPHIE:

1. Masel, B.E. et al.: Platelet antagonists in migraine prophylaxis. A clinical trial using aspirin and dipyridamole. *Headache* 20: 13-18, 1980.
2. Persantine-Aspirin Reinfarction Study Research Group. Persantine and Aspirin in Coronary Heart Disease. *Circulation* 62(3): 449-461, 1980.
3. Chesebro, J.H. et al.: A platelet-inhibitor-drug trial in coronary-artery bypass operations. Benefit of perioperative dipyridamole and aspirin therapy on early post-operative vein-graft patency. *The New England Journal of Medicine* 307: 73-78, 1982.
4. Tindall, H., Paton, R.C., and McNicol, G.P.: Aspirin, dipyridamole and platelet survival in patients with diabetes mellitus. *Clinical Science* 63: 205-209, 1982.
5. Pinkerton, S.M.: Myocardial Infarction. A review of the current status of drugs alleged to minimize infarction size, prevent sudden death and be prophylactic against re-infarction. Part IV: The Antiplatelet Drugs. *Drugs of Today XVII* (7): 301-311, 1981.



**Boehringer  
Ingelheim**

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

## Bibliographie

1. Baker R.A., Hillman B.J., Mc Lennan J.E., Stand R.D., Jaufman S.M.: Sequelae of metrizamide myelography in 200 examinations. *Amer J. Radiol.*, 1978; 130: 499-502.
2. Skalpe I.O., Amundsen P.: Lumbar radiculography with metrizamide. *Radiology*, 1975; 91-95.
3. Gelmers H.J.: Adverse side effects of metrizamide in myelography. *Neuroradiol.*, 1979; 18: 119-123.
4. Sykes H.D., Wasenaar W., Clark P.: Incidence of adverse effects following metrizamide myelography in nonambulatory and ambulatory patients. *Radiology*, 1981; 138: 625-627.
5. Cass W., Edelist G.: Postspinal headache. *JAMA*, 1974; 227: 786-787.
6. Bullard J.R., Alpert C.C., Woerth S.D.: Post-lumbar puncture headache: a review of the literature. *J.S.C. Med., Ass.* 1978; 74: 179-181.
7. Mc Lennan J.E., Rosenbaum A.E., Tyler H.R.: Prevention of postmyelographic and post-pneumoencephalic headache by single dose intra-theal methyl-prednisolone acetate. *Headache*, 1971; 13: 39-48.
8. Duchesneau P.M.: Communication au dix-septième congrès annuel de l'American Society of Neuroradiology, Toronto, 20-24 mai, 1979.
9. Eldevik O.P., Nakken K.O., Haughton V.M.: The effect of dehydration on the side effects of metrizamide myelography. *Radiology*, 1978; 129: 715-716.
10. Khan A., Marc J.A., Chen M., Epstein J.A.: Total myelography with metrizamide through the lumbar route. *Amer. J. Neurol.*, 1981; 2: 85-90.
11. Vondrell J.J., Bernards W.C.: Epidural "blood patch" for the treatment of post spinal puncture headaches. *Wis. Med. J.*, 1973; 72: 132-134.
12. Gass H., Goldstein A.S., Ruskin R., Leopold N.A.: Chronic postmyelogram headache: isotope demonstration of dural leak and surgical cure. *Arch. Neurol.*, 1971; 25: 168-170.
13. Cass W., Edelist G.: Postspinal headache. *JAMA*, 1974; 227: 786-787.
14. Winkler W.P., Sherk V.M., Hale R.: Postpartum spinal headache. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1963; 85: 500-506.
15. Green B.A.: A 26 gauge lumbar puncture needle: its value in the prophylaxis of headache following spinal analgesia for vaginal delivery. *Anesthesiol.* 1950; 11: 464-469.
16. Harris L.M., Harmel M.H.: The comparative incidence of post-lumbar puncture headache following spinal anesthesia administered through 20 and 24 gauge needles. *Anesthesiol.* 1953; 14: 390-397.
17. Millette P.C., Melanson D.: A reappraisal of lumbar discography. *J. Can. Ass. Radiol.* (accepté pour publication).
18. Cuatico W., Gannon W., Samouhos E.: A needle designed for myelography. *J. Neurosurg.* 1968; 28: 87-88.
19. Hatfalvi B.I.: Dynamics of post-spinal headache. *Headache*, 1977; 17: 64-66.
20. Bettinger B., Sondheimer F.K.: Post-myelogram headaches: some of the things you've always wanted to know but were afraid to ask. *X Symp Neuroradiol, Punta del Este, Uruguay*, 10-16 mars 1974.
21. Tourtellotte W.W., Haerer A.F., Heller G.L., Somers J.E.: Postlumbar puncture headaches. *Charles C. Thomas Pub., Springfield, Ill.*, 1964.
22. Gormley J.G.: Treatment of post spinal headache. *Anesth.*, 1960; 21: 565-566.
23. DiGiovanni J.B., Galbert M.W., Whale W.M.: Epidural injection of autologous blood for postlumbar puncture headache. II. Additional clinical experience and laboratory investigation. *Anesth. Analg.*, 1972; 51: 226-232.

► page 487

# Une épidémie d'impétigo en pouponnière

Pierre Boivin<sup>(1)</sup>  
et Léopold Riverin<sup>(2)</sup>

## Résumé

À la suite de l'apparition subite de cas d'impétigo contagiosa dans une pouponnière d'un hôpital général, certaines mesures de contrôle furent établies. Les auteurs rapportent les circonstances de cette épidémie et décrivent les mesures qui l'ont contrôlée.

## Mesures générales de contrôle

1) Lavage hygiénique des mains à la chlorhexidine 4% (Hibitane), pendant 45 secondes, pour toute personne entrant en contact direct avec un nourrisson (infirmière, mère, père, médecin etc.). On doit se laver les mains avant et après avoir touché un bébé.

2) Deuxième antiseptique pour le lavage des mains (providone-détergente) afin de prévenir la sensibilisation des mains du personnel infirmier à un seul produit et augmenté le spectre d'action des antiseptiques. Cette méthode est recommandée par l'Académie américaine de pédiatrie.

3) Une crème à mains bactériostatique (Hibicare) est mise à la disposition du personnel et son utilisation a été encouragée afin de prévenir une déshydratation excessive des mains ainsi qu'une recontamination par une crème à mains contaminée (bactéries, moisissures).

4) Le "soin cutané à sec" (dry skin care) est dispensé à chaque nourrisson à la place du bain corporel total "de routine". Le bain corporel total est réservé aux situations particulières.

5) Application topique quotidienne de "triple colorant" au niveau de l'ombilic de chaque nourrisson<sup>6,7</sup>. Une bouteille individuelle est utilisée pour chaque bébé et demeure à son chevet.

6) Système de rotation de cohorte<sup>7</sup>. "Les bébés les plus âgés des dortoirs est le principal réservoir de *Staphylococcus aureus* qui colonise les nouveau-nés" selon le comité d'experts de l'OMS<sup>8</sup>. Les programmes de cohortes les plus réussis sont ceux où le personnel durant tout leur "quart de garde" est affecté à une seule cohorte de nourrissons et ne travaille jamais, même temporairement, avec des nour-

**M**algré la diminution de la fréquence des épidémies causées par *Staphylococcus aureus* en pouponnière, certains cas continuent d'être observés.

Cet article rapporte une observation d'impétigo staphylococcique en pouponnière impliquant quatorze nourrissons.

## Pathologie

L'impétigo est l'une des conditions dermatologiques les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant. Fox la décrit pour la première fois en 1864<sup>1</sup>. Depuis ce temps, une identité pathologique lui a été accordée<sup>2</sup>. L'agent microbien qui est le plus souvent isolé de ces lésions, le *Staphylococcus aureus*, excrète une toxine (épidermolysine) qui, semble-t-il, attaque les desmosomes des cellules épithéliales cutanées<sup>3</sup>, bien que cette hypothèse soit contestée par Mc Lay<sup>4</sup> qui croit que cette lyse des desmosomes est un effet "secondaire" de l'action de l'épidermolysine.

## L'épidémie

Les 28-29 octobre 1982, sept cas d'impétigo chez des nourrissons sont déclarés. On observe en tout quatorze cas (figure 1).

L'état d'épidémie est alors décrit par le conseiller en infection et on introduit une série de mesures générales et spécifiques.

1) Conseiller en infection, B.Sc. (microbiologie), Hôtel-Dieu de Roberval, D.S.C., Roberval, Qué.

2) M.D., directeur du département de santé communautaire, certifié spécialiste en santé communautaire par le Collège professionnel des médecins et chirurgiens de la province du Québec, Hôtel-Dieu de Roberval, D.S.C., Roberval, Qué.

### Mots clés :

CFU — Colony Forming Unit

OMS — Organisation mondiale de la santé

Article reçu le : 7.5.82

Avis du comité de lecture : 20.9.82

Acceptation définitive le : 23.9.82

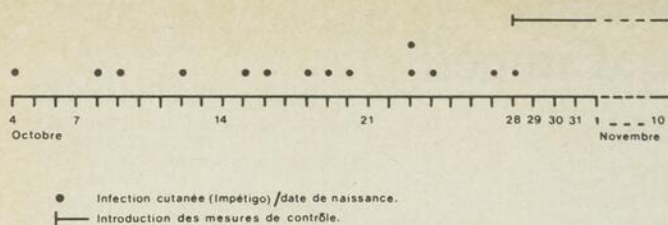


Figure 1

rissons d'autres groupes. Des aménagements physiques individuels à chaque cohorte doivent être disponibles afin de pouvoir traiter n'importe lequel des nourrissons demandant des observations et/ou des soins spéciaux et/ou devant demeurer à l'hôpital plus longtemps que les autres membres de la cohorte.

7) Changement de blouse chaque fois que le nourrisson est sorti hors d'un incubateur ou d'un berceau (père, mère, infirmière, médecin, etc.). Plusieurs techniques de routine ont été développées pendant des années et sont devenues, avec le temps, partie intégrale des méthodes de soins standards en pouponnière. Williams et Olivier<sup>9</sup> ont clairement montré que certaines de ces techniques de routine ne sont rien de plus qu'un cérémonial. Ils ont démontré que :

- l'abandon du port de la blouse sauf lorsqu'on manipule un enfant en dehors d'un incubateur fermé ou d'un berceau ;
- l'abandon du port du masque et du bonnet sauf lors d'une catéthérisation ombilicale ;
- l'abandon de l'utilisation de brosse pour le lavage des mains ;
- le retard du premier bain après la naissance jusqu'à la stabilisation de la température corporelle (homéostasie) ;
- la permission aux parents d'entrer à la pouponnière et de prendre leur enfant après s'être lavé les mains de façon adéquate ;

n'affectent pas le taux de colonisation nasale des nouveau-nés par *S. Aureus*.

Ces résultats ont d'ailleurs été confirmés<sup>10-11</sup>. "Ces méthodes inefficaces et non indispensables doivent être éliminées non seulement parce qu'elles sont dispendieuses et coûteuses en temps mais surtout parce qu'elles peuvent décourager le personnel clinique de donner un soin optimal et peuvent diluer l'importance à apporter aux techniques efficaces tel le lavage des mains<sup>12</sup>." Le principal mode de transmission des microorganismes aux

nourrissons est le contact direct avec les mains du personnel. De ce fait, le lavage des mains est l'élément fondamental de la prévention de l'infection en général (et des staphylococcies en particulier) en pouponnière.

8) Incitation du personnel à accroître la cohabitation totale. La cohabitation totale, bien exécutée, constitue un moyen très efficace de prévention et de contrôle d'épidémie en pouponnière<sup>10-13</sup>. Un dépliant sur la cohabitation totale mère-enfant versus la prévention des infections nosocomiales a été distribué aux mères. (Un exemplaire de ce dépliant est disponible sur demande). Le but de la cohabitation est d'éviter la concentration dans une seule salle d'un trop grand nombre de nourrissons et de permettre à la mère de participer à la surveillance<sup>14-15-16</sup>. La présence permanente du nourrisson auprès de sa mère évite le contact indirect entre les nouveau-nés et contribue au contrôle de l'infection hospitalière.

L'association américaine de santé publique endosse cette position de la façon suivante : "Le bébé gardé dans la chambre de sa mère court un moindre risque d'infection<sup>7</sup>."

### Mesures spécifiques de contrôle

Trois mesures spécifiques contre *S. aureus* ont été temporairement introduites : un bain à l'hexachlorophène 3% une fois par jour pendant deux jours consécutifs ; l'application de bacitracine au niveau des narines antérieures et du périnée une fois par jour, pour tous les nourrissons ; la stérilisation (vapeur) de la lingerie entrant en contact direct avec les nourrissons. Cette dernière mesure fait suite aux résultats de l'étude, maintenant classique, de Gonzaga, Martiner, Wolinsky et Rammelkanp<sup>17</sup> portant sur la transmission de *Staphylococcus aureus* en pouponnière démontrant que la lingerie fortement contaminée aussi bien que les mains du personnel hospitalier sont une source de colonisation staphylococcique des nourrissons.

### Fin de l'épidémie

Après une période de 10 jours (incubation maximale de l'impétigo) aucun nouveau cas d'impétigo n'a été observé à la pouponnière et aucune déclaration d'impétigo chez les nourrissons, nés après le 30 octobre, n'a été faite. Les mesures spécifiques de contrôle ont été levées.

### Enquête épidémiologique

On a évalué quatre sources possibles de réservoir de *Staphylococcus aureus* :

- infection croisée
- porteur sain
- infection communautaire
- environnement

### Infection croisée

Une infirmière (quart de nuit) travaillant à un département de soins à long terme prenait soin d'une bénéficiaire diabétique atteinte de gangrène à la jambe droite. Cette jambe gangreneuse arborait une plaie purulente. Liée d'amitié avec une infirmière de la pouponnière (quart de nuit), elle occupait le temps de ses pauses café à nourrir des nourrissons en pouponnière en compagnie de son amie. L'enquête révéla que l'infection de la jambe était polymicrobienne dû à *Escherichia coli* et à *Streptococcus B* hémolytique. Cette souche ne pouvait donc pas être à l'origine de l'épidémie à *Staphylococcus aureus* en pouponnière. Malgré tout, une telle situation est regrettable. Les fonctions des infirmières doivent être réservées à celles préposées au service.

### Porteur sain

Tel que recommandé par l'Association américaine de santé publique lors d'une épidémie de staphylococcie, un dépistage de porteur sain a été entrepris chez toutes les personnes ayant été en contact avec la pouponnière pendant la période allant du 1<sup>er</sup> au 20 octobre. 46 personnes-contacts ont eu un prélèvement et une culture du nez et de la gorge. De ce nombre, 4 personnes-contacts étaient des porteurs sains de *Staphylococcus aureus* au niveau du nez et/ou de la gorge. Les souches de *S. aureus* isolées de ces porteurs sains ont été lysotypées au laboratoire provincial du ministère des Affaires sociales. Parallèlement à ces porteurs sains, les souches de *S. aureus* de nourrissons atteints d'impétigo ont été lysotypées.



**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<sup>®</sup>** 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

528 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION CF 3093.1

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

MÉLABRE

ACIM

PAAB

CCPP

Renseignements thérapeutiques page 491

À la lumière de ces données, aucun porteur sain investigué ne possédait la souche "*Staphylococcus aureus* lysotype 3A" isolée des lésions cutanées des nourrissons.

### Infection communautaire

Une source possible de *S. aureus* aurait pu être un père. À ce titre, le père du premier nourrisson qui a présenté de l'impétigo a fait l'objet d'une évaluation. Ce père est un employé de la buanderie du centre hospitalier. Pendant ses pauses café il va chercher son bébé et l'amène à l'extérieur de la pouponnière. Après enquête, ce père s'est révélé être un porteur sain nasal de *S. aureus*. Cependant, la lysotypie de la souche du père infirme une relation causale (père = *S. aureus* 292/nourrisson = *S. aureus* 3A).

Malgré tout, une telle situation est regrettable et non souhaitable. La circulation des nourrissons doit faire l'objet d'une réglementation stricte.

### Environnement

Comme nous savons, la lingerie fortement contaminée aussi bien que les mains du personnel hospitalier sont une source de colonisation staphylococcique des nourrissons. Le linge propre fourni par la buanderie de notre centre hospitalier affichait une concentration bactérienne pendant la période pré-épidémique et épidémique de 30 CFU/25 cm<sup>2</sup>. La norme maximale est de 2CFU/25 cm<sup>2</sup> pour un hôpital général<sup>18</sup>, tel que recommandé par le bureau de normalisation du Québec. Cependant, des difficultés techniques d'isolement nous ont empêché d'identifier d'éventuel *S. aureus* de la lingerie utilisée à la pouponnière.

Aucune source, ni vecteur n'a pu être identifié lors de cette enquête épidémiologique.

### Discussion

Depuis les nombreuses épidémies de staphylococcies des années '50, ce type d'épidémie est maintenant relativement rare. Notre vigilance doit cependant être constante. L'apparition de tels cas d'impétigo en pouponnière est multifactorielle. Plusieurs bébés en pouponnières sont des porteurs sains de *Staphylococcus* (60-75%). Leur acquisition est rapide (2 semaines dans 90% des cas) et a pour origine bien souvent le personnel hospitalier<sup>20</sup>. Trois sites sont surtout colonisés, soit : l'aine, les aisselles et l'ombilic. On croit que

l'ombilic est le site qui est colonisé en premier. Il est bien établi actuellement que ce sont ces porteurs sains qui sont la source de plusieurs staphylococcies en pouponnière.

L'enquête des porteurs sains, bien que toujours recommandée par Santé et Bien-être social Canada, n'apporte généralement aucun résultat utile. Il nous est possible de détecter les porteurs sains permanents et intermittents (isolement et identification bactériologique) et de typer la souche virulente en cause (lysotypie). Cependant, aucun moyen de détecter les porteurs sains excréteurs n'est disponible actuellement.

"La surveillance bactériologique des employés de la pouponnière n'est pas utile car elle est incapable de distinguer les excréteurs des non excréteurs"<sup>19</sup>. La figure 2 illustre la pyramide qu'il faut franchir afin de déterminer une relation causale entre un porteur sain et les infections nosocomiales (impétigo). Malheureusement, l'identification des excréteurs est impossible actuellement. En plus de surcharger le service de laboratoire (microbiologie), ce type d'enquête mène inévitablement à un cul-de-sac scientifique. Nous recommandons qu'à l'avenir, lors de circonstances semblables (apparition d'infections staphylococciques nosocomiales), un tel genre d'enquête ne soit fait uniquement si un examen déterminant les porteurs sains excréteurs est disponible dans les circonstances.

De plus, une ligne de conduite a été établie afin d'intervenir aussi rapidement et efficacement que possible si une situation semblable se reproduisait.

### Conduite à suivre lors d'une épidémie d'impétigo en pouponnière

#### Conditions épidémiques

Une situation est déclarée "épidémique" lorsque :

- deux nourrissons (ou plus) présentent de l'impétigo et/ou
- une mère allaitant présente un abcès du sein en "association spatio-temporelle"<sup>7</sup>

#### Enquête épidémiologique

Une enquête épidémiologique est commencée<sup>7</sup>.

#### Étiologie

Des examens bactériologiques doivent confirmer la présence de *Staphylococcus aureus* dans les lésions.

#### Mesures de contrôle

- Renforcement strict des techniques de lavage hygiénique des mains.
- renforcement strict du système de rotation de cohorte (nourrisson/infirmière) pour tous les quarts de travail.
- bain corporel total quotidien des nourrissons au savon liquide "Lactacyd"<sup>22-23</sup>. Chaque nourrisson possède une bouteille qui lui est exclusive.
- application topique quotidienne d'onguent à la bacitracine "Baciguent" au niveau des narines antérieures et du périnée. Chaque nourrisson possède un tube qui lui est exclusif.
- stérilisation à la vapeur de toute la literie entrant en contact direct avec le nourrisson. La literie à usage unique (les couches, etc.) est stérilisée à l'oxyde d'éthylène. Cette literie est manipulée comme étant du linge propre.
- analyse détaillée des méthodes de soins dispensés à la pouponnière (infirmier, médical, social, etc.).
- séance d'information pour le personnel hospitalier de la pouponnière.
- comme mesures de deuxième ligne, envisager la cohabitation totale mère-enfant pour tous les nourrissons.

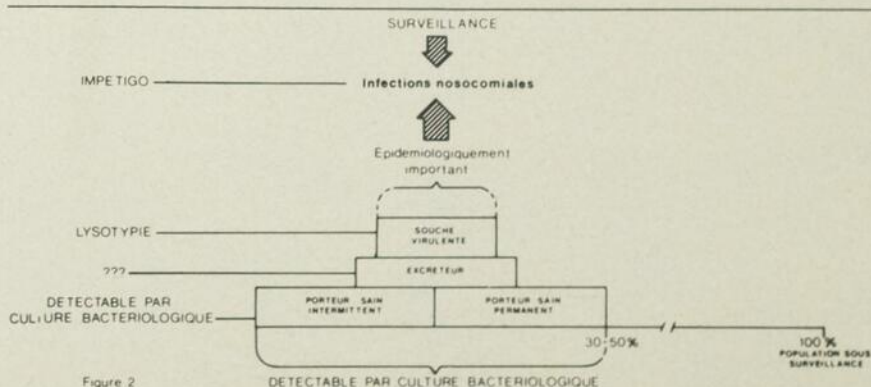


Figure 2

## Période épidémique

L'épidémie prend fin lorsqu'on a la preuve qu'une période de 10 jours (période d'incubation maximale de l'impétigo staphylococcique) s'est écoulée.

## Rapport

Un rapport complet de l'épidémie est rédigé et largement diffusé au personnel hospitalier.

## Remerciements

Nous tenons à exprimer nos remerciements à tout le personnel infirmier et médical qui a su juguler cette situation épidémique avec tout l'art de leur profession.

## Summary

Some cases of impetigo contagiosa were recently observed in the nursery of a general hospital. Measures taken against this epidemic are described. Since the starting of these controls, no other case of impetigo has been observed.

## Bibliographie

1. Fox W.T. : On Impetigo Contagiosa, or Porrigo. Brit. Med. J. I : 1864 ; 467-468.
2. Hughes W.T. et Wan. R.T. : Impetigo, contagiosa : etiology, complications and comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin and antibiotic ointment. Amer. J. Dis. child., 1967 ; 113 : 449-453.
3. Lillibridge C.B., Melish M.E. et Glasgow L.A. : Site of action of exfoliative toxin in the scalded-skin syndrome. Pediatrics, 1972 ; 50 : 718-728.
4. Mc Lay A. L.C., Arbutnott J.P. et Lyell A. : Action of staphylococcal epidermolytic toxin on mouse skin : an electron microscopic study, J. Invest. Dermatol., 1975 ; 65 : 423-428.
5. American Academy of Pediatrics : Committee on fetus and newborn, Skin care of newborns. Pediatrics, 1974 ; 54 : 682-683.
6. Jellard J. : Umbilical cord as reservoir of infection in maternity hospital. Brit. Med. J., 1954 ; 1 : 925-928.
7. Prophylaxie des maladies transmissibles à l'homme. Rapport officiel de l'Association américaine de santé publique (1975) ; Santé et Bien-être social Canada (1977), Ottawa p. 237-244.
8. Les infections streptococciques et staphylococciques. Genève, OMS (éd.), série de rapports techniques No 394, p. 29-56, 1968.
9. Williams C.P.S. et Oliver K. : Nursery routines and staphylococcal colonization of the newborn. Pediatrics 1969 ; 44 : 640-646.
10. Forfar J.O. et Maccabe A.F. : Masking and gowning in nurseries for the newborn infant. Brit. Med. J., 1958 ; 1 : 76-79.
11. Cook J. et coll. : Acquisition of *S. aureus* by newborn babies in a hospital maternity department. Brit. Med. J., 1958 ; 1 : 74-76.
12. Bennett J.V. et Brachman P.S. : Hospital infections Boston. Little Brown et Co, 1979.
13. Farrer S.M. et coll. : Surveillance and control of Staphylococci infections in maternity unit, JAMA, 1959 ; 171 : 1072-1079.
14. Osorio A. et coll. : A rooming-in program for mothers and newborns. Bull. Pan. Amer. Hosp. Org., 1975 ; 9 : 129.

15. Stagé P. : Introduction. Soins, 1980 ; 25 : 3-43.

16. Plueckhahn V.D. : The staphylococcus and the newborn child. Brit. Med. J., 1961 ; 2 : 779-785.

17. Gonzaga A.J. et coll. : Transmission of staphylococci by fomites. JAMA, 1964 ; 189 : 711.

18. Bureau de normalisation du Québec : Blanchissage de type institutionnel/prescriptions générales. Québec, 1978.

19. Barrett-connor E. et coll. : Epidemiology for the infection control nurse. St-Louis, Mosby Co., 1978.

20. Veysier P. et Dowart A. : Aspects et problèmes actuels de l'infection staphylococcique. Presse Méd., 1971 ; 79 : 1975-1980.

21. Cundy K.R. et Ball W. : Infection control in health care facilities. Baltimore, University Park Press, 1977.

22. Knatko S.I. : Alternatives to hexachlorophene bathing of newborn infants. Can. Med. Ass. J., 1977 ; 117 : 223-226.

23. Mc Hattie J.C. et coll. : A comparison of hexachlorophene and lactacyd on growth of skin flora in healthy, term newborn infants. Can. Med. Ass. J., 1974 ; 110 : 1248-1250.

suite de la bibliographie de la page 482

24. Ostheimer G.W., Palahniuk R.J., Shneider S.M. : Epidural blood patch for post lumbar puncture headache. Anesth 41 : 307-308, 1974.

25. Levine M.C., White D.W. : Chronic postmyelographic headache. JAMA, 1974 ; 229 : 684-686.

26. Abouleish E., de la Vega S., Blendinger I. Tiong-Oen T. : Long-term follow-up of epidural blood patch. Anest. Analg., 1975 ; 54 : 459-463.

27. Guido I.J., Patterson R.H. : Focal neurological deficits secondary to intraoperative CSF drainage : successful resolution with an epidural blood patch. J. Neurosurg, 1976 ; 45 : 348-351.

28. Brodsky J.B. : Epidural blood patch. West J. Med., 1978 ; 129 : 85-87.

29. Milette P.C., Pagacz A., Charest C. : Epidural blood patch for the treatment of chronic postmyelogram headache. J. Can. Ass. Radiol., (article adressé pour publication).

suite de la bibliographie de la page 470

27. Good R.A., Fernandes G., Cunningham-Rundles C. et coll. : The relation of zinc deficiency to immunologic function in animals and man. Dans : Seligman, M., Hitzig, W.H., éd., INSERM. New York, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1980, p. 223-234.

28. Beisel W.R., Edelman R., Nauss K., Suskind R.M. : Single-Nutrient Effects on Immunologic Functions. JAMA, 1981 ; 245 : 53-58.

29. Dubuc M.B. et Lahaie L.C. : Valeur nutritive des aliments. 1978.



## Séminaire

### L'organisation de la médecine en Israël du 3 au 19 octobre 1983

#### Programme scientifique

- Visite des principaux hôpitaux (Hadasa, Beilinson, Rambam...);
- Connaissance de l'organisation de la médecine en Israël (médecine communautaire, sectorisation);
- Visite des universités et des principaux centres de recherche (Université de Jérusalem, Tel-Aviv, Institut Weizman, le Technion).

#### Programme touristique

- Visite d'Israël au point de vue :
- biblique (les lieux saints, Jérusalem, Tibériade);
  - archéologique (les fouilles de Quouran, Massada, Jérusalem);
  - religieux (Hebron, Nazareth, Bethléem, Safed);
  - social (visite de kibboutzim et moshavim);
  - touristique (les grands centres : la Mer morte, Eilat, Neguev, Galilée, les châteaux des Croisés).

#### Programme culturel

- Rencontres avec des personnalités de la vie politique;
- rencontres avec journalistes, intellectuels, hommes de lettres;
- rencontres avec des chercheurs israéliens : ministre de la Santé, chefs de départements, scientifiques.

#### Informations générales

Tarif subventionné par l'Association Québec-Israël — 1800 \$ comprenant :

- vol direct Montréal-Tel-Aviv-Montréal;
- hôtel 4 étoiles en pension complète;
- autocar climatisé, guide touristique;
- nombre de places limité;
- soirée d'information pour les participants.

Programme détaillé sur demande : Québec-Israël, 1310, avenue Greene, bureau 710, Montréal (Québec) H3Z 2B2. (934-0773).

# La photochimiothérapie en dermatologie : traitement au PUVA

Louise Martineau<sup>(1)</sup>  
et Jean-Pierre Collins<sup>(2)</sup>

## Résumé

Les auteurs décrivent la photochimiothérapie (PUVA) utilisée depuis huit ans, principalement en dermatologie. Ils discutent du principe de la photochimiothérapie, ses mécanismes d'action, ses différents modes d'utilisation, ses effets secondaires immédiats et à long terme et, enfin, son utilité clinique.

**I**l y a au-delà d'une vingtaine d'années, on utilisait en Égypte la photochimiothérapie pour traiter le vitiligo mais ce n'est que depuis 1974 que son utilité s'est étendue au traitement de plusieurs autres dermatoses. Les effets secondaires à court terme sont assez bien définis tandis qu'à long terme, il faut exercer une surveillance particulière surtout en ce qui a trait aux effets carcinogéniques possibles, à la production de cataractes et aux effets systémiques. Cet article se veut un résumé sommaire du principe de la photochimiothérapie, de ses mécanismes d'action, des modes d'utilisation, des effets secondaires immédiats et à long terme et, enfin, de son utilité dans le domaine de la dermatologie.

### Principe de photochimiothérapie et biochimie des psoralens

La photochimiothérapie consiste en l'ingestion orale de psoralens suivie deux heures plus tard d'une exposition aux ultra-violets de longueur d'onde A. De là provient le nom abrégé de PUVA, soit P pour psoralens et UVA ultra-violet de longueur d'onde A.

Les psoralens sont des composés naturels furocoumarins photo-actifs retrouvés dans la lime, le citron, le persil, les carottes, le céleri et les fruits d'une plante dénommée "Ammi majus".

Les psoralens sont rapidement métabolisés au foie et excrétés à 80% dans les urines en six à huit heures. Le taux sanguin maximal est atteint environ deux à trois heures après l'ingestion et la posologie utilisée varie selon le poids corporel. La réaction de photosensibilisation à la peau se limiterait à une période de 8 à 12 heures.

Outre les préparations commerciales orales de 8-méthoxypsoralen, de 5-méthoxypsoralen et de trioxalen, on peut également obtenir des lotions topiques de 3-carbéthoxypsoralen, de méthoxysalen ou de trioxalen. Selon l'école européenne, les dérivés oraux de 5-méthoxypsoralen seraient préférables en raison de leur moindre carcinogénéicité<sup>1</sup>. Par ailleurs, les produits topiques contenant le 3-carbéthoxypsoralen seraient les moins dommageables au point de vue mutagénicité. La structure chimique des différents dérivés de psoralens se retrouvent à la figure 1.

La source lumineuse consiste en radiations non ionisantes d'ultra-violet de longueur d'onde A du spectre électromagnétique capable de pénétrer l'épiderme et le derme supérieur.

Il existe plusieurs lampes commercialement disponibles qui diffusent ces rayons par ionisation de tubes fluorescents, habituellement distribués de façon circulaire et sériés sur des panneaux réfléchissants. Ces lampes, munies d'un photomètre et d'une minuterie appropriée, permettent une calibration exacte du nombre de joules désirés dans chaque cas.

### Mécanismes d'actions

#### a) Effet photo-inhibiteur

Le principal mécanisme d'action du PUVA se caractérise par la for-

1) M.D., F.R.C.P.(C), membre du service de dermatologie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

2) M.D., F.R.C.P.(C), membre du service de dermatologie, Hôtel-Dieu de Montréal, professeur agrégé de clinique.

Article reçu le : 14.6.82

Avis du comité de lecture le : 9.9.82

Acceptation définitive le : 6.10.82

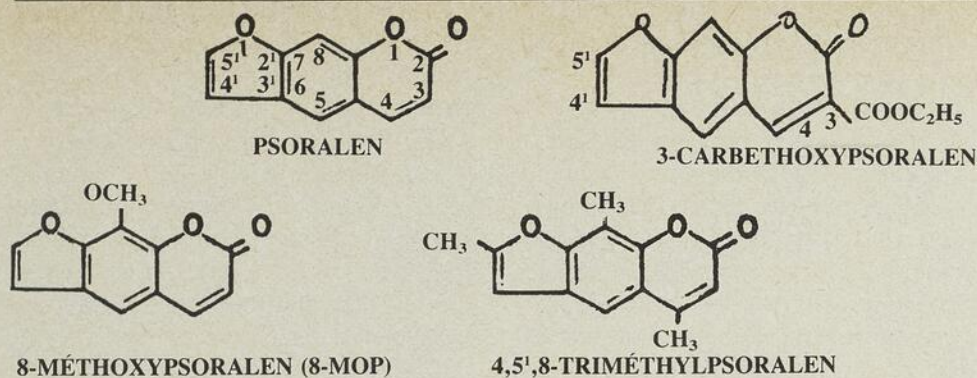


Figure 1 — Structure chimique des différents psoralens.

mation de liens covalents entre les bases thymines du DNA et les psoralens photo-activés par les ultra-violetes formant ainsi des produits photo-actifs, monofonctionnels, se liant avec les bases pyrimidines. Cette formation de photo-conjugués entraînerait une inhibition de la synthèse du DNA et diminuerait substantiellement, par le fait même, la prolifération cellulaire.

Ainsi dans une maladie telle le psoriasis où la prolifération induite des cellules épidermiques de la couche basale serait en cause, cet effet photo-inhibiteur réduit de façon sélective et efficace le processus morbide.

### b) Effet photo-inducteur

Le mécanisme d'action secondaire du PUVA se définit par une action photo-stimulante des mélanocytes irradiés. Ainsi, à l'examen histologique, on observe une augmentation du volume des mélanocytes ainsi qu'une augmentation du nombre de ses dendrites reflétant une augmentation de la synthèse des mélanosomes précurseurs de la formation de mélanine<sup>2</sup>. Cette action photo-inductrice explique d'une part la repigmentation obtenue dans certains cas de vitiligo et, d'autre part, la mélanogénèse intense observée au cours d'un traitement de psoriasis.

### Modes d'utilisation

La photochimiothérapie orale est utilisée de façon préférentielle à la photochimiothérapie topique d'emblée réputée plus photo-toxique. Au cours d'un traitement conventionnel, un patient doit ingérer sa médication deux heures avant de subir une exposition généralisée d'ultra-violetes type A. Les séances de traitement se dispensent d'abord à une fréquence de 2 à 3 fois par semaine, en s'assurant d'une journée d'intervalle entre chaque traitement pour éviter l'effet cumulatif des doses. La quantité croissante d'énergie, expri-

mée en joules par centimètre carré, varie selon le type de peau du patient (tableau I) jusqu'à l'obtention d'un plateau de tolérance. Cette dose sera par la suite maintenue jusqu'à l'amélioration de l'état clinique.

Tableau I

Types de peau requérant la quantité minimum d'énergie par traitement

Type de peau	Nombre de joules cm carré
1 toujours brûlée, jamais pigmentée	0,5
2 toujours brûlée, parfois pigmentée	1,0
3 parfois brûlée, parfois pigmentée	1,5
4 jamais brûlée, toujours pigmentée	2
5 modérément pigmentée	2,5
6 noire	3,0

Dans la grande majorité des cas, ce plateau s'obtient après une série de vingt à trente sessions de traitements. Subséquemment, il est généralement recommandé de diminuer graduellement la fréquence de ces traitements en maintenant une dose constante d'énergie. Ainsi la plupart des patients nécessitent un traitement d'entretien toutes les deux ou trois semaines pour se maintenir dans un état de rémission.

Récemment, plusieurs modalités thérapeutiques combinées, à titre expérimental, telle l'association avec le goudron, le dithranol, le méthothrexate, les stéroïdes<sup>4</sup> et les dérivés oraux d'acide rétinoïque sont suggérées. Toutefois, aucune d'entre elles semble acceptée d'autorité<sup>3</sup>.

Par ailleurs, il est très important d'effectuer un examen physique complet pour s'assurer qu'il n'y a pas de lésions cutanées précancéreuses ou cancéreuses qui pourraient ultérieurement être attribuées à ce traitement. Un examen ophtalmologique est de rigueur avant le traitement et doit être répété à chaque année par la suite. Un bilan biologique incluant une formule san-

guine complète, acide urique, créatinine, azote uréique, phosphatases alcalines, les LDH, SGOT, bilirubines, plaquettes, ANA, test de grossesse et analyse d'urine, doit être établi au point de départ et répété tous les six mois.

### Indications de photochimiothérapie dans le psoriasis généralisé

La photochimiothérapie ne demeure pas le premier choix de traitement, mais elle est indiquée chez un patient âgé de 70 ans ou moins ayant une atteinte corporelle de plus de 30% et démontrant soit une hypersensibilité au goudron, soit une résistance aux autres modalités de traitement (stéroïdes, anthralin) ou nécessitant l'utilisation d'agents cytotoxiques (méthothrexate) et pour qui la maladie entraîne d'importantes répercussions économiques, émotionnelles et physiques<sup>5,6</sup>.

### Contre-indications

Par ailleurs, cette modalité de traitement est inaccessible aux femmes enceintes, aux patients ayant soit un problème oculaire, cardiaque ou étant sous chimiothérapie systémique, de même qu'aux patients ayant des modifications cutanées secondaires à la radiothérapie ou ayant déjà été traités dans le passé avec des agents carcinogéniques (arsenic)<sup>7</sup>.

Également, les patients avec antécédents de néoplasies cutanées, de maladie psychiatrique, d'alcoolisme, demeurent exclus. Il faut également éliminer tous les candidats utilisant des médicaments photosensibilisants ou ayant une maladie suscitant une sensibilité à la lumière (lupus érythémateux, propretie cutanée tardive, xérodémie pigmentaire).

### Effets secondaires

Parmi les effets secondaires plus fréquemment rencontrés, on peut observer des réactions érythémateuses avec brûlure occasionnelle, du prurit localisé ou généralisé, des nausées, une hyperpigmentation plus importante aux sites de lésions, surtout après l'utilisation de psoralen topique. De façon sporadique, on a rapporté de l'urticaire, une onycholyse, un syndrome lupique, des ANA à faible titre, des céphalées, des lésions acnéiformes et des anomalies hépatiques.

Quant aux yeux, bien qu'aucune atteinte n'ait été rapportée chez l'homme, il est plus sage de prendre des précautions, car on sait que le psoralen agit sur le cristallin de la même façon qu'il agit sur la peau induisant à haute dose la production de cataractes chez l'animal. Donc il est recommandé au patient de porter une lunette protectrice contre les UVA durant toute la durée du traitement lorsque ce dernier s'expose au soleil.

Du point de vue histologique, on note l'apparition de cellules dyskérotosiques, une augmentation des mélanocytes, la présence d'une substance amorphe péri-vasculaire, de même qu'une diminution des cellules de Langerhans mais ces changements sont transitoires et régressent avec le temps.

Par ailleurs, du point de vue expérimental, on a observé in vitro certaines anomalies chromosomiques et quelques perturbations des tests lymphocytaires<sup>9</sup>. En ce qui concerne le potentiel oncogénique, une étude publiée en 1980<sup>20</sup> n'aurait pas démontré d'augmentation significative de processus néoplasiques en tenant compte de l'âge du patient, de son histoire antérieure, d'irradiation ou d'utilisation de goudron, de la prise d'immunosuppresseur. Tous ces facteurs peuvent influencer en soit le développement de processus néoplasiques.

Seuls les patients ayant un type de peau I ou une histoire de radiothérapie antérieure ou d'injection d'arsenic accusent une tendance plus marquée à développer un épithélioma baso-cellulaire, un épithélioma spino-cellulaire ou une kératose actinique après irradiation à la photochimiothérapie.

### Utilité de la photochimiothérapie en dermatologie

Le psoriasis est la maladie cutanée<sup>10,11</sup> pour laquelle la photochimiothérapie est le plus couramment utilisée. Le psoriasis en plaque ou en goutte se contrôle habituellement en 10 à 20 traitements et ne requiert qu'un traitement toutes les deux ou trois semaines pour se maintenir. Certains patients connaissent une période de rémission de plusieurs mois sans aucun traitement. La réponse est beaucoup moins rapide dans le cas d'un psoriasis pustuleux. L'utilisation du PUVA est controversée dans l'érythrodermie psoriasique en raison des récurrences de l'ordre de plus de 50%. Par ailleurs, ce

traitement a peu ou pas d'effet sur l'arthrite psoriasique, l'atteinte unguéale ou le cuir chevelu.

Le PUVA est également utilisé avec un certain degré de succès dans certaines maladies telles le mycosis fongoïdes, le vitiligo et le parapsoriasis en plaque. Le mycosis fongoïde, lymphome cutané provenant des lymphocytes T, peut répondre à la photochimiothérapie lorsque l'atteinte est strictement cutanée ou peut être utilisée comme adjuvant à la chimiothérapie s'il y a une atteinte systémique<sup>12,13</sup>.

Son mécanisme d'action s'expliquerait par une diminution de la synthèse des acides nucléiques et un effet cytotoxique sur les lymphocytes circulants. On obtient de bons résultats en 2 à 6 mois, mais généralement le processus récidive en 3 à 4 semaines dès l'arrêt du traitement.

On traite également le vitiligo qui demande une thérapie très longue et une surveillance particulière face au danger d'érythème post-irradiation et au nombre de joules administrés pouvant augmenter les risques de carcinogénicité sur une peau non pigmentée.

La repigmentation est un peu plus foncée que la peau saine, habituellement incomplète, et débute à la fin du deuxième mois de traitement. Certaines zones sont généralement plus difficiles à repigmenter telles les mamelons, les organes génitaux et les surfaces dorsales des doigts et des pieds.

Le parapsoriasis en plaque<sup>13</sup>, l'urticaire<sup>14</sup>, les dermatoses palmo-plantaires récalcitrantes<sup>15</sup>, l'érythème polymorphe à la lumière<sup>16</sup>, le lichen plan<sup>17</sup>, l'alopecie areata<sup>18</sup> et la dermite atopique<sup>19</sup> sont autant de maladies pour lesquelles la photochimiothérapie peut être bénéfique, mais cette modalité ne doit pas être considérée comme un traitement de choix mais plutôt une éventualité possible une fois les thérapies conventionnelles jugées inefficaces.

En somme, la photochimiothérapie augmente sans aucun doute notre arsenal thérapeutique face à certaines dermatoses récalcitrantes et débilantes.

Cette nouvelle approche demeure toutefois expérimentale lorsqu'elle est utilisée pour toutes maladies autre que le psoriasis et le mycosis fongoïde. Les effets secondaires à moyen et long termes étant à peine connus, nous croyons qu'il est impératif d'en limiter l'utilisation à ces dites indications en s'assurant que le rapport risque-bénéfice soit toujours à l'avantage indiscutable du patient.

### Summary

The authors describe the photochemotherapy (PUVA) as a new modality of treatment used in the past eight years, in dermatology. They briefly discuss the mechanisms of action, the therapeutic modalities, short and long term side effects, and finally, the clinical use.

### Bibliographie

1. Honigsmann Herbert, Jaschke Erna, Gschnait Fritz, Brenner Wilhelm, Fritsch Peter, Wolff Klaus : 5 methoxy psoralen (Bergapten) in photochemotherapy of psoriasis. *Brit. J. Dermatol. Photochemotherapy*, 1979 ; 101 : 369-378.
2. Ortonne J.P., MacDonald D.M., Micoud A., Thivolet J. : Puva-induced repigmentation of vitiligo : a histochemical (split-dopa) and ultrastructural study. *Brit. J. Dermatol.* 1979 ; 101 : 1-12.
3. Morison Warwick L., Parrish John A., Fitzpatrick Thomas B. : Controlled Study of PUVA and adjunctive topical therapy in the management of psoriasis. *Brit. Dermatol.*, 1978 ; 98 : 125-132.
4. Gould P.W. et Wilson Lyn. : Psoriasis treated with clobetasol propionate and photochemotherapy. *Brit. J. Dermatol.*, 1978 ; 98 : 133-136.
5. Wasserman Gary A., Lewellyn Marcia W., Ramsay Colin A., Haberman Herbert F. : Treatment of psoriasis with orally administered 8 methoxypsoralen and long-wavelength ultra-violet radiation". *CMA J.*, 1978 ; 118 : 1379-1383.
6. Harber Leonard C. : Current Status of oral PUVA therapy for psoriasis. *J. Amer. Acad. Dermatol.*, 1979 ; 1 : (2) 106-117.
7. Lynch William S., Roenigk Henry H. : Essentials of PUVA therapy guidelines for photochemotherapy. *Cutis*, 1977 ; 20 : 494-501.
8. Wennersten Goran : Photoprotection of the eye in PUVA therapy. *Brit. J. Dermatol.*, 1978 ; 98 : 137-139.
9. Haftek Marek, Gliniski Wieslaw., Jablonska Stefania., Obalek Slawomir : T lymphocyte E rosette function during photochemotherapy (PUVA) of psoriasis. *Investig. Dermatol.* 1979 ; 72 : 214-218.
10. Roenigk Henry H. et coll. : Photochemotherapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 1979 ; 115 : 576-579.
11. Hell Elizabeth., Hodgson C., Manna V. : Psoralen photochemotherapy of psoriasis. *Brit. J. Dermatol.* 1979 ; 101 : 293-298.
12. Lowe Nicholas J., Cripps Derek J., Dufton P.A., Vickers C.F.H. : Photochemotherapy for mycosis fungoides. *Arch. Dermatol.* 1979 ; 115 : 50-53.
13. Fisher Forkel, Skogh Marcue : Treatment of Parapsoriasis en plaques, mycosis fungoides and sezary's syndrome with trioxsalen baths followed by ultra-violet light. *Acta Dermatovener (Stockholm)*, 1979 ; 59 : 171-173.
14. Christopher Enno, Honigsmann Herbert., Wolff Klaus, Langner Andrezy : PUVA treatment of urticaria pigmentosa. *Brit. J. Dermatol.* 1978 ; 98 : 701.
15. Morison Warwick L., Parrish John A., Fitzpatrick Thomas B. : Oral methoxsalen photochemotherapy of recalcitrant dermatoses of the palms and soles. *Brit. J. Dermatol.*, 1978 ; 99 : 297-301.

16. Parrish John A., Le Vene Mark J., Morison Warwick L., Gonzalez Ernesto, Fitzpatrick Thomas B. : Comparison of PUVA and beta-carotene in the treatment of polymorphous light eruption. *Brit. J. Dermatol.* 1979 ; 100 : 187-191.

17. Ortonne J.P., Thivolet J., Sannwald C. : Oral photochemotherapy in the treatment of lichen planus. *Brit. J. Dermatol.* 1978 ; 99 : 77-87.

18. Weissmann Irving., Hofman Cornelia, Wagner Gisela, Plewig Gerd, Braun-Falco Otto : PUVA therapy for alepecia areata. *Arch. Dermatol. Res.*, 1978 ; 262 : 333-336.

19. Morison Warwick., Parrish Jon A., Fitzpatrick Thomas B. : Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Brit. J. Dermatol.* 1978 ; 98 : 25-30.

20. Honigsmann Herbert, Wolff Klaus, Gschnait Fritz, Brenner Wilhelm, Jaschke Erna : Keratoses and nonmelanoma skin tumors in long-term photochemotherapy (PUVA). *J. Amer. Acad. Dermatol.* 1980 ; 3 : 406-414.

## La pensée des autres

### ● Rhazès (860-923)

*La médecine n'est facile que pour les imbéciles, les médecins sérieux découvrent toujours des difficultés.*

*Tout ce qu'on peut lire dans les livres a beaucoup moins de valeur que l'expérience d'un médecin qui pense et qui raisonne.*

### ● James Bryce

*La médecine est la seule carrière qui travaille sans relâche à détruire la raison de son existence.*

### ● Raymond Silva

*Plus un médecin a de talent, plus il est modeste ; plus il sait, plus il doute.*

### ● Gilbert Cesbron

*Les spécialistes ne s'intéressent d'abord qu'à ce qu'ils aiment et à la fin n'aiment que ce qui les intéresse.*

### ● André Soubiran

*Psychiatre ou pas, on ne sait rien sur les autres ni sur soi-même.*

### ● Pasteur

*Les femmes seules voient juste dans une situation qui demande quelque perspicacité.*

### ● Léon Binet et Pierre Vallery-Radot

*Sans techniques, la médecine ne serait pas un métier ; sans humanisme, elle ne serait qu'un métier.*

### ● Montesquieu

*Les médecins sont toujours trop estimés ou trop méprisés.*

# Halcion®

## Hypnotique (triazolam)

### Renseignements thérapeutiques

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

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

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

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

Dans deux études distinctes, des doses de 0,5 mg de triazolam n'ont pas affecté le temps de prothrombine ni les taux plasmatiques de warfarine chez des volontaires mâles ayant reçu de la warfarine sodique per os.

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

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

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

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

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

On n'a pas pu démontrer de dépendance physique ni psychique chez des patients ayant reçu 0,5 mg/jour de triazolam pendant 90 jours, ni chez des volontaires normaux ayant pris des doses de 1 mg par jour pendant 42 jours. Il importe toutefois de surveiller de près les personnes ayant une tendance à abuser de médicaments.

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

**Emploi durant la grossesse:** L'innocuité du Halcion n'a pas été établie chez la femme enceinte. Ce composé n'est donc pas recommandé au cours de la grossesse ni durant la période de lactation. Des études ont révélé que l'emploi de benzodiazépines (chlordiazépoxyde et diazépam) et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse, risque de causer des malformations congénitales. Le triazolam étant un dérivé de la 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 cardiopulmonaire et que ce processus peut être inversé par la respiration mécanique positive et la perfusion i.v. de lévartérol. De plus, l'hémodialyse et la diurèse forcée ne semblent pas être fort utiles. Comme pour tout surdosage intentionnel, le médecin doit considérer la possibilité que le sujet ait également avalé d'autres médicaments.

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

**Posologie adulte:** La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, à ajuster selon la réaction du patient, avec un maximum de 0,5 mg.

**Posologie gériatrique:** Vu la sensibilité accrue des personnes âgées, la dose initiale doit être de 0,125 mg. Elle peut, au besoin, être portée au maximum de 0,5 mg.

**Présentation:** Halcion (triazolam) est présenté sous forme de comprimés sécables: 0,125 mg (mauve), 0,25 mg (bleu clair) et 0,5 mg (blanc) en flacons de 100 et de 500.

Monographie envoyée sur demande.

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE

Upjohn

SUR LE SNC

7811 MARQUE DÉPOSÉE HALCION CF 1037.2C

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

PAAB  
CCPP

MEMBER  
ACIM

## INDEX DES ANNONCEURS

Association des médecins de  
langue française du Canada ..... 401

**Boehringer Ingelheim**  
(Asasantine) . 411-415-416-482  
(Berotec) ..... 432-465

**Ciba, Produits pharmaceutiques**  
(Apresoline) ..... 4<sup>e</sup> couv.-439

**Collège royal des médecins  
et chirurgiens du Canada**  
(Examens) ..... 492

**Frosst et Cie, Charles E.**  
(Blocadren) .. 422-423-424-425

**Geigy, Produits**  
(Voltaren) ..... 453-454-455-456

**Gouvernement du Canada**  
(Défense nationale) ..... 471

**Hôpital Saint-Joseph**  
(Chirurgien demandé) ..... 410

**Parke-Davis Canada Inc.**  
(Gelusil) ..... 404

**Pfizer Canada Inc.**  
(Feldene) ..... 433-434-435-436

**Squibb Canada Inc.**  
(Capoten) ..... 402-448-449

**Upjohn,  
Compagnie du Canada**  
(Halcion) ..... 485-491  
(Xanax) ..... 2<sup>e</sup> couv. - 425

**Wellcome, Division médicale/  
Burroughs Wellcome Inc.**  
(Actifed) ..... 421-477  
(Polysporin) ..... 443  
(Sudafed) ..... 3<sup>e</sup> couv.

## LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

### EXAMENS

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

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

**Bureau de formation et de l'évaluation  
LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS  
ET CHIRURGIENS DU CANADA**

**74 Stanley  
Ottawa, Canada. K1M 1P4  
TEL.: (613) 746-8177**



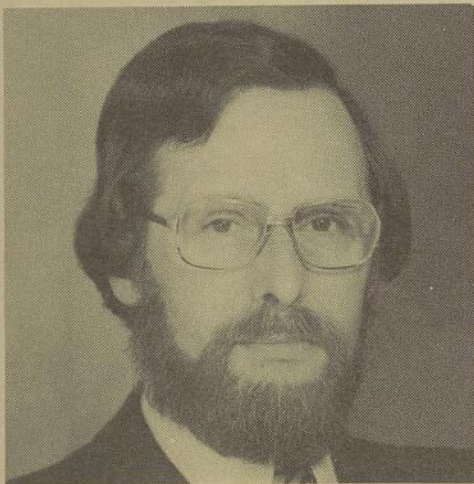
Action et  
réflexion  
chez les  
femmes-médecins

A.M.L.F.C., 1440 rue Ste-Catherine ouest  
suite 510, Montréal, P.Q. H3G 2P9

# BULLETIN

## Le projet de loi 106

### *Des garanties insuffisantes pour la protection des droits des déficients mentaux*



Le Dr de Wachter s'interroge sur les motifs graves qui pourraient inciter le tribunal à ne pas tenir compte de l'avis de la personne concernée.

Avec la réforme du Code civil du Québec touchant au droit des personnes, présentée dans le projet de loi 106, la question de la stérilisation des déficients mentaux revient, une fois de plus, sur le tapis. À première vue, les articles 20 et 21 du projet de loi se rapprochent sensiblement de la prise de position que l'AMLFC rendait publique à ce sujet, en février 1981. Un regard plus attentif met cependant en lumière des différences fondamentales que le Dr Maurice de Wachter, membre du comité de déontologie, révèle.

#### Le tribunal

Le législateur stipule, à l'article 20, que "l'examen, le traitement ou l'intervention qui présente un caractère permanent ou irréversible ou un risque sérieux pour le mineur ou le majeur non-doué de discernement ne peut avoir lieu sans l'autorisation du tribunal, lorsqu'il n'est pas exigé par l'état de santé".

Dans sa prise de position, l'AMLFC proposait de recourir à un tribunal compétent qui évaluerait la capacité de consentir de la personne déficiente et jugerait du bien-fondé de la requête. Selon le Dr Maurice de Wachter, membre du comité de déontologie de l'AMLFC, l'article 20 du projet de loi s'inscrit dans un contexte beaucoup plus large que la

seule stérilisation des déficients mentaux. Il peut ainsi faire référence à des prélèvements d'organes ou de moëlle osseuse. L'autorisation du tribunal est acceptable, ajoute-t-il, quand celui-ci est qualifié. Dans la pratique, surtout lorsqu'il s'agit de problèmes délicats, il est souvent difficile de protéger adéquatement les droits fondamentaux des personnes si la nature du tribunal n'est pas spécifiée.

Dans son allocution qu'il présentait lors d'un colloque sur la stérilisation des déficients mentaux en novembre 1981, le Dr Bernard Gélinas avait précisé que la position de l'AMLFC concevait davantage le tribunal comme un lieu de conciliation que de confrontation. En fait, il s'agit d'offrir une solution complète,

impartiale et respectueuse des droits des déficients mentaux.

Alors que l'AMLFC proposait que le tribunal s'entoure d'experts et fonde ses décisions sur le témoignage personnel des parties en cause, l'article 20 du projet de loi suggère que le tribunal prenne avis "d'experts, du tuteur ou du curateur de la personne et du conseil de tutelle". L'intervention du conseil de tutelle augmente, selon le Dr de Wachter, le risque de confusion et peut créer une certaine insécurité dans la procédure. En effet, le conseil de tutelle se compose, selon le projet de loi 106, "de trois à cinq personnes" appartenant, autant que possible, aux lignes paternelle et maternelle ou étant d'autres parents, alliés ou amis majeurs de la per-

sonne intéressée. Rien ne précise la pertinence de leurs qualifications qui peuvent être aussi adéquates qu'inadéquates. De plus, ajoute le Dr de Wachter, l'article 20 ne spécifie pas quel poids le tribunal accordera aux avis qu'ils prononceront.

### Le consentement

Par ailleurs, comme le souligne la Corporation professionnelle des médecins du Québec dans son mémoire devant la Commission parlementaire, le projet de loi 106 ne définit nulle part la notion de discernement et les critères sur lesquels elle se base. Dans sa prise de position, l'AMLFC reconnaissait quant à elle, que "le tribunal devrait déterminer si la personne est capable de donner à l'acte un consentement libre et éclairé. Si la personne est jugée apte à apprécier la nature et la pertinence de la requête à une stérilisation, son acceptation ou son refus devrait être respecté".

L'article 21 propose, pour sa part, que, sauf impossibilité, le tribunal recueille "l'avis de la personne concernée et respecte son refus, à moins de motifs graves". Le Dr de Wachter s'interroge sur les motifs graves qui pourraient inciter le tribunal à ne pas tenir compte de l'avis de la personne concernée. Pour lui, ces deux mots remettent en question le principe même de l'inviolabilité de la personne.

### Des garanties plus solides

La prise de position de l'AMLFC ainsi que l'article 21 du projet de loi 106 insistent sur le fait que la décision doit être prise pour le bien exclusif ou dans l'intérêt de la personne. Le projet de loi ne prévoit cependant aucun mécanisme de contrôle, autre que le tribunal, qui veillerait au respect de l'intégrité de la personne. Le Dr de Wachter rappelle, en effet, que le comité de déontologie de l'AMLFC avait demandé, qu'au moins de façon temporaire, "toute demande de stérilisation des personnes affectées d'un handicap mental... (soit) soumise à une *Commission de surveillance*, sous l'autorité de la Commission des Droits de la personne (et que) les commentaires et recommandations de cette dernière... (soient) déposés annuellement à l'Assemblée nationale". Le projet de loi 106 ne tient pas compte de cette recommandation, pourtant fonda-

mentale selon le Dr de Wachter, afin d'assurer des garanties plus solides d'impartialité.

La position de l'AMLFC proposait également qu'un "délai raisonnable entre la décision de procéder à une stérilisation et à son exécution, doit être prévu pour permettre l'exercice d'un droit d'appel". L'article 22 du projet de loi signale, quant à lui, qu'un consentement "doit être donné par écrit" et qu'il "peut toujours être révoqué, même verbalement". Aucun délai, ni aucune procédure d'appel ne sont envisagés.

### Autres dispositions

Le projet de loi 106 apporte, à plusieurs autres égards, des modifications essentielles dans le cadre juridique de la pratique médicale. Ainsi en est-il du foetus qui, désormais, ne jouirait plus d'aucune reconnaissance légale. En effet, selon l'article 1, "l'être humain possède la personnalité juridique. Il est sujet de droit depuis sa naissance jusqu'à sa mort". À ce titre, le foetus, pourrait être avorté ou devenir l'objet d'expérimentations scientifiques. Cette proposition a déjà suscité de vives réactions, notamment dans les milieux juridiques et religieux puisqu'elle remet en cause la protection traditionnellement accordée au foetus. Qui plus est, le projet de loi 106 prend en considération les intérêts pécuniaires (article 123) de l'enfant qui n'est pas encore né mais ne reconnaît pas son droit à la vie et à l'intégrité physique!

En outre, selon l'article 12 du projet de loi, le consentement de la personne ne serait plus requis, en cas d'urgence, lorsque sa vie est menacée. On nie ainsi le droit de la personne à refuser, en toute connaissance de cause, un examen, un traitement ou une intervention, même si cela met sa vie en danger.

La Corporation professionnelle des médecins du Québec considère, pour sa part, que le projet de loi 106 risque d'engendrer de la confusion parallèlement aux régimes établis par la Loi sur la protection du malade mental, la Loi sur la curatelle publique et la Loi sur la protection de la santé. À son avis, les régimes en vigueur sont préférables aux dispositions actuelles du projet de loi 106, notamment concernant le consentement, l'admission dans un établissement de santé ou de services sociaux et la confidentialité du dossier médical d'un mineur de 14 ans

ou plus. La Corporation se demande également pourquoi le projet de loi 106 attribue au directeur général d'un établissement le rôle que le directeur des services professionnels, ou le médecin qu'il a autorisé, joue actuellement dans l'ouverture d'un régime de protection pour un majeur. Enfin, ajoute-t-elle, le projet de loi 106 alourdirait le fardeau administratif du médecin pour les actes de l'état civil.

Dans un article qu'elles publiaient dans *Le Devoir* du 15 mars dernier, les juristes Bartha Knoppers et Louise Lussier soulignaient, en outre, que le projet de loi 106 risque de rendre encore plus erratique la pratique de la médecine. En effet, les notions d'âge, d'état de santé, de lucidité, de recours aux tiers et au tribunal leur apparaissent d'une complexité et d'une confusion telles que le médecin devrait procéder à une véritable gymnastique intellectuelle avant de rendre une décision médicale conforme à la législation.

### Un débat plus élargi

Le comité de déontologie de l'AMLFC considère, pour sa part, que le législateur devrait étudier en profondeur les mémoires reçus en commission parlementaire. Élargir le débat auprès d'autres groupes intéressés et s'allouer une période de réflexion avant d'adopter le projet de loi 106.

En effet, de dire Me Jean-Louis Baudouin, membre du comité, les droits de la personne définis par le code civil ne peuvent faire l'objet d'amendements trop fréquents. Il serait éminemment regrettable que leur adoption trop rapide, prévue pour la mi-juin, donne un poids injustifié à des représentations hâtives très sensibles aux humeurs du temps. Me Baudouin précise également que le projet de loi devrait former un tout cohérent de façon à éviter des imbroglios préjudiciables au respect du droit des personnes.

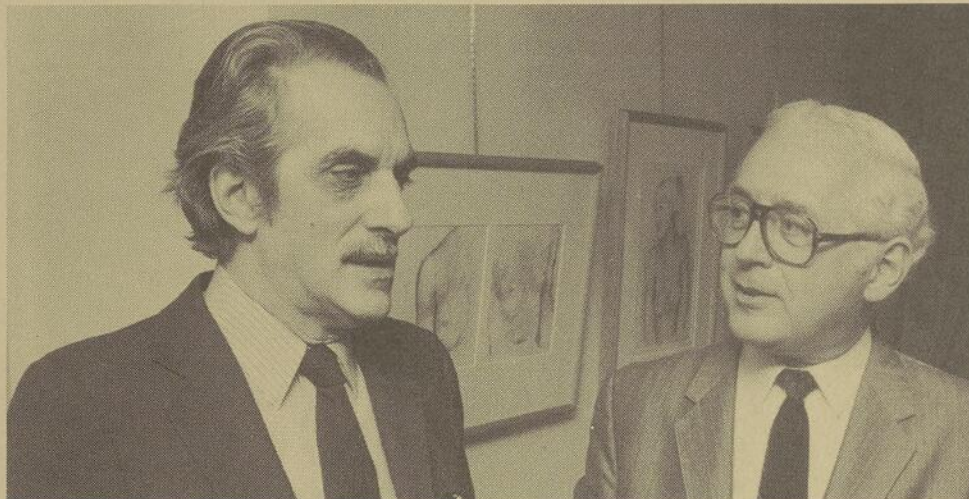
À l'argument légal s'ajoute celui de l'éthique. En effet, comme le souligne le Dr de Wachter, la notion de "droit" déborde ici l'aspect juridique et prend le sens de "valeur". Ce n'est plus sûrement du droit à la vie dont on discute, c'est aussi de la valeur qu'on accorde à cette vie. Dans ce sens, il serait immoral, selon le Dr. de Wachter, d'adopter le projet de loi 106 sans autres considérations.

## Le président de l'AMLFC rencontre les étudiants de l'Université d'Ottawa

Le 30 mars dernier, le Dr André Boyer, président de l'AMLFC, rencontrait les étudiants en médecine de l'Université d'Ottawa. Dans son allocution, il s'est remémoré avec plaisir les années (1959-64) où il était lui-même étudiant à Ottawa. Il a également profité de l'occasion pour sensibiliser ses futurs confrères et consoeurs au rôle de l'AMLFC.



Pour le docteur André Boyer, rien n'est inéluctable tant que demeure la liberté d'association.



Les docteurs Pierre Bois et Gilles Hurteau, respectivement président du Conseil de recherches médicales du Canada et doyen de l'École de médecine de l'Université d'Ottawa ont participé à cette rencontre annuelle de l'AMLFC avec les étudiants de l'Université d'Ottawa.

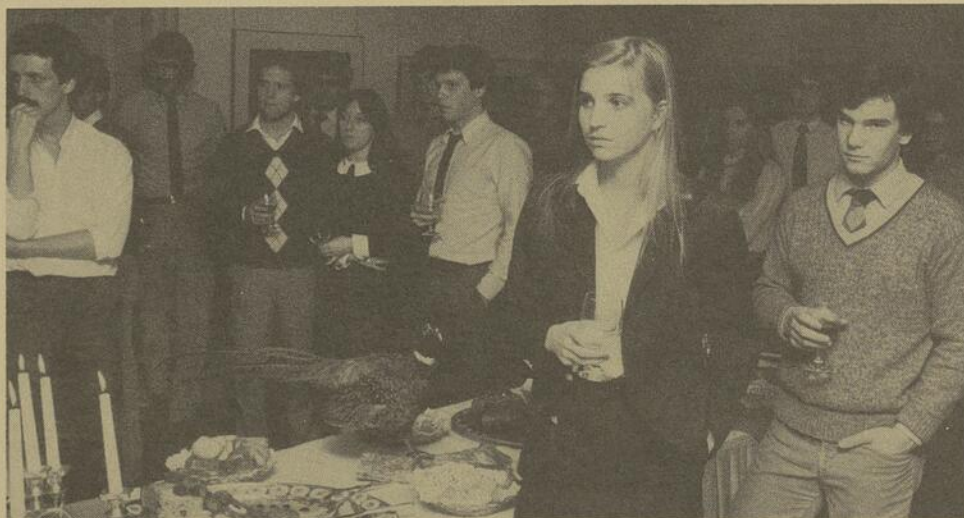
Soulignant que, depuis plus de 80 ans, l'AMLFC se consacre à la promotion de la médecine d'expression française, le Dr Boyer a rappelé que "soutenir l'AMLFC, c'est aussi soutenir l'Union Médicale du Canada qui est la seule revue médicale scientifique publiée en français en Amérique du Nord. Dans un monde où les communications scientifiques se font surtout en anglais, a-t-il ajouté, il est essentiel que les francophones se donnent des outils qui leur permettent de transmettre leurs connaissances dans leur langue".

### Une nécessaire liberté

Face à l'interventionnisme croissant de l'État dans la pratique médicale, tant au niveau fédéral que provincial, le Dr Boyer a souligné qu'il appartient à des associations de libre allégeance comme l'AMLFC de faire valoir l'importance de l'autonomie professionnelle des médecins, garante d'une réelle qualité des soins. Car, a-t-il précisé, "rien n'est inéluctable tant que demeurent la liberté d'association, la liberté de parole et la liberté de presse". C'est dans ce sens que

l'AMLFC a publié, au début de janvier, son ouvrage "De la loi 65 à la loi 27 — vers une médecine d'État" qui propose une analyse historique des législations québécoises dans le domaine de la santé. Ces législations revêtent une importance particulière sur le plan canadien car elles préconisent des conceptions qui séduisent aussi, semble-t-il, le ministère de la Santé et du Bien-être social.

La relève.



Enfin, le Dr Boyer a invité son auditoire à participer au 55<sup>e</sup> congrès de l'AMLFC qui se tiendra à Montréal en septembre prochain sous le thème de *l'imagerie et la technologie de pointe au service du malade*. En effet, de dire le Dr Boyer, "l'imagerie diagnostique, que certains qualifient de médecine non-agressive, illustre de façon frappante comment la science rend possible une humanisation des soins qui, autrement, laisserait le malade encore plus démuné face à sa maladie".

# Action et réflexion chez les femmes-médecins

Les femmes médecins souhaitent davantage prendre part aux décisions qui influencent la pratique de leur profession. C'est pourquoi, lors d'une rencontre le 16 avril dernier à l'Hôtel-Dieu de Montréal, elle ont formé un comité qui se veut une ressource et un lieu de réflexion pour les femmes-médecins ainsi que pour les autres femmes. Deux thèmes principaux ont retenu l'attention des participantes: la situation des femmes en médecine et les problèmes de santé spécifiques aux femmes. Ce comité étudiera, en outre, certains aspects de l'éthique professionnelle et demeurera ouvert à tout autre sujet qui touche à la problématique de la santé, pour et par des femmes. Plutôt que de s'isoler, les femmes-médecins veulent s'intégrer aux organismes existants et y exprimer des points de vue que leurs confrères ne sauraient privilégier, faute de les avoir vécus.

Organisée sous l'égide de l'AMLFM et grâce au concours des docteurs Monique Boivin et Naomi Lowi, cette rencontre s'adressait à toutes les femmes médecins du Québec, tant anglophones que francophones. Au programme, quatre conférencières, deux ans chaque langue, ont apporté le fruit de leurs recherches et de leurs réflexions concernant la situation de la femme en médecine.

## Une responsabilité sociale

Le Dr Jessie Boyd-Scriver a obtenu son diplôme de médecine en 1922 de l'Université McGill. Pendant plusieurs années, elle a été chef du département de pédiatrie de l'Hôpital Royal Victoria. Le Dr Boyd-Scriver a ainsi été témoin des progrès extraordinaires accomplis en médecine au cours des dernières décennies. Cependant, a-t-elle ajouté, la responsabilité de la santé ne revient pas seulement au médecin. C'est la société tout entière que cela concerne. Il ne s'agit pas seulement de soigner des

maladies mais également de considérer des facteurs environnementaux. Tous ceux qui ont vécu il y a 40 ou 50 ans savent à quel point le sort des familles pauvres a été amélioré. Nous sommes aujourd'hui à l'âge des ordinateurs, a-t-elle précisé, et les nouveaux outils technologiques ne devraient pas nous faire oublier l'importance de la relation humaine en médecine. Il y a chez les hommes et chez les femmes des différences, non seulement biologiques, mais aussi comportementales dont il faut tenir compte.

## Des différences qui s'estompent

D'ici l'an 2000, a souligné le Dr Monique Gratton-Amyot, médecin assesseur à la Commission des Affaires sociales, le nombre de femmes en médecine ira croissant. Du 14% qu'elles représentent actuellement au sein de la profession, la proportion de femmes-médecins pourrait atteindre 33% en l'an 2000 si, à partir de 1985, elles constituent 50% des diplômés en médecine. Cette étude prospective, réalisée

par Jacques LaHaye du MAS, exprime une tendance qui s'amorce déjà puisque "dès septembre 1980, la faculté de médecine de l'Université de Montréal a admis un peu plus de 50% de femmes en première année". Cette étude, a ajouté le Dr Gratton-Amyot, "a permis de prévoir également que le rythme de féminisation deviendra quasi-identique pour les deux groupes, et des omnipraticiens et des spécialistes, durant la période de 1978 à 1985. Il en résultera qu'en l'an 2000, l'effectif des médecins spécialistes devrait être composé de 25% de femmes et celui des médecins omnipraticiens d'environ 35%".

Le profil de pratique actuel révèle toutefois que les femmes "optent pour la médecine générale surtout. Quant à celles qui se dirigent en spécialité, leur nombre est concentré dans les spécialités médicales et les laboratoires (30,3%) ainsi qu'en radiologie où elles sont en pourcentage presque égal à celui des hommes. (...) Par ailleurs, elles sont quasiment absentes des spécialités chirurgicales (11,1%)".

De plus, les femmes ont tendance "à s'engager dans un milieu qui offre des heures régulières de travail, des critères précis de sélection et de promotion, un encadrement plus marqué et le salariat". Le Dr Gratton-Amyot a cependant noté, lors de nombreuses interviews, que pour les femmes-médecins, "le travail ainsi conçu, ne représente qu'une étape dans une carrière qu'elles souhaitent plus dynamique dans les années à venir".

Des études constatent que les femmes "accordent plus de temps à chaque patient même si



Le Dr Monique Boivin, en collaboration avec le Dr Naomi Lowi, a organisé cette rencontre. Elle s'est interrogée sur le désir de participation des femmes-médecins car, sur les 2 200 invitations envoyées, seulement 37 sont venues prendre part à la discussion.

elles travaillent moins d'heures/semaines". Seules les femmes de 60 ans et plus travaillent plus que les hommes.

Par ailleurs, elles sont peu nombreuses à assumer des responsabilités reliées à des postes hiérarchiques. "Dans le giron de l'Université de Montréal, a précisé le Dr Gratton-Amyot, aucune femme ne détient un poste de directeur universitaire et seulement quatre ou cinq celui de chef de département ou de service hospitalier... et en particulier en santé communautaire et en médecine familiale".

D'après une étude américaine parue en 1980, les attitudes des hommes et des femmes en médecine auraient tendance à s'uniformiser au fur et à mesure que la profession se féminiserait. "Les femmes s'intéressent de plus en plus à la médecine de première ligne, de dire le Dr Gratton-Amyot; elles optent aussi de plus en plus pour des spécialités chirurgicales et sont particulièrement en demande par leurs consœurs en obstétrique-gynécologie". Elles auront cependant à vaincre des barrages importants pour accéder à des postes d'enseignement ou d'administration.

En outre, les femmes "véhiculent des valeurs auxquelles les hommes et la société tout entière commencent à être sensibles" et si leur schéma d'exercice de la médecine se distinguera de celui des hommes, on peut entrevoir une convergence de comportements où "les hommes aussi opteront pour une qualité de vie, pour l'assouplissement des horaires de travail, pour une approche plus humanitaire et humanisante, pour un rôle familial valorisant à jouer en même temps

qu'un accomplissement professionnel".

Selon le Dr Charmaine Roye, résidente en obstétrique-gynécologie, les femmes doivent s'impliquer davantage dans les programmes de résidence si elles veulent que les spécialisations leur deviennent plus accessibles.

### Devenir majoritaire

Pour le Dr Suzanne Lamarre, psychiatre, les femmes sont minoritaires en médecine, non seulement en nombre, mais aussi psychologiquement. C'est en développant une attitude de majoritaire qu'elles sauront réellement faire valoir leurs points de vue. Ainsi, la personne majoritaire travaille dans son propre intérêt et établit ses relations avec les autres dans le sens d'une générosité plutôt que d'un sacrifice. Elle est active, évalue ce qu'elle peut assumer et se conforme à la réalité plutôt qu'à son idée. La personne minoritaire, par contre, est idéaliste et perfectionniste. Elle est souvent en proie à un sentiment d'injustice et d'exploitation. Elle ne pense qu'à court terme et étouffe la colère qu'elle ressent lorsqu'il s'agit de défendre son territoire.

Selon le Dr Lamarre, le cheminement de la minorité à la majorité est essentiellement individuel. "Le dernier bout est à faire seule" a-t-elle ajouté. Dans ce sens, l'action communautaire, le refus du pouvoir et les manifestations style "porte-drapeau" sont des guet-apens qui donnent seulement une illusion d'émancipation.

Le pouvoir est très sévère face au minoritaire, a précisé le Dr Lamarre. Pour changer les règles d'un jeu qui n'ont pas été conçues par et pour elles, les femmes ne doivent jamais agir seules. Si elles attaquent le pouvoir, elles seront facilement étiquetées de folles et on dira d'elles qu'elles ont du potentiel mais qu'elles ne peuvent l'exploiter à cause de problèmes personnels. C'est leur intérêt de rendre le pouvoir existant plus efficace.

Le Dr Lamarre a incité ses consœurs à demeurer vigilantes car on remarque toujours une tendance à la virilisation quand la situation se détériore. Parmi les sujets susceptibles d'attirer l'attention des femmes-médecins, elle a cité: les questions de santé relatives aux femmes; le salariat, l'âge à la résidence et l'obtention de postes de responsabilité.

## Le Dr Annie Powers reçoit un doctorat honorifique



L'Université d'Ottawa décernera, le 12 juin prochain, un doctorat honorifique au Dr Annie Powers en reconnaissance pour le grand dévouement dont elle a fait preuve tout au long de sa carrière. Le prix Powers que l'AMLFC décerne, à chaque année, à un étudiant, résident ou interne pour la qualité de son travail de recherche clinique ou fondamentale, a été rendu possible grâce à la générosité du Dr Annie Powers. Première femme à être nommée membre émérite de l'AMLFC, le Dr Powers a également été récipiendaire de l'Écusson d'honneur de l'Association.

Née en 1907 à Rockland en Ontario, le Dr Powers a d'abord été enseignante pendant onze ans à Hawkesbury. En 1945, elle obtenait son diplôme de médecine de l'Université Laval. Après deux années au sein des Forces armées canadiennes, elle retourna à Rockland pour y pratiquer la médecine familiale. Elle s'impliqua alors dans de nombreuses activités bénévoles afin d'apporter à ceux qui étaient dans le besoin une aide, non seulement médicale mais aussi économique, sociale et psychologique. En reconnaissance pour son humanisme remarquable, le Dr Powers a été nommée citoyenne de l'année de la ville de Rockland en 1973. En 1976, elle recevait la médaille papale Pro Ecclesia et Pontifice et, en 1977, la médaille marquant le Jubilé de la reine Elizabeth. En 1979, elle devenait membre de l'Ordre du Canada. Depuis 1978, la bibliothèque médicale de l'hôpital Montford d'Ottawa porte son nom.

### Le comité

Le comité de femmes-médecins mis sur pied lors de cette rencontre tiendra sa première réunion le 20 mai 1983, au siège social de l'AMLFC. Il se compose des docteurs:

- Marie Darche
- Rita Nowry
- Pierrette Noël
- Cheri Deal
- Naomi Lowi
- Johanne Béliveau

Ont accepté d'agir à titre de personnes-ressources, les docteurs:

- Michelle Cousineau
- Mariette Gonthier
- Monique Boivin-Lesage
- Nicole Magloire
- Louise Charbonneau
- Suzanne Lamarre
- Kailash Mayer
- Monique Gratton-Amyot

# Pour une évaluation objective de l'acte médical

Afin de permettre une évaluation plus objective de l'acte médical et de favoriser son enseignement auprès des résidents et des internes, le Bureau de coordination des centres hospitaliers<sup>1</sup> affiliés à l'Université de Montréal, par l'entremise d'un comité de promotion des techniques d'évaluation médicale (COPTM)<sup>2</sup> a lancé le 24 mars dernier un *Guide de l'évaluation des actes médicaux par critères objectifs*. Ce document a été préparé pour répondre à une demande du doyen de l'Université de Montréal en 1981, suite aux recommandations du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada et de la Corporation professionnelle des médecins du Québec concernant le peu d'implication des professeurs et des étudiants dans l'évaluation de l'acte médical.

## La méthode

Se basant sur la méthode dite "PEP" (Performance Evaluation Procedure) mise au point par le Joint Commission on Hospital Accreditation en 1972, les membres du COPTM proposent une évaluation des actes médicaux par critères objectifs dont l'utilisation rationnelle permettra "d'identifier clairement la nature d'un problème et de ses causes et d'apprécier la qualité des soins dans l'exercice professionnel".

La méthode proposée comporte quatre grandes étapes, à savoir: l'identification du sujet d'évaluation, la détermination des critères, l'analyse et l'identification du problème et de ses causes et enfin, les recommandations et le suivi des problèmes. L'objectivité de la méthode tient essentiellement au mode d'élaboration des critères

selon lesquels sera jugée la qualité de l'acte médical en relation avec les problèmes soupçonnés et réels identifiés à l'étape préliminaire. Plus précisément, un critère se définit comme "un élément de comparaison, normatif, pré-déterminé, mesurable et jugé essentiel à la dispensation de soins de haute qualité"; il se fonde sur des données récentes et non-controversées de la littérature médicale.

Les dossiers compilés constituent ainsi une source d'informations statistiques quant au profil de pratique médicale et aux déviations qui peuvent surgir dans un centre hospitalier. L'analyse des variations fournit, la plupart du temps, une identification des causes des problèmes présumés. Leur utilité s'inscrit à la fois "dans une perspective épidémiologique, économique et d'efficacité des soins prodigués". Les actions correctrices envisagées par la suite visent principalement à améliorer la pertinence des programmes d'éducation médicale continue, à rendre l'environnement plus adéquat ou à favoriser une meilleure motivation chez certains médecins. "De façon générale, l'action ne doit pas être punitive", sauf pour les cas limites.

## Une responsabilité du CMD

La responsabilité de l'évaluation médicale appartient au comité exécutif du Conseil des médecins et dentistes. Celui-ci est appuyé dans sa tâche par le comité d'évaluation médicale et dentaire qui, à son tour, peut être assisté par divers sous-comités départementaux. Le comité exécutif a également recours à d'autres comités ou

personnes-ressources de l'établissement (comité de pharmacologie, directeur des services professionnels, chefs de départements, archivistiques. . .) pour mener à bien son évaluation professionnelle. Un comité des protocoles, formé de membres initiés à la méthode "PEP" peut aussi apporter un support technique au comité d'évaluation. Les hôpitaux St-Luc et Sacré-Coeur emploient déjà la méthode d'évaluation des actes médicaux par critères objectifs. Les membres du COPTM, quant à eux, favorisent l'implantation de cette méthode et peuvent agir à titre de personnes-ressources auprès des comités exécutifs des CMD.

1. CH de Verdun, Cité de la Santé de Laval, Hôtel-Dieu de Montréal, Hôpital L.-H. Lafontaine, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Hôpital Notre-Dame, Hôpital Rivières-des-Prairies, Hôpital Sacré-Coeur, Hôpital Ste-Justine, Hôpital St-Luc, Institut de cardiologie de Montréal, Institut de réadaptation de Montréal, Institut Philippe Pinel. Fait également partie du Bureau de coordination, la faculté de médecine de l'Université de Montréal.
2. Les membres du COPTM sont: les docteurs Pierre St-Georges, directeur du service d'inspection professionnelle à la Corporation des médecins du Québec; Bernard Thérien, membre du service d'inspection professionnelle à la Corporation professionnelle des médecins du Québec; Michel Gagnon, Hôpital St-Luc, représentant de l'Université de Montréal; Michel Brazeau, directeur du Laboratoire de santé publique à l'hôpital St-Luc; Pierre Cartier, hôpital Sacré-Coeur, représentant des exécutifs des Conseils des médecins et dentistes; Gaston Gravel, hôpital Louis-H. Lafontaine, représentant des directeurs des services professionnels et M. Louis Beaudry, coordonnateur au Bureau de coordination.

# De la loi 65 à la loi 27

**VERS  
UNE  
MÉDECINE  
D'ÉTAT**

L'historique de l'affrontement entre les bureaucraties, les directeurs d'hôpitaux et les médecins depuis 1971.

L'impact de la loi 27 sur l'autonomie professionnelle des médecins des hôpitaux.

Adressé gratuitement aux membres de l'AMLFC. Offert aux non-membres pour une somme nominale de 3 \$.

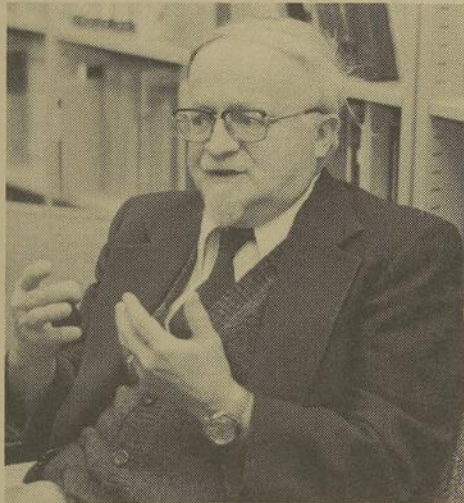
**AMLFC, 1440 ouest, Ste Catherine, Suite 510, Montréal. H3G 2P9.**

**Veillez trouver sous ce pli mon chèque de trois dollars (3 \$) pour le livre DE LA LOI 65 À LA LOI 27.**

**Nom:** .....

**Adresse:** .....

# La Maison Michel-Sarrazin pour des soins en phase terminale



Le Dr Jean-Louis Bonenfant est, avec le Dr Louis Dionne, l'un des promoteurs de la Maison Michel-Sarrazin.

La Maison Michel-Sarrazin, vouée au soin des cancéreux en phase terminale, ouvrira ses portes en décembre prochain à Sillery dans la région de Québec. C'est la première fois qu'une telle maison voit le jour au Canada. Parmi les principaux promoteurs du projet, on compte les docteurs Louis Dionne et Jean-Louis Bonenfant de l'Hôtel-Dieu de Québec. Le Dr Dionne, on s'en souvient, a été le président du comité organisateur du 54<sup>e</sup> congrès de l'AMLFC en 1980, qui portait sur le cancer. À cette occasion, le Dr Thérèse Vanier du St. Christopher's Hospice de Londres avait prononcé deux conférences sur les soins palliatifs. Le Dr Bonenfant, quant à lui, a été le coordonnateur du 50<sup>e</sup> congrès de l'AMLFC et, depuis 1980, il assume la présidence du comité des activités scientifiques.

Voulant recréer une atmosphère familiale, la Maison Michel-Sarrazin aura une capacité d'accueil d'une vingtaine de lits. Elle oeuvrera en complémentarité et en collaboration avec les centres hospitaliers et avec les services des soins à domi-

cile de la région, qui ont été mis sur pied en décembre 1981. La Maison Michel-Sarrazin se consacrera également à l'enseignement et à la recherche afin d'améliorer la qualité des soins donnés aux mourants. S'appuyant sur une équipe multidisciplinaire et sur le travail de bénévoles, elle privilégie une approche globale qui répondra aux besoins fondamentaux (physiques, psychologiques et spirituels) à la fois du mourant et de sa famille.

Plusieurs organismes universitaires, le CRSSS, la Société canadienne du cancer et la Fondation J.W. McConnell Inc. ont contribué à organiser ce réseau de soins. Le MAS, pour sa part, a accordé une subvention de 300 000 \$ qui s'échelonne sur cinq ans. Plus de cinq cents personnes de la région de Québec ont, à ce jour, exprimé le désir de participer à ce vaste projet. Une association, "Les amis de la Maison Michel-Sarrazin", a été créée pour tous ceux et celles qui souhaitent donner au malade-mourant toute la dignité, la vérité et le respect auxquels il a droit.

## Pour un traitement conservateur du cancer du sein



Dans son ouvrage "Le cancer du sein" qu'il vient de publier chez Stanké, le Dr Norman Belliveau affirme qu'"aucune étude comparative n'a pas réussi à démontrer que le traitement radical et supra-radical, dans le cancer du sein, conduisait à une survie plus longue que celle résultant des traitements plus conservateurs et moins mutilants". Sauf pour de rares exceptions, le Dr

Belliveau préconise donc une approche multidisciplinaire où seraient mis à contribution les progrès considérables, au cours des deux dernières décennies, en médecine, chirurgie, biochimie et radiothérapie.

Le traitement du cancer du sein n'étant plus synonyme d'ablation, notamment grâce à la chirurgie conservatrice, le Dr Belliveau incite les femmes à consulter leur médecin le plus tôt possible dès qu'elles notent des excroissances, des écoulements ou de la douleur aux seins.

Le Dr Belliveau est directeur du Centre du sein à la Place Ville-Marie, chirurgien à l'hôpital Victoria et professeur agrégé à l'Université McGill.

## MTS Information

La prévention des maladies transmises sexuellement (MTS) passe par l'information. C'est pourquoi, le Dr Jean Yelle, consultant au programme régional des MTS de Montréal, invite ses confrères et consoeurs médecins à se sensibiliser davantage à ces maladies, souvent asymptomatiques, qui atteignent des proportions épidémiques inquiétantes. En effet, les programmes de contrôle et de prévention des MTS ne pourront être véritablement efficaces sans la collaboration des médecins des secteurs privé et public.

En outre, une campagne d'information, s'adressant spécialement aux adultes de 18 à 35 ans ayant plusieurs partenaires sexuels, a été entreprise au début de mai par les départements de santé communautaire de la région socio-sanitaire de la région 6A, avec la collaboration du programme régional des MTS de Montréal et de Sociétal.

## L'imagerie en médecine

55<sup>e</sup> congrès de l'AMLFC, à Montréal

- Programme scientifique, les 14 et 15 septembre 1983
- Exposition, du 14 au 17 septembre 1983

## Les médecins ontariens s'adressent au public

L'Association médicale de l'Ontario a entrepris une campagne publicitaire télévisée afin de prévenir le public sur la détérioration de la qualité des soins (augmentation des coûts; allongement des listes d'attente; diminution de la possibilité, pour le malade, de consulter le médecin de son choix) qui pourrait survenir si l'État persiste à vouloir intervenir davantage dans l'exercice de la profession médicale.

En arguant que cette publicité portait ou pouvait porter à controverse, la Société Radio-Canada a refusé de la faire passer sur ses ondes. Cette interdiction ne s'applique cependant pas aux postes affiliés de la société d'État qui, à l'instar de Global et de CTV, ont retransmis le message publicitaire.

## Vous avez un problème?

Réseau-Med est là pour vous aider. Réseau-Med c'est un service.

- confidentiel
- de consultations préférentielles
- pour et par des médecins
- partout au Québec

Conçu pour répondre aux problèmes psychologiques, de toxicomanie ou d'alcoolisme. Réseau-Med ne vise pas à faire du dépistage de cas en relation avec la certification.

**RÉSEAU-MED**  
Tél.: (514) 866-2053  
du lundi au vendredi  
de 9h à 5h

## Symposium international sur Le schizophrène et sa famille

La Fondation pour la recherche sur les maladies mentales, en collaboration avec le Centre de recherche psychiatrique de l'hôpital Louis-H. Lafontaine, annonce la tenue d'un symposium international sur "Le schizophrène et sa famille", les 22 et 23 septembre 1983 au Palais des Congrès de Montréal.

Ce symposium, qui regroupera des conférenciers de renommée internationale, constitue un événement unique au Québec car il sera ouvert, pendant un après-midi, aux parents des schizophrènes.

Des renseignements supplémentaires sont disponibles en s'adressant à Mme Francine Labelle-Jobin (poste 830) ou à M. Gérald Desrosiers (postes 210 ou 219) au (514) 253-8200.

## Tarifs préférentiels d'association sur présentation de votre carte de membre

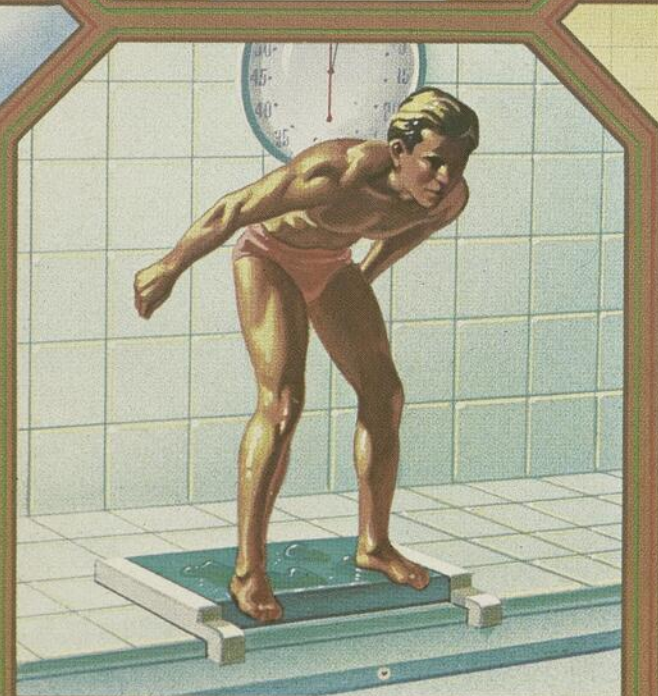
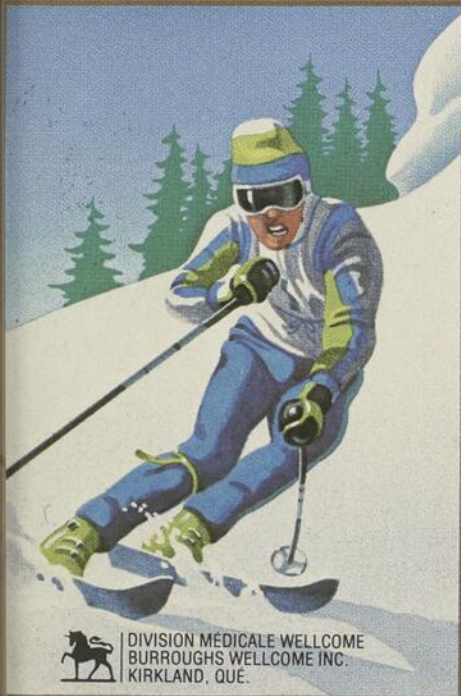
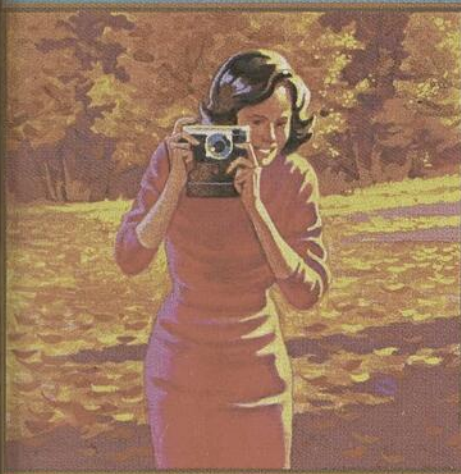
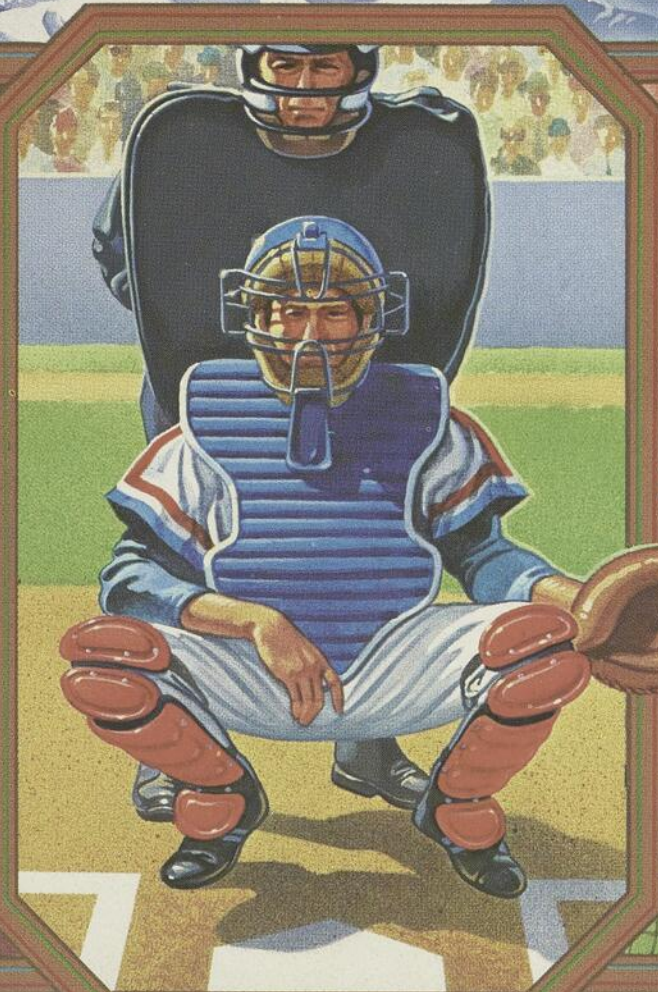
Montréal et banlieue			Occ. simple	Occ. double	Date d'expiration
Hôtel du Parc	3625, ave. du Parc	(514) 288-6666	66 \$	66 \$	31 déc. '83
La Régence Hyatt	777, rue Université	(514) 879-1370	75 \$	75 \$	31 déc. '83
Le Ritz Carlton	1228, rue Sherbrooke ouest	(514) 842-4212	85 \$	85 \$	31 déc. '83
Holiday Inn (centre-ville)	420, rue Sherbrooke ouest	(514) 842-6111	55 \$	62 \$	31 déc. '83
Holiday Inn (Pl. Dupuis)	1415, rue St-Hubert	(514) 842-4881	55 \$	62 \$	31 déc. '83
Le Méridien	4, Complexe Desjardins	(514) 285-1450	80 \$	80 \$	31 déc. '83
Hôtel Mont-Royal	1455, rue Peel	(514) 842-7777	45 \$	45 \$	31 déc. '83
Québec					
Loew's Le Concorde (Pl. Montcalm)	1225, Place Montcalm	(418) 647-2222	71 \$	85 \$	13 oct. '83
			65 \$	65 \$	31 déc. '83
Hilton International	3, Place Québec	(418) 647-2411	69 \$	84 \$	31 déc. '83
Château Frontenac	1, rue des Carrières	(418) 692-3861	58 \$	58 \$	31 mai '83
			68 \$	68 \$	31 oct. '83
			63 \$	63 \$	31 déc. '83
Château Bonne Entente	3400, chemin Ste-Foy	1-800-463-4390	Pav. 36 \$	Pav. 36 \$	30 juin '83
			Hôt. 48 \$	Hôt. 48 \$	
			Pav. 38 \$	Pav. 38 \$	31 déc. '83
			Hôt. 50 \$	Hôt. 50 \$	
Auberge des Gouverneurs (Sainte-Foy)	3030, boul Laurier	1-800-463-2820	68 \$	80 \$	31 oct. '83
Auberge des Gouverneurs (Place Haute-Ville)	690, boul. St-Cyrille est	1-800-463-2820	69 \$	83 \$	31 oct. '83
Auberge des Gouverneurs (Mont Sainte-Anne)	500, boul. Beau-pré	(418) 827-5211	48 \$	60 \$	19 déc. '83
Hull					
Hôtel Plaza de la Chaudière	2, rue Montcalm	(819) 778-3880	66 \$	66 \$	31 déc. '83
Toronto					
Loew's Westbury	475, rue Yonge	(416) 924-0611	62 \$	72 \$	31 déc. '83
Hôtel Plaza II	90, rue Bloor est	(416) 961-8000	75 \$	75 \$	31 déc. '83


Pour respirer librement en tout temps

**SUDAFED\***


(Chlorhydrate de pseudoéphédrine)

**décongestion  
sans somnolence**



 DIVISION MÉDICALE WELLCOME  
BURROUGHS WELLCOME INC.  
KIRKLAND, QUE.

PAAB \*Nom déposé  
CCPP W-1016



**L'amélioration  
des résultats  
dans le traitement  
de l'hypertension  
moyenne à sévère peut  
être une simple  
question d'adjuvant.**

**Lorsque vous n'obtenez pas la baisse tensionnelle attendue avec un bêta-bloquant, adjoignez-lui un vasodilatateur.**

- APRESOLINE agit en association avec tout agent de blocage bêta-adrénergique.
- APRESOLINE exerce une action relaxante directe sur le muscle artériolaire lisse. On peut donc prévoir qu'elle neutralisera la vasoconstriction consécutive au traitement aux bêta-bloquants.<sup>1</sup>
- Les bêta-bloquants abaissent le débit cardiaque et mettent le cœur à l'abri de la stimulation sympathique réflexe parfois causée par l'hydralazine.<sup>1</sup>
- La synergie de ces agents agit à des doses plus faibles de chacun d'eux, ce qui réduit les effets secondaires indésirables comme la bradycardie et la tachycardie.

**Apresoline en association avec un diurétique peut être le traitement antihypertensif approprié chez le patient âgé.**

- Chez certains hypertendus, en particulier les patients

âgés, les bêta-bloquants ne sont pas toujours appropriés étant donné qu'ils peuvent causer une broncho-constriction, de la bradycardie ou une insuffisance cardiaque congestive.

- Dans ces cas, APRESOLINE utilisée conjointement avec un diurétique peut vous faire obtenir la maîtrise tensionnelle que vous recherchez.

# Apresoline®

**En l'intégrant dans le traitement antihypertensif, vous pouvez en améliorer les résultats.**

**C I B A**  
Mississauga, Ontario L5N 2W5

PAAB  
CCPP

C-3018

Renseignements thérapeutiques page 439