

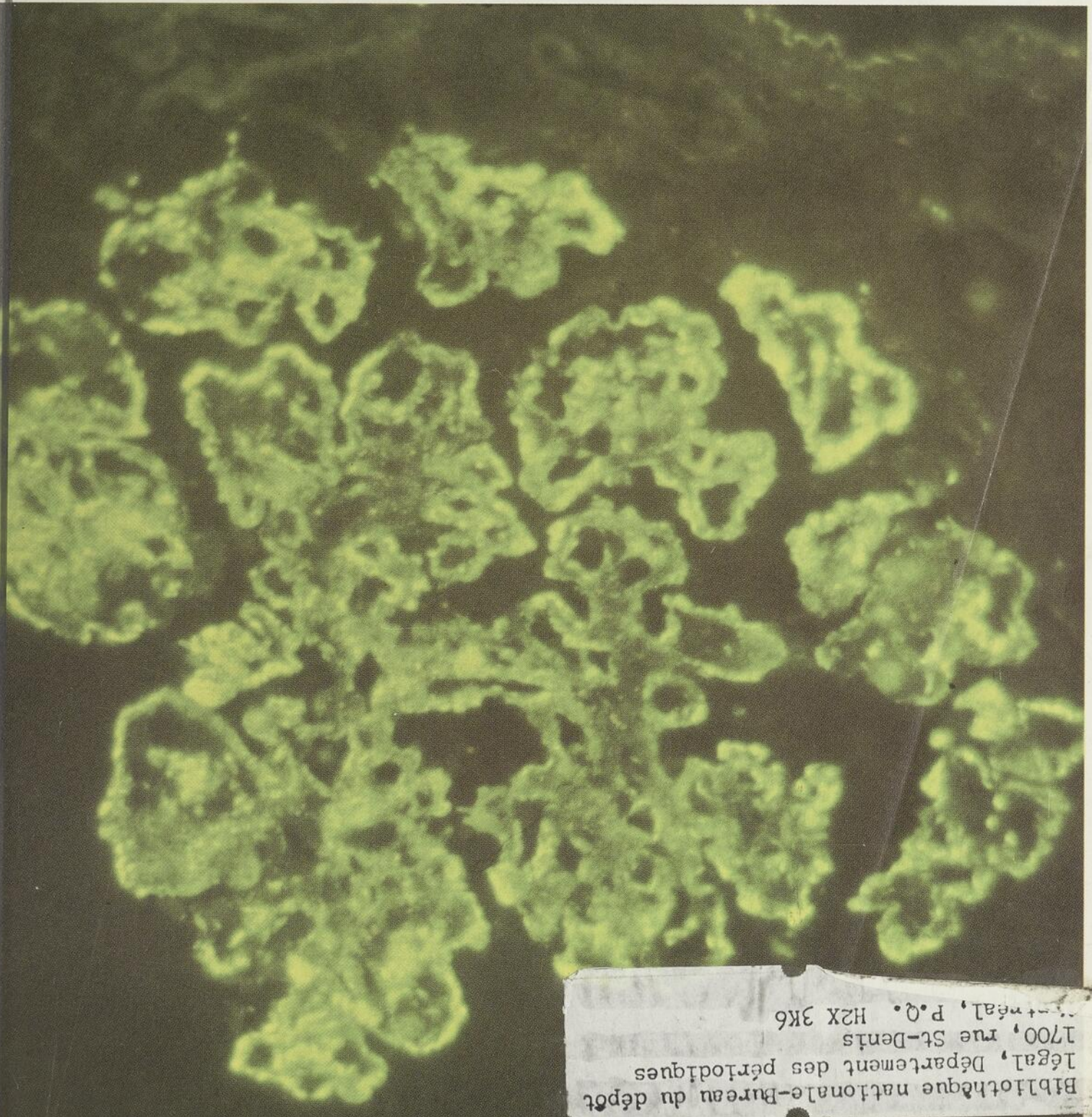
VOLUME 107  
NOMÉRO 5  
MONTREAL  
MAY 1978

PER  
U-18

TS

# L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978



Bibliothèque nationale-Bureau du dépôt  
Légal, Département des périodiques  
1700, rue St-Denis  
Montreal, P.Q. H2X 3K6

Immunofluorescence rénale

**LA POUSSÉE ARTHRIQUE  
PEUT ÊTRE  
MAÎTRISÉE AVEC**

**Motrin**  
(ibuprofène)

**EN AUGMENTANT LA POSOLOGIE  
JUSQU'À UN MAXIMUM  
DE DEUX COMPRIMÉS DE 300 MG,  
QUATRE FOIS PAR JOUR**

### **EFFICACITÉ**

Parce que l'ibuprofène semble produire un effet thérapeutique dès le début du traitement, si une posologie quotidienne de 1200 mg ne procure pas un soulagement rapide, l'auteur recommande qu'on administre au patient une dose quotidienne de 1800 à 2000 mg (ou même à 2400 mg) pendant quelques jours. Une posologie élevée est également recommandée dans les cas d'affections très douloureuses, et aux malades déjà en traitement souffrant d'attaques aiguës d'arthrite chronique.<sup>1</sup>

### **SÉCURITÉ**

“Malgré la posologie plus élevée administrée au cours de cette étude de quatre semaines, on n'a observé aucune différence significative d'effets défavorables chez les patients recevant 2400 mg au lieu de 1200 mg par jour, ni dans les résultats de laboratoire.”<sup>2</sup>

1. Levernieux, J. (1974). Sem. Hop. Paris (Ther.), 50:497.  
2. Godfrey, R.G. & De La Cruz, S. (1975). Arthritis & Rheumatism, 18:135.

Voir page 510

777 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN  
CF 9223.2

**Upjohn**

MEMBRE  
**ACIM**

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

**MAINTENANT  
MOTRIN  
400 mg**

# L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

## ACTUALITÉS

- NOUVELLES DE DERNIÈRE HEURE ..... 443  
*Édouard Desjardins*

## REVUE GÉNÉRALE

- LA PATHOPHYSIOLOGIE ET LE TRAITEMENT DES  
OEDÈMES ..... 446  
*Otto Kuchel*
- LA CARACTÉRISATION IMMUNO-HISTO-CHIMIQUE  
DES AFFECTIONS RÉNALES ..... 457  
*Micheline Pelletier*

## RECHERCHE BIOMÉDICALE

- POURQUOI INVESTIR DANS LA RECHERCHE BIO-  
MÉDICALE? ..... 480  
*James C. Hunt*

## ONCOLOGIE

- L'IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS ..... 485  
*Bernard Longpré et M. Pleszczyński*

## GYNÉCOLOGIE

- UNE APPROCHE CLINIQUE DU DIAGNOSTIC DES  
AMÉNORRHÉES SECONDAIRES ..... 492  
*Pierre Blanchet et Jacques Van Campenhout*

## OPINION

- LA STÉRILISATION DES ARRIÉRÉES MENTALES ..... 505  
*Lise Fortier*

- NOUVELLES ..... 436

- NÉCROLOGIE ..... 438

## SUPPLÉMENT HISTORIQUE

- BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC ..... 519  
*Édouard Desjardins*

# Lorsque l'inflammation restreint les mouvements

## DEPO-MEDROL

(acétate de méthylprednisolone)

### restitue au patient sa mobilité



injection dans  
le coude



injection dans  
la gaine tendineuse



injection dans la bourse séreuse

injection dans le genou

L'inflammation causée par l'arthrite, la bursite et la tendinite peut sérieusement limiter les activités de votre patient. Une injection locale de Depo-Medrol procure une forte concentration de corticoïde au siège de l'inflammation, soulage la douleur et favorise le rétablissement de la mobilité. Le soulagement est rapide, et une seule injection a un effet de longue durée, qui persiste souvent jusqu'à cinq semaines.

#### Posologie et mode d'administration

Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite  
Voici une posologie pouvant servir de guide:  
Grosse articulation (genou, cheville, épaule) ..... 20 à 80 mg  
Articulation moyenne (coude, poignet) ..... 10 à 40 mg  
Petite articulation (métacarpo-phalangienne, inter-phalangienne, sterno-claviculaire, acromio-claviculaire) ..... 4 à 10 mg  
Au besoin, le traitement peut être répété à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le soulagement obtenu lors de l'injection initiale.  
Bursite sous-deltaïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses séreuses ..... 4 à 30 mg  
Dans la plupart des cas aigus, il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.  
Tendinite, téno-synovite ..... 4 à 30 mg dans la gaine tendineuse

**Mise en garde:** Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie générale et locale doivent être respectées. Faire les injections intramusculaires profondément dans le muscle fessier. Les injections intrasynoviales doivent être faites avec soin, après localisation anatomique précise. Prendre bien garde d'éviter les principaux nerfs et vaisseaux. Pour éviter une administration intravasculaire accidentelle, ne pas négliger d'aspirer avant d'injecter. Ne pas ad-

ministrer superficiellement ou par voie sous-cutanée les doses indiquées par voie intramusculaire.

Ne pas utiliser le Depo-Medrol avec lidocaïne par voie intraveineuse ou intra-rachidienne, ni chez les sujets pouvant être allergiques à un anesthésique local. Les injections dans les articulations, les bourses séreuses et les gaines tendineuses sont contre-indiquées en présence d'infection aiguë.

#### Effets secondaires:

Des atrophies cutanées et sous-cutanées ont été associées à l'injection de corticoïdes.

#### Monographie envoyée sur demande.

**Présentation:** Sous forme d'acétate de méthylprednisolone à 20 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml; à 40 mg/ml, en fioles de 1, 2 et 5 ml; à 80 mg/ml, en fioles de 1 et 5 ml.

un produit  
de la recherche  
**Upjohn**  
sur les stéroïdes

MEMBRE

ACIM

776 MARQUE DÉPOSÉE MEDROL  
MARQUE DE COMMERCE DEPO-MEDROL CF 9220.1  
LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA  
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

---

# L'UNION MÉDICALE DU CANADA

5064, avenue du Parc, Montréal H2V 4G2 — Tél.: 273-3065

---

**CURRENT EVENTS**

LATEST NEWS ..... 443  
*Edouard Desjardins*

**SPECIAL ARTICLES**

PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF RENAL  
 EDEMAS ..... 446  
*Otto Kuchel*

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF  
 RENAL DISEASES ..... 457  
*Micheline Pelletier*

**BIOMEDICAL RESEARCH**

WHY INVESTING IN BIOMEDICAL RESEARCH? ..... 480  
*James C. Hunt*

**ONCOLOGY**

IMMUNOTHERAPY OF CANCER ..... 485  
*Bernard Longpré and M. Pleszczynski*

**GYNAECOLOGY**

A CLINICAL APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF  
 SECONDARY AMENORRHEA ..... 492  
*Pierre Blanchet and Jacques Van Campenhout*

**OPINION**

STERILIZATION OF MENTALLY DEFICIENT FEMALES 505  
*Lise Fortier*

MEDICAL NEWS ..... 436

OBITUARIES ..... 438

**MEDICAL HISTORY**

BIOGRAPHIES OF QUEBEC DOCTORS ..... 519  
*Edouard Desjardins*

# NOUVELLES

## HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR ANDRÉ VILLENEUVE

Le docteur André Villeneuve, professeur titulaire au département de psychiatrie, Faculté de Médecine, Université Laval, a récemment été nommé "Fellow" de l'American College of Physicians et de l'American College of Clinical Pharmacology. Le docteur Villeneuve est aussi membre de l'Unité de Recherches Cliniques du Centre Hospitalier Robert Giffard et directeur de recherches, au département de psychiatrie, Hôpital de L'Enfant-Jésus.

## CONFÉRENCES DONNÉES PAR LE DOCTEUR JACQUES GENEST EN OCÉANIE ET EN ASIE

Le docteur Jacques Genest, directeur scientifique de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, a été invité à prononcer la conférence plénière au 6ème Congrès d'endocrinologie d'Océanie et d'Asie qui a eu lieu à Singapour du 22 au 27 janvier, sous la présidence du professeur Lim Pin. Invité par le comité d'organisation, le docteur Jacques Genest traita des relations entre l'hypertension et les glandes surrénales et y exposa un nouveau concept du mécanisme de la haute pression artérielle. À quelques jours d'intervalle, le docteur Jacques Genest donna deux conférences à Manille, étant invité à la réunion annuelle de la Société de cardiologie des Philippines.

(Communiqué)

## COURS AVANCÉ DE CYTOPATHOLOGIE À L'HÔPITAL DU SAINT-SACREMENT EN MAI 1978

L'Association des Pathologistes du Québec organise un cours avancé de cytopathologie qui aura lieu à l'Hôpital du Saint-Sacrement de Québec du 25 au 28 mai 1978. Les professeurs pour ce cours seront les docteurs Léopold G. Koss (New York), Claude Gompel (Bruxelles), Jacques Chenard (Québec) et Alexandre Meisels (Québec). Ce cours comprendra des exposés théoriques illustrés de diapositives et des travaux pratiques au microscope. Il sera donné entièrement en français.

Pour inscription, s'adresser au docteur Alexandre Meisels, Hôpital du Saint-Sacrement, 1050, chemin Ste-Foy, Québec, G1S 4L8, Canada.

(Communiqué)

## LE DOCTEUR JACQUES ROULEAU, LAURÉAT DU PRIX DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DE CARDIOLOGIE

Une importante subvention privée d'une entreprise de génie civil a été accordée à l'Institut de Cardiologie de Québec.

Ce don servira à équiper le laboratoire en micro-circulation où travaille le docteur Jacques Rouleau. Ce dernier a fait ses études médicales à Laval et il s'est spécialisé en recherche à Baltimore.

L'attribution du prix a été faite sous la présidence du directeur de l'Institut, le docteur André Moisan et du responsable à la recherche de l'Institut, le docteur Gilles Dagenais.

(Au Fil des Événements, 6-1-78)

## NOMINATIONS À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Le Conseil de l'Université vient de nommer Monsieur Georges Desrosiers directeur du Département de médecine sociale et préventive pour un deuxième mandat et Monsieur Jacques Saltiel directeur du Département de radiologie. Monsieur Saltiel succède à Monsieur Roger Maltais. Le Comité exécutif de l'Université a, par ailleurs, nommé Madame Louise Coderre directeur intérimaire de l'École de réadaptation.

Suite à ces nominations, nous croyons opportun de publier la liste des départements de la Faculté et de leur directeur:

Administration de la santé	D <sup>r</sup> Gilbert Blain (intérimaire)
Anatomie	D <sup>r</sup> Guy Sainte-Marie
Anesthésie-réanimation	D <sup>r</sup> Rosario Denis
Biochimie	D <sup>r</sup> Kenneth Savard
Chirurgie	D <sup>r</sup> Jean-P. Fauteux
Hygiène des milieux	D <sup>r</sup> Jules Brodeur
Médecine	D <sup>r</sup> Jean Mathieu
Médecine sociale et préventive	D <sup>r</sup> Georges Desrosiers
Microbiologie et immunologie	D <sup>r</sup> Sorin Sonea
Nutrition	Mlle Estelle Mongeau (intérimaire)
Obstétrique-gynécologie	D <sup>r</sup> Jacques Van-Campenhout
Ophtalmologie	D <sup>r</sup> Michel Mathieu
Pathologie	D <sup>r</sup> Gaétan Jasmin
Pédiatrie	D <sup>r</sup> Luc Chicoine
Pharmacologie	D <sup>r</sup> Gabriel Plaa
Physiologie	D <sup>r</sup> Jean Leduc
Psychiatrie	D <sup>r</sup> Yvon Gauthier
Radiologie	D <sup>r</sup> Jacques Saltiel
École de réadaptation	Mme Louise Coderre (intérimaire)

## NOUVELLES NOMINATIONS

### Professeur titulaire plein temps géographique

PATHOLOGIE D<sup>r</sup> Françoise Robert - Notre-Dame

## CONDITIONS DE PUBLICATION

Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité de ses auteurs et ne doit pas être considéré comme engageant la politique générale de la Corporation de L'Union Médicale du Canada.

Les manuscrits soumis à L'Union Médicale du Canada doivent être envoyés en **deux exemplaires**, dactylographiés sur un seul côté d'un papier, à double espace et avec une large marge. Les articles doivent être inédits et complétés par un **résumé** substantiel rédigé en **français** et en **anglais**. Il est très important de donner au bas de la première page la clé des abréviations.

L'acceptation ou le refus des manuscrits relèvent du Comité de rédaction. Le Comité de rédaction se réserve le privilège d'apporter au texte les corrections de style nécessaires, mais aucun changement important ne sera fait sans le consentement de l'auteur.

Les auteurs recevront les épreuves d'imprimerie de leur texte, auxquelles ils sont priés de faire le minimum de corrections et de les retourner au siège social de L'Union Médicale du Canada le plus rapidement possible.

L'auteur principal doit indiquer sa qualification académique la plus importante qu'il inscrira en sous-titre ou en renvoi de bas de page, avec le nom complet du département hospitalier ou universitaire auquel il appartient. Il doit également fournir sur une feuille détachée le **titre anglais** de son article et son adresse postale.

L'Union Médicale du Canada assume les frais de **deux illustrations** (clichés et tableaux) pour chaque article; tout supplément est aux frais de l'auteur. Chaque illustration doit porter au verso, écrits au crayon de plomb, le nom de l'auteur et les mentions: haut et bas. Les photographies doivent être nettes en noir seulement et imprimées sur papier glacé. Les dessins et graphiques doivent être tracés à l'encre de Chine sur papier blanc et le lettrage devra être fait en caractères assez grands pour être encore lisibles, une fois réduits au format du journal. Les légendes explicatives des illustrations seront dactylographiées sur une feuille indépendante du texte de l'article.

Les **tirés à part** doivent être commandés par l'auteur sur le papillon qui accompagne les épreuves d'imprimerie. Il est important de les commander avant la publication de l'article, sous peine de devoir payer un supplément pour une nouvelle composition typographique.

Tous les changements de texte qui entraînent des frais supplémentaires sont à la charge de l'auteur.

Les **références bibliographiques** doivent être numérotées et être restreintes aux publications les plus importantes. Le Journal se réserve le droit de les limiter à un nombre convenable.

L'Union Médicale du Canada suggère qu'un **index des abréviations** accompagne tout article qui les emploie. La **bibliographie** doit être conforme à la coutume établie: nom de l'auteur, titre, nom du périodique, son volume, les pages (première et dernière), le mois, le jour s'il s'agit d'un hebdomadaire, l'année.

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois.

L'**abonnement** est de trente-cinq dollars par année (quarante dollars pour l'étranger).

**Publicité:** Le texte des annonces doit aller sous presse quinze jours avant la date de publication.

Le barème des annonces est fourni sur demande à 5064, avenue du Parc, Montréal H2V 4G2 — Téléphone: 273-3065.

Tout annonceur qui n'observe pas l'éthique professionnelle est exclu de notre publicité, et nous saurons gré à nos lecteurs d'attirer notre attention sur toute dérogation à cette ligne de conduite.

Tout ce qui regarde la rédaction et l'administration doit être adressé franco aux bureaux de "L'Union Médicale du Canada", 5064, avenue du Parc, Montréal H2V 4G2 — Téléphone: 273-3065.

## Professeurs agrégés plein temps géographique

MÉDECINE	D <sup>r</sup> Jean Lemire - Notre-Dame
CHIRURGIE	D <sup>r</sup> Denis Bernard - St-Luc
PSYCHIATRIE	D <sup>r</sup> Manuel Serrano Maisonneuve-Rosemont
	D <sup>r</sup> Georges Kekhwa Louis-H. Lafontaine
	D <sup>r</sup> Roch Gagnon - Notre-Dame

## Professeur agrégé de clinique

MÉDECINE	D <sup>r</sup> Claude Blondin - St-Luc
----------	--

## Professeur agrégé

MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE	D <sup>r</sup> Slobadan Ducic
--------------------------------	-------------------------------

## Agrégé de recherche

HYGIÈNE DES MILIEUX	D <sup>r</sup> Antoine Simard
---------------------	-------------------------------

## Professeurs adjoints plein temps géographique

MÉDECINE	D <sup>r</sup> Abdelmajid M'Seffar
PATHOLOGIE	Maisonneuve-Rosemont
	D <sup>r</sup> Pierre Brochu - Ste-Justine

## Professeurs adjoints de clinique

CHIRURGIE	D <sup>r</sup> Marcel-A. Dion - Ste-Justine
MÉDECINE	D <sup>r</sup> Guy Sylvestre - Sacré-Coeur
	D <sup>r</sup> Yves Choquet - Sacré-Coeur
MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE	D <sup>r</sup> Reynald Pineault
OPHTALMOLOGIE	Cité de la santé de Laval
	D <sup>r</sup> Jean Duperré - Notre-Dame
	D <sup>r</sup> Pierre Bourgon - Ste-Justine
PSYCHIATRIE	D <sup>r</sup> Jules B. Desrochers Louis-H. Lafontaine
	D <sup>r</sup> Julio Alarcia Maisonneuve-Rosemont
RADIOLOGIE	D <sup>r</sup> Slevin Danais - Notre-Dame
	D <sup>r</sup> Gilles Hudon Institut de cardiologie de Montréal
CHIRURGIE	D <sup>r</sup> Robert Chénier - Sacré-Coeur
	D <sup>r</sup> Louise Duranceau - St-Luc
	D <sup>r</sup> Stephen Morgan - St-Luc
	D <sup>r</sup> Gilles R. Tremblay - Hôtel-Dieu de Montréal
PSYCHIATRIE	D <sup>r</sup> Gaston B. Gravel Louis-H. Lafontaine
RADIOLOGIE	D <sup>r</sup> François Lamoureux Notre-Dame/St-Luc
CHIRURGIE	D <sup>r</sup> Antoine Azar - St-Luc
	D <sup>r</sup> Pierre Beaumont - Sacré-Coeur
	D <sup>r</sup> Claude Martimbeau - Sacré-Coeur
	D <sup>r</sup> Jean Leblanc - Sacré-Coeur
PSYCHIATRIE	D <sup>r</sup> Claude Patoine - Sacré-Coeur

## NOMINATION

À la recommandation du Conseil de la Faculté et de l'Exécutif du Conseil des médecins et dentistes, le Conseil d'administration de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont a nommé le docteur Michel Lacombe chef du département de médecine de ce centre hospitalier, pour un second mandat de quatre ans.

(Communiqué Informé, no 5, 1978)

(suite à la page 508)

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

# NÉCROLOGIE

## LE DOCTEUR CHARLES OUIMET

Le docteur Charles G. Ouimet est décédé subitement à l'Hôtel-Dieu de Montréal, le 12 décembre 1977, à l'âge de 60 ans. Né à Sainte-Scholastique, il étudia au Collège de Sainte-Thérèse et à l'Université de Montréal où il obtint son doctorat en 1945 et son certificat de spécialiste en gynécologie du Collège des Médecins et Chirurgiens en 1951. Il fit le stage régulier de résidence à l'Hôtel-Dieu de Montréal, puis un séjour post-universitaire à l'étranger.

De retour au pays, il fut nommé assistant du professeur Pierre Meunier, chef du premier service de gynécologie de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Le docteur Charles Ouimet était professeur agrégé de clinique en gynécologie à l'Université de Montréal. Il collabora à l'Union Médicale du Canada.

Le docteur Charles Ouimet était le père du docteur Claude Ouimet, de Boisbriand et le beau-frère des docteurs Roland Dussault et Gaston Dupuis de Montréal à qui l'Union Médicale du Canada offre l'expression de ses profondes condoléances qu'elle les prie de transmettre à toute la famille du défunt.

ÉDOUARD DESJARDINS

## LE DOCTEUR JEAN-YVES RIVARD

Le docteur Jean-Yves Rivard, ph.D. Michigan, professeur titulaire à l'Université de Montréal, est décédé le 7 novembre 1977, à l'âge de 44 ans.

Le docteur Jean-Yves Rivard était directeur et professeur titulaire du département d'administration de la Santé depuis le 28 février 1977.

# sinemet\*

(association de lévodopa et de carbidopa)

**INDICATIONS:** Traitement du syndrome parkinsonien à l'exception du parkinsonisme d'origine médicamenteuse.

**CONTRE-INDICATIONS:** Quand l'administration d'une amine sympathomimétique est contre-indiquée. Avec les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase: il faut interrompre l'administration de ces derniers deux semaines avant d'entreprendre un traitement au moyen de SINEMET\*; en présence de maladies non compensées de nature cardio-vasculaire, endocrinienne, hématologique, hépatique, pulmonaire ou rénale, de glaucome à angle fermé et chez ceux qui présentent des lésions cutanées douteuses non diagnostiquées ou des antécédents de mélanome.

**MISE EN GARDE:** Quand SINEMET\* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET\* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.

SINEMET\* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.

Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt. Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.

Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.

Il y a possibilité d'hémorragie dans la partie supérieure du tube digestif chez les malades qui ont des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux.

L'innocuité de SINEMET\* pour les jeunes de moins de 18 ans n'est pas encore établie.

**Grossesse et lactation:** L'administration de SINEMET\* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

**PRÉCAUTIONS: Précautions générales:** On recommande de procéder à des évaluations périodiques de la fonction hépatique, hémato-poïétique, cardio-vasculaire et rénale pendant un traitement prolongé. User de prudence chez les patients qui ont déjà souffert de convulsions. **Activité physique:** Les malades dont l'état de santé s'améliore pendant un traitement avec SINEMET\* devraient augmenter leur activité physique avec prudence et de façon graduelle en tenant compte des autres problèmes d'ordre médical. **Glaucome:** En présence de glaucome à angle ouvert, administrer SINEMET\* avec beaucoup de précautions et à condition que la pression intraoculaire soit bien stabilisée et qu'une surveillance médicale soit exercée pendant le traitement.

**Pendant un traitement antihypertensif:** Comme de l'hypotension orthostatique symptomatique a été rapportée à l'occasion, les malades recevant des antihypertenseurs en même temps que SINEMET\* doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin que l'on puisse relever tout changement du rythme cardiaque ou de la tension artérielle. Il peut être nécessaire de modifier la posologie des antihypertenseurs au cours du traitement avec SINEMET\*. **Avec des médicaments psychoactifs:** Si l'administration simultanée de produits psychoactifs est jugée nécessaire, administrer ces derniers avec beaucoup de prudence et surveiller attentivement les malades afin de déceler chez eux toute réaction défavorable inhabituelle. **Avec une anesthésie:** Interrompre SINEMET\* la nuit précédant l'intervention chirurgicale et reprendre le traitement dès que le malade peut recevoir ses médicaments par voie buccale.

**REACTIONS DÉFAVORABLES: Les plus courantes: Mouvements involontaires anormaux:** ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive.

**Reactions graves:** Oscillations de la capacité fonctionnelle: variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques: idéation paranoïde, épisodes de psychose dépressive avec ou sans tendance au suicide et démence.

Administrée régulièrement à des malades souffrant de dépression bipolaire, la lévodopa peut provoquer de l'hypomanie. Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter: Troubles psychiatriques:** augmentation de la libido et grave comportement antisocial euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire agitation et anxiété. **Troubles neurologiques:** Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblement accru des mains, épisodes d'akinésie, akinésie paradoxale, augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse engourdissement, bruxisme, priapisme. **Troubles gastro-intestinaux:** constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, pyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodéal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. **Troubles cardio-vasculaires:** arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. **Troubles hématologiques:** anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. **Troubles dermatologiques:** sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable sueurs foncées. **Troubles de l'appareil locomoteur:** lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. **Troubles respiratoires:** sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. **Troubles génito-urinaires:** fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. **Troubles des sens:** vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement de syndrome de Horner latent. **Troubles divers:** bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.

Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ce anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET\*: élévation du taux d'urée sanguine, des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la coloration. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET\* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

**RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:** Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats, un traitement au moyen de SINEMET\* doit être adapté à chaque cas particulier et son administration doit constamment répondre aux besoins du malade et être appropriée à son degré de tolérance. Du fait qu'il s'agit d'une association médicamenteuse, l'indice thérapeutique de SINEMET\* est plus étroit que celui de la lévodopa seule. En effet, la puissance du produit par milligramme est plus élevée. C'est pourquoi les ajustements de doses doivent se faire petit à petit et les limites posologiques recommandées ne doivent pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité provoquée par une trop forte dose de lévodopa; on réduira la posologie en conséquence. Le traitement doit donc viser à procurer au malade un maximum de soulagement et à éviter la survenue de dyskinésie.

**Amorce du traitement chez les malades n'ayant pas déjà reçu de la lévodopa**  
Au début, administrer 1/2 comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de 1/2 comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.

**Amorce du traitement chez les malades ayant déjà reçu de la lévodopa**  
Interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement au moyen de SINEMET\* puis, administrer 20 p.c. environ de la posologie quotidienne préalable de lévodopa en 4 à 6 prises.

**POUR OBTENIR DES RENSEIGNEMENTS DÉTAILLÉS, NOTAMMENT SUR LA POSOLOGIE ET LE MODE D'EMPLOI, SE REPORTER À LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT OFFERTE SUR DEMANDE.**

**PRÉSENTATION**  
Ca 8804—Le comprimé SINEMET\* 250 est bleu tacheté, ovale, biconvexe, sécable et porte l'inscription MSD 654. Il renferme 25 mg de carbidopa et 250 mg de lévodopa. Flacons de 100 et de 500.

\* Marque déposée

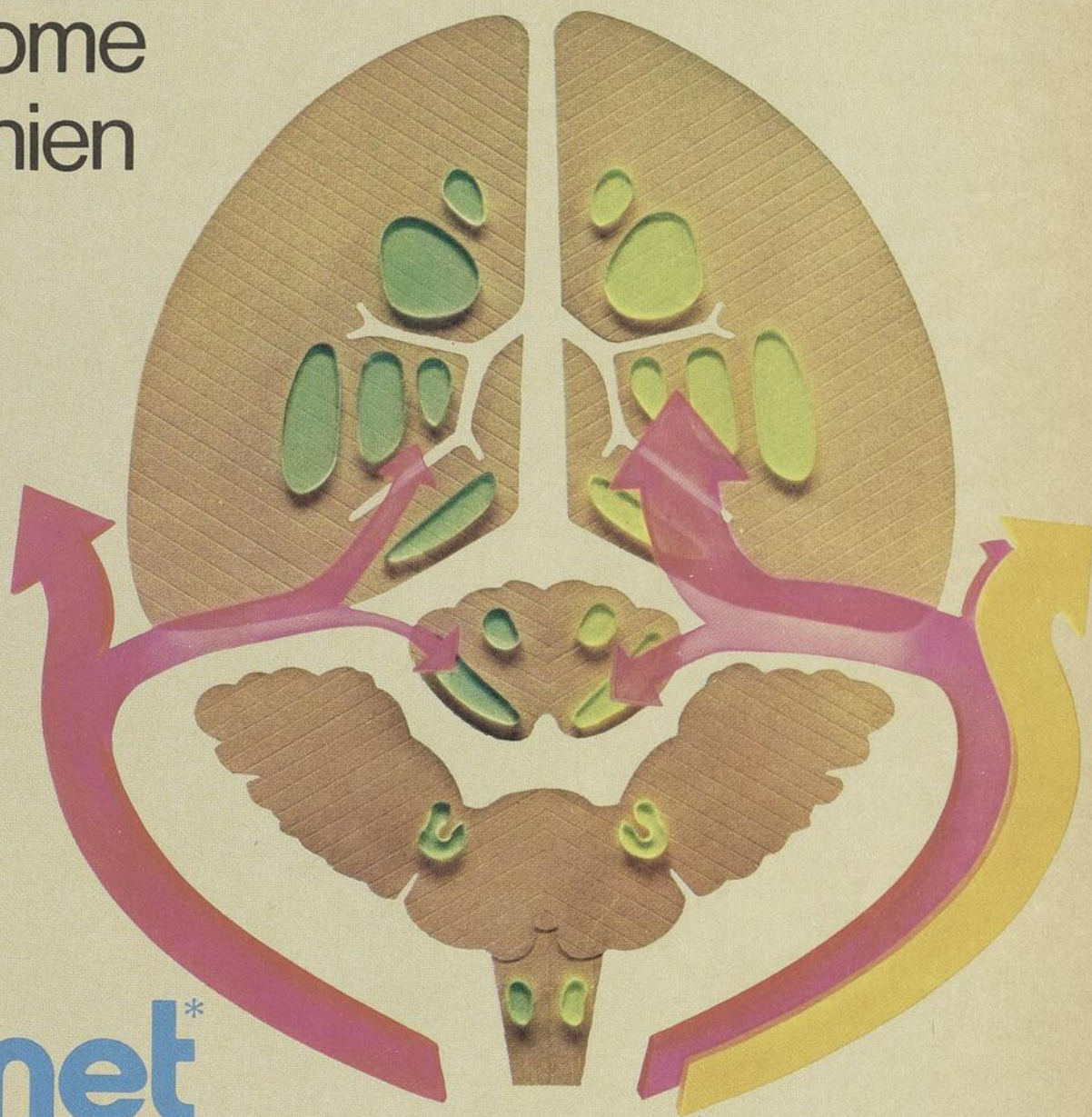
**MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE**  
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

SNM-7-487a-JA-F

# SINEMET\*

(association de lévodopa et de carbidopa)

## Présentent un "classique" dans le traitement du syndrome parkinsonien



# SINEMET\*

en augmentant efficacement les concentrations de dopamine  
dans le cerveau,

- permet la maîtrise des symptômes les plus importants, notamment la rigidité et la lenteur des mouvements,
- permet au malade de mener une vie plus normale.

Les effets secondaires courants qui peuvent se présenter pendant l'administration de SINEMET\*, soit les mouvements involontaires anormaux et, de façon moins fréquente, les changements d'humeur, peuvent habituellement être atténués par une réduction de la posologie.

\*marque déposée

VOLUME 107  
NUMÉRO 5

MONTRÉAL  
MAI 1978

5064 AVENUE DU PARC  
MONTRÉAL H2V 4G2  
Tél.: 273-3065

# L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

## RÉDACTION: COLLABORATEURS

André Archambault<sup>9</sup>  
Pierre Audet-Lapointe<sup>9</sup>  
Martial Bourassa<sup>9</sup>  
Monique Camerlain<sup>15</sup>  
Jacques Cantin<sup>9</sup>  
Jean Chagnon<sup>9</sup>  
Claude Chartrand<sup>9</sup>  
Louis Dallaire<sup>9</sup>  
Pierre Dalozé<sup>9</sup>  
André Davignon<sup>9</sup>  
Jacques DesMarchais<sup>9</sup>  
Ghislain Devroede<sup>15</sup>  
Robert Duguay<sup>9</sup>  
Alain Farley<sup>9</sup>  
Pierre Franchebois<sup>9</sup>

Jacques Gagnon<sup>9</sup>  
Roger Gareau<sup>9</sup>  
Yvon Gauthier<sup>9</sup>  
Claude Goulet<sup>9</sup>  
Pierre Grondin<sup>9</sup>  
Jean-Gil Joly<sup>9</sup>  
Yves Lamontagne<sup>9</sup>  
François Lamoureux<sup>9</sup>  
Gilles Lamoureux<sup>9</sup>  
Louis-E. Laplante<sup>9</sup>  
François Laramée<sup>9</sup>  
Pierre Lavoie<sup>9</sup>  
René Lebeau<sup>9</sup>  
Bernard Leduc<sup>9</sup>  
Guy Lemieux<sup>9</sup>

Robert Lesage<sup>9</sup>  
Jacques Letarte<sup>9</sup>  
André Lussier<sup>15</sup>  
Ronald Matte<sup>9</sup>  
Gérard Mignault<sup>9</sup>  
Claude L. Morin<sup>9</sup>  
Richard Morisset<sup>9</sup>  
Daniel Myhal<sup>15</sup>  
Réginald Nadeau<sup>9</sup>  
Roger Poisson<sup>9</sup>  
Harry M. Pretty<sup>9</sup>  
Paul Stanley<sup>9</sup>  
Gérard Tremblay<sup>9</sup>  
Pierre Turgeon<sup>9</sup>

RÉDACTEUR EN CHEF:  
Edouard Desjardins<sup>9</sup>

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:  
Roma Amyot<sup>9</sup>

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF ET  
SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:  
Marcel Cadotte<sup>9</sup>

## MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot<sup>11</sup>  
Roma Amyot<sup>9</sup>  
Jean-L. Beaudoin<sup>12</sup>  
Pierre Bois<sup>9</sup>  
Paul Bourgeois<sup>9</sup>  
Georges Brouet<sup>11</sup>  
Paul-Louis Chigot<sup>11</sup>  
Jean-François Cier<sup>7</sup>

Roger R. Dufresne<sup>15</sup>  
Henri-F. Ellenberger<sup>9</sup>  
Rosario Fontaine<sup>9</sup>  
Claude Fortier<sup>12</sup>  
Armand Frappier<sup>9</sup>  
Adélar Groulx<sup>9</sup>  
Albert Jutras<sup>1</sup>

Richard Lessard<sup>12</sup>  
Paul Letondal<sup>4</sup>  
Yves Morin<sup>12</sup>  
Gabriel Nadeau<sup>16</sup>  
Gilles Pigeon<sup>15</sup>  
Hans Selye<sup>9</sup>  
Pierre Smith<sup>9</sup>  
Francis Tayeau<sup>2</sup>

## MEMBRES DE LA CORPORATION

Paul-René Archambault<sup>9</sup>  
André Arsenault<sup>9</sup>  
André Barbeau<sup>9</sup>  
Maurice Bélanger<sup>3</sup>  
Jean-Marc Bordeleau<sup>17</sup>  
Jean-Réal Brunette<sup>15</sup>  
Marcel Cadotte<sup>9</sup>  
Serge Carrière<sup>9</sup>  
Roland Charbonneau<sup>9</sup>  
Michel Chrétien<sup>9</sup>  
Gilles Dagenais<sup>12</sup>  
Paul David<sup>9</sup>  
Edouard Desjardins<sup>9</sup>  
Paul Duchastel<sup>14</sup>  
Camille Dufault<sup>9</sup>  
Origène Dufresne<sup>9</sup>  
Charles Dumas<sup>9</sup>

Paul Dumas<sup>9</sup>  
Michel Dupuis<sup>9</sup>  
Jean Dupuy<sup>10</sup>  
Maurice Falardeau<sup>9</sup>  
Lise Frappier-Davignon<sup>9</sup>  
Omer Gagnon<sup>12</sup>  
Pierre Gaumont<sup>13</sup>  
Jacques Genest<sup>9</sup>  
Ghislaine Gilbert<sup>9</sup>  
Roger Guérette<sup>8</sup>  
Jules Hardy<sup>9</sup>  
Murat Kaludi<sup>9</sup>  
Otto Kuchel<sup>9</sup>  
Claude Laberge<sup>12</sup>  
Lucette Lafleur<sup>9</sup>  
René Lamontagne<sup>12</sup>  
Léo-Paul Landry<sup>9</sup>

Simon Lauzé<sup>9</sup>  
Richard Leclaire<sup>9</sup>  
Jean-Louis Léger<sup>9</sup>  
Charles Lépine<sup>9</sup>  
Jacques Lorrain<sup>9</sup>  
Paul-André Meilleur<sup>5</sup>  
André Moisan<sup>12</sup>  
Gilbert Pinard<sup>15</sup>  
Marcel Rheault<sup>9</sup>  
Gilles Richer<sup>9</sup>  
Rosario Robillard<sup>9</sup>  
Claude-C. Roy<sup>9</sup>  
Paul Roy<sup>9</sup>  
Léon Tétreault<sup>9</sup>  
Florent Thibert<sup>9</sup>  
Jacques Trudel<sup>9</sup>  
Jacques Van Campenhout<sup>9</sup>  
André Viallet<sup>9</sup>

Clé — lieu de résidence: 1 — Amos; 2 — Bordeaux; 3 — Chicoutimi; 4 — Deux-Montagnes; 5 — Hull; 6 — Joliette; 7 — Lyon; 8 — Moncton; 9 — Montréal; 10 — Ottawa; 11 — Paris; 12 — Québec; 13 — Ste-Anne de Beaupré; 14 — St-Bruno; 15 — Sherbrooke; 16 — Holden; 17 — Sorel.

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT:  
Michel Dupuis  
VICE-PRÉSIDENT:  
Florent Thibert  
SECRÉTAIRE:  
Marcel Cadotte  
TRÉSORIER:  
Richard Leclaire

CONSEILLERS:  
Michel Chrétien  
Léo-Paul Landry  
Jean-Louis Léger  
Paul-André Meilleur  
Edouard Desjardins (*invité*)  
SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE:  
Gabrielle Faucher

## PUBLICITÉ

**Jacques Lauzon et Associés Ltée**  
50, Place Crémazie, suite 324,  
Montréal, Québec H2P 2S9  
Tél.: (514) 382-8630

membre du



**ORBENINE**

**S'IMPOSE  
D'EMBLÉE**

Il n'y a pas de substitut  
pour la qualité

**Ayerst**

# ORBÉNINE

## S'IMPOSE D'EMBLÉE

Bactéricide—et non simplement bactériostatique

Atteint des taux sanguins bactéricides élevés en 30 à 60 minutes

Douée d'une absorption prévisible et uniforme par voie orale—résiste aux sucs gastriques

Efficace contre les pneumocoques, les streptocoques bêta-hémolytiques et les staphylocoques les plus couramment rencontrés

Efficace contre les infections staphylococciques, y compris les infections résistant à la pénicilline

Absence quasi-totale de toxicité reliée à l'importance des doses recommandées

### ORBÉNINE\* (cloxacilline) DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

**INDICATIONS:** Les infections à Gram positif les plus courantes, notamment les infections mixtes et d'étiologie connue; les streptococcies bêta-hémolytiques et pneumococcies. Toutes les infections staphylococciques micro-organismes tant sensibles que dits "résistants". Dans les infections graves à staphylocoques (les septicémies, ostéomyélites, les endocardites, les pneumonies et staphylococcies des diabétiques) ou lorsque ce micro-organisme est l'agent étiologique probable et qu'on doit commencer le traitement avant que les résultats de l'antibiogramme ne soient connus, on administre d'abord ORBÉNINE injectable. On peut administrer concurremment ORBÉNINE orale ou passer à celle-ci lorsque la phase aiguë est révolue. **CONTRE-INDICATION:** Allergie à la pénicilline. **MISE EN GARDE:** Les connaissances actuelles indiquent qu'ORBÉNINE n'est pas toxique pour le foie, le rein ou la moelle épinière; cependant, l'expérience clinique est limitée à ce sujet, il est préférable de procéder à des prises de sang et à l'examen des fonctions hépatique et rénale au cours de thérapie prolongée. Lorsque la pénicilline atteint des concentrations excessives dans le liquide céphalorachidien, il est possible que surviennent les symptômes neurotoxiques tels que des spasmes myocloniques, de l'hyperréflexie et même une perte de conscience. A moins que l'administration de ce médicament ne soit interrompue ou que la posologie ne soit réduite, le syndrome peut s'aggraver jusqu'à l'état de coma et la mort. La pénicilline ne traverse pas normalement la barrière hémato-encéphalique en quantité appréciable, mais lorsqu'on administre des doses massives (atteignant plusieurs mégaunités par jour) en présence d'inflammation des meninges, de lésion de la fonction rénale ou au cours de dérivation à l'aide du cœur-poumon artificiel, ou encore chez les vieillards, il est possible que surviennent les réactions toxiques décrites plus haut. Bien qu'on n'ait jamais rapporté de complications de cet ordre avec ORBÉNINE, il faut en tenir compte de la possibilité qu'elles se produisent. **RÉACTIONS INDÉSIRABLES:** Ce sont celles de la pénicilline G et par conséquent, à l'occasion, il est possible que surviennent les épiphénomènes suivants: érythème, nausées, selles molles, moniliase, éosinophilie, oedème aigu angio-neurotique, urticaire, Quincke et plus rarement, l'anaphylaxie. **POSOLOGIE ORALE:** **ADULTES:** dans les infections bénignes ou de gravité moyenne: 250 à 500 mg aux 6 heures. A prendre de préférence une heure avant les repas. Maintenir la thérapie au moins 5 jours. Dans les infections graves, les prises peuvent être doublées. **ENFANTS:** de poids inférieur à 5 kg (11 livres): 250 mg par jour; de poids supérieur à 5 kg (11 livres) mais inférieur à 40 kg (88 livres): 50 mg/kg par jour. La dose quotidienne totale doit être divisée en quatre prises égales administrées aux 6 heures. **POSOLOGIE PARENTÉRALE:** Consulter le dépliant de posologie. **PRÉSENTATION:** ORBÉNINE, gélules (noir et orange) à 250 mg et à 500 mg. ORBÉNINE liquide: 125 mg de cloxacilline à la c. à thé (5 ml) après reconstitution. ORBÉNINE injectable: 250 mg, 500 mg ou 2000 mg de cloxacilline par flacon. Renseignements supplémentaires et bibliographie fournis sur demande.

Faites parvenir le bon de commande suivant aux Laboratoires Ayerst, C.P. 6115, Succursale A, Montréal, Canada et vous recevrez à titre gracieux, une reproduction de l'illustration (BISON) prête à encadrer.

REPRODUCTIONS  
PRÊTES  
À  
ENCADRER

NOM \_\_\_\_\_

ADRESSE \_\_\_\_\_

LETTRES MOULÉES

NOM DE LA REVUE \_\_\_\_\_

PAAB  
CCPP

Il n'y a pas de substitut  
pour la qualité

Ayerst

Laboratoires Ayerst, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada. Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.

MEMBRE  
ACIM

5265-3F

# PROPOS D'ACTUALITÉ

## NOUVELLES DE DERNIÈRE HEURE

Au lieu de l'éditorial courant, une ancienne rubrique a été désignée aujourd'hui pour souligner les événements marquants du mois d'avril qui alimenteront les thèmes d'informations majeures d'intérêt général.

Le professeur Pierre Bois de la Faculté de Médecine a été investi par les autorités de l'Université de Montréal d'un troisième mandat au poste de doyen.

Le Conseil universitaire lui confie de nouveau une tâche lourde de responsabilités et non un accessit honorifique. Il aura pendant les prochaines années à gagner plus que jamais la confiance et la loyauté de ses administrés qui ont su apprécier sa gestion antérieure.

Cette nouvelle prévue mérite les félicitations de nos lecteurs et des amis du professeur Pierre Bois.

\* \* \*

Les faits inéluctables de l'existence humaine apportent des nouvelles pénibles. L'annonce du passage de vie à trépas de collègues doit être transmise sans délai. On vient d'apprendre tout récemment la mort des docteurs Roland Décarie et Antonio Lecours qui, outre d'avoir vécu tous deux une carrière chirurgicale intensive, ont accompli en surplus des tâches de premier plan dans le domaine social professionnel, le premier à l'A.M.L.F.C., à l'Association des Bureaux Médicaux du Québec et à la Corporation des Médecins et Chirurgiens et le second à la direction administrative de l'A.M.L.F.C.

\* \* \*

Le troisième quart du 20e siècle a déjà commencé de marquer des étapes historiques, ne serait-ce qu'au chapitre des anniversaires.

La Faculté de Médecine de Québec, fondée en 1853, un an après l'obtention de la charte pontificale de l'Université Laval, a glorieusement fêté le 125e anniversaire de sa mise au monde.

Le tour de la Faculté de Médecine de Montréal pointe à l'horizon. Corporation autonome depuis 1920, la Faculté de Médecine de Montréal est passée par diverses additions et transformations qui lui ont apporté une existence loin d'être pacifique. Ses sources sont lointaines, car elles remontent en 1843, année de la fondation de l'École de Médecine et de Chirurgie incorporée en 1845.

L'introduction, en 1876, d'une Succursale de l'Université Laval à Québec a accompli les vœux des hautes autorités religieuses qui voulaient que règne une seule université française au Québec. L'arrivée à Montréal de cette succursale a soulevé des polémiques homériques entre deux cités et deux idéologies contraires qui ont duré pendant près de quinze ans. «La première loi de l'histoire, c'est de ne pas mentir, de ne pas craindre de dire la vérité» écrivait Léon XIII en août 1883.

Il est déjà question de fêter, en 1980, le centenaire de l'Hôpital Notre-Dame fondé par les Sulpiciens, les Soeurs Grises et la Faculté de Médecine de la Succursale de Laval à Montréal et ses chefs, les docteurs Emmanuel Persillier-Lachapelle et Jean-Baptiste Rottot.

En prévision de ces manifestations de joie, le comité d'organisation des fêtes est à la recherche d'un jeune historien authentique qui serait, moyennant juste rémunération, désireux de rendre justice à une initiative qui fut bienfaisante et qui s'est terminée par l'érection du monument de la rue Sherbrooke est, la marque de l'ère d'une époque florissante. Le comité prendra en considération les candidatures valables.

\* \* \*

Coïncidence heureuse, il semble que l'histoire canadienne devienne de plus en plus une préoccupation nationale. On vient tout juste de faire connaître la fondation du Centre de recherches historiques Lionel Groulx et la transformation de la bibliothèque de la Revue d'Histoire de l'Amérique Française. Une souscription publique dont l'objectif est d'un million de dollars compte étendre le rayonnement culturel de la revue et organiser sur une base scientifique la compilation d'archives historiques qui risquent d'être ensevelies dans des placards laissés à la merci de la pollution urbaine.

\* \* \*

Une tendance nouvelle en littérature médicale semble faire mouche. Elle se fait jour dans les centres universitaires et au sein des publications scientifiques qu'ils dirigent. La formule, qui semble prise à sa juste valeur, entend restreindre la longueur des travaux publiés par la réduction primaire de la quantité de références bibliographiques valables dans une thèse de doctorat ou dans une communication de revue générale. **World Surgery**, la version américaine du Bulletin de la Société Internationale de Chirurgie, a choisi une facture en trois volets. Ce tryptique comprend un article principal de longueur moyenne faisant un état de la question soulevée par le titre et deux dissertations sur le thème choisi, écrites sous l'empire de commentaires appropriés.

\* \* \*

La conclusion qu'il serait bon de retenir des propos qui font le sujet de cet article a été magnifiquement pensée et écrite par Paul Valéry dans **Rhumbs** à la page 112; nous reproduisons pour le bénéfice de nos lecteurs ce qui nous paraît comme une vérité première. La pensée de Valéry fait choc en peu de mots. Pour lui

«Écrire pour le lecteur «intelligent», pour celui à qui ni l'emphase, ni le ton n'en imposent. Pour celui qui va: ou vivre votre idée, ou la détruire ou la rejeter. Pour celui à qui vous donnez le pouvoir suprême sur elle; et qui possède le droit de **sauter**, de **passer**, ne pas poursuivre; et celui de penser le contraire et celui de ne pas **croire**, de ne pas épouser votre intention».

En somme l'écrit doit laisser à chaque lecteur, épris de sincérité, le privilège de faire appel à son libre arbitre.

En conclusion, deux remarques qui pourraient aider l'apprenti-écrivain. Savoir écrire un texte médical est le fruit d'un métier qui s'apprend sans trop de douleur et qui se maîtrise sans peine.

La Bruyère a écrit que «c'est un métier que de faire un livre comme de faire une pendule».

Édouard Desjardins

L'économie serait-elle le luxe de l'avenir?

L'ALTERNATIVE CONTEMPORAINE:

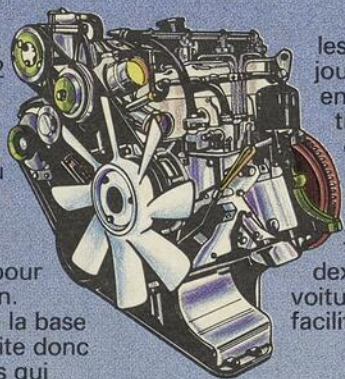
# La Peugeot 504 diesel.



L'économie réalisée par le moteur diesel Peugeot XD 2 est à elle seule un argument des plus convaincants.

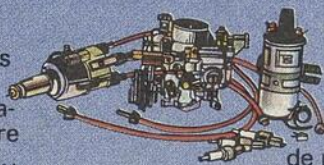
Ajoutez à cela la résistance légendaire et la simplicité du mécanisme diesel et vous comprendrez pourquoi le moteur diesel est devenu l'alternative par excellence pour l'automobiliste contemporain.

Son fonctionnement est à la base moins polluant, ce qui lui évite donc les appendices anti-polluants qui influencent la consommation des moteurs à essence. Créé au XIXe siècle, ce moteur de l'avenir a été fabriqué depuis par Peugeot à un million d'exemplaires. Il est vrai que



les millionnaires jouissent d'une enviable réputation en matière d'économie...

La maniabilité d'une 504 D permet à son conducteur de vraiment faire valoir toute sa dextérité. Voilà enfin une voiture qui a su allier la facilité du stationnement à



une conduite ferme.

Le confort d'une 504 D permet une conduite calme et reposante. La tenue de route d'une 504 D est pure, merveille. Aussi, la classe de sa finition reflète bien ce souci constant de perfection qui inspire toute la conception d'une 504 D.

La fiabilité d'une 504 D demeure un de ses atouts majeurs. Une voiture jouissant d'une telle réputation ne peut se permettre le luxe d'une défaillance. De plus, la Peugeot 504 D, comme toute Peugeot, bénéficie d'une garantie d'un an, kilométrage illimité.

La Peugeot 504 diesel, l'essence même de l'économie.



# PEUGEOT

Une renommée digne de votre réputation.

P.S. Ce n'est qu'au volant que vous pouvez en juger. Sur visite, votre concessionnaire Peugeot se fera un plaisir de vous la faire essayer. Vous pouvez aussi commander au Canada n'importe quelle Peugeot pour livraison outre-mer (161 pays).

## PATHOPHYSIOLOGIE ET LE TRAITEMENT DES OEDÈMES

Otto KUCHEL,<sup>1</sup> m.d., Sc.D., FRCP(C)

L'oedème, défini comme une séquestration des liquides dans l'espace interstitiel, survient si l'équilibre des mouvements des liquides transcapillaires maintenu par les forces décrites par Starling (Fig. 1) est débalancé. Il en résulte alors une accumulation des liquides tissulaires. Les trois conditions qui débalancent le plus souvent l'équilibre de Starling sont: A) la diminution de la pression oncotique plasmatique (hypoalbuminémie dans la cirrhose hépatique et le syndrome néphrotique), B) une augmentation de la tension veineuse (défaillance cardiaque) et C) une augmentation de la perméabilité capillaire (oedème angioneurotique). Même si cette dernière condition est plutôt la cause d'un oedème localisé, les deux premières commencent souvent aussi par un oedème localisé et dépendant des forces de gravité ou de localisation, elles deviennent progressivement des oedèmes systémiques. Cette généralisation des oedèmes, accompagnée d'une accumulation des liquides dans les cavités séreuses est effectuée par l'intermédiaire d'une diminution du volume vasculaire, particulièrement de sa composante artérielle (volume effectif); celle-ci déclenche une multiplicité de réponses hémodynamiques et hormonales (telles que l'hyperaldostérisme et l'hypersecretion d'ADH secondaires)<sup>1</sup>. Ils ont pour conséquence un bilan sodique et hydrique positif avec une expansion de l'espace extracellulaire et une accumulation active des oedèmes. Récemment on attribue un rôle dominant dans l'évolution des oedèmes plutôt au chlorure qu'au sodium<sup>2</sup>. Quelle qu'en soit la cause primitive, c'est la rétention rénale de sodium et de chlorure (et de l'eau) qui est responsable des oedèmes généralisés. Le dérèglement homéostatique de base dans les oedèmes consiste dans le fait qu'une rétention progressive de sodium et de chlorure s'installe en même temps qu'une expansion importante de l'espace extra-cellulaire. En présence d'une homéostasie normale, cette condition

devrait entraîner une natriurèse et une diurèse. Parmi tous les facteurs possibles, le rein tient une place exceptionnelle; il joue un rôle primordial dans l'élimination de l'eau retenue ainsi que des minéraux, et aussi, grâce à son hémodynamique sensible et à sa capacité de libération de la rénine de l'appareil juxtaglomérulaire, il peut informer le système neuro-endocrinien d'une diminution de la perfusion rénale et mettre en marche des mécanismes compensatoires adéquats. Le rein devient donc non seulement un des

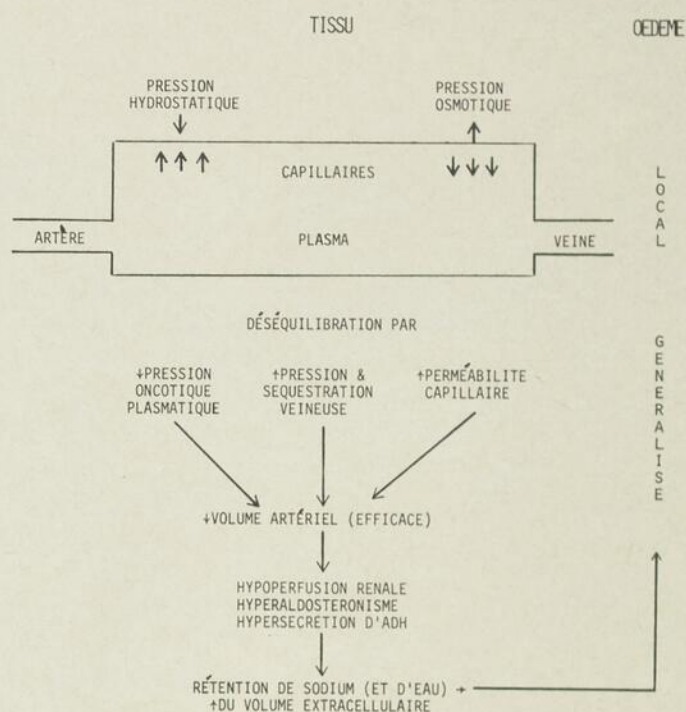


Fig. 1 — Effets des forces de Starling sur le transport tissulaire des liquides. Au niveau des tissus la pression hydrostatique est basse alors que la pression osmotique est élevée. Ces gradients de pression produisent au niveau des capillaires (artérioles) une filtration vers les tissus et au niveau des veinules un retour des liquides vers la circulation. Cet équilibre est débalancé par les changements de la pression oncotique du plasma, par l'augmentation de la tension veineuse ou de la perméabilité capillaire. Par conséquent, les liquides s'accumulent dans les tissus (oedème local) et le volume plasmatique artériel diminue. Les mécanismes d'ajustement homéostatique résultent en une rétention de sodium excessive et un oedème généralisé.

<sup>1</sup> Institut de Recherches Cliniques, Service de Néphrologie, Hôpital Hôtel-Dieu, Université de Montréal.

Cette étude a été rendue possible grâce à une bourse du Conseil Médical de Recherche du Canada accordée à un groupe multidisciplinaire (Drs Jacques Genest, Roger Boucher, Wojciech Nowaczynski et Otto Kuchel).

TABLEAU I  
RÉGULATION DU VOLUME  
(en interdépendance avec l'osmorégulation)

<p><b>CONTRÔLE AFFÉRENT</b> VOLUME RÉCEPTEURS: a) CARDIAQUES b) ARTÉRIELS c) RÉNAUX</p> <p>RÉCEPTEURS OSMOTIQUES ET SODIQUES: a) INTRACÉRÉBRAUX b) HÉPATIQUES ?</p> <p>SOIF ET APPÉTIT POUR SEL</p>	<p><b>CONTRÔLE EFFÉRENT</b> - FILTRATION GLOMÉRULAIRE - ALDOSTÉRONE ET HORMONE ANTIDIURÉTIQUE - FACTEURS HÉMODYNAMIQUES ET PHYSIQUES - SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE - FACTEURS NATRIURÉTIQUES - FACTEURS RÉNAUX INTRINSÈQUES (HÉTÉROGÉNÉITÉ DES NÉPHRONS)</p>
---	--

points de départ du système de régulation du volume extracellulaire mais aussi l'organe cible majeur de l'action des facteurs (physiques, nerveux et hormonaux) qui sont responsables de la régulation de l'excrétion du sodium (Tableau I). Le rein est impliqué dans une multitude de mécanismes connus concernant la régulation du volume mais il y a encore beaucoup de lacunes dans la compréhension de l'intégration de ces mécanismes autant dans les conditions physiologiques que pathologiques.

FORMES CLINIQUES DES OEDÈMES GÉNÉRALISÉS  
ET LEUR PHYSIOPATHOLOGIE

Le tableau II résume les conditions cliniques

associées à la formation d'oedème généralisé. En dehors des causes bien connues d'oedème systémique, on y trouve des causes moins habituelles telles que les oedèmes que nous rencontrons chez les sujets en bonne santé soit après la prise de contraceptifs ou l'entrée dans un pays tropical<sup>4</sup>. Les mécanismes de déclenchement des oedèmes diffèrent pour chaque type d'oedème et ils sont illustrés dans les Tableaux suivants: Tableau III, les maladies cardiaques<sup>5</sup>; Tableau IV, maladies hépatiques<sup>6</sup>; Tableau V, maladies rénales<sup>7</sup>; Tableau VI, grossesse normale et toxémique<sup>8</sup>; Tableau VII, oedème idiopathique<sup>9</sup>. Le dénominateur commun de toutes ces conditions est l'incapacité rénale d'excréter le sodium d'une façon appropriée.

TABLEAU II  
LES CONDITIONS CLINIQUES ACCOMPAGNÉES D'OEDÈMES

- 1) Maladies cardiovasculaires primaires et secondaires à d'autres maladies (pulmonaires, thyroïdiennes, Bériberi, etc.).
- (2) Maladies rénales:
  - a) syndrome néphrotique
  - b) glomérulopathie aiguë
  - c) insuffisance rénale aiguë et chronique
- (3) Maladies hépatiques:
  - a) cirrhose chronique
  - b) obstruction du flot veineux hépatique
- (4) Obstruction des grandes veines thoraciques
  - a) veine cave inférieure (portion thoracique)
  - b) veine cave supérieure
- (5) Grossesse: normale ou toxémique
- (6) Maladies endocriniennes:
  - a) hypothyroïdisme
  - b) excès des minéralocorticoïdes
- (7) Divers:
  - a) oedème idiopathique chez la femme
  - b) oedème angioneurotique
  - c) déplétion chronique de potassium
  - d) oedème nutritionnel ou de "jeûne"
  - e) oedème à l'entrée dans un environnement tropical
- (8) Causes iatrogéniques:
  - a) médicamenteuses:
    - i. oestrogènes, contraceptifs oraux
    - ii. après des vasodilatateurs (diazoxide, hydralazine, sympatholytiques) ou antipsychotiques (lithium)
  - b) traitement intempestif par des infusions intraveineuses salines

Les mécanismes rénaux de la régulation de l'excrétion du sodium sont résumés dans la figure 2. Des investigations récentes indiquent que les sites 2, 3 et 4 (voir légende fig. 2) sont les endroits les plus importants où il y a une hyper-réabsorption du sodium dans les maladies associées avec des oedèmes<sup>12</sup>. Une rétention extrarénale excessive de sodium au niveau des glandes salivaires et sudoripares à la suite d'un hyperaldostérisme<sup>13</sup>, est aussi intéressante mais moins importante du point de vue quantitatif que la rétention rénale. En outre on ne peut pas sous-estimer l'importance des autres facteurs qui contribuent au déséquilibre entre l'ingestion de sel et la capacité rénale d'excréter le sodium. Ces facteurs sont la diminution de la filtration glomérulaire, la transsudation capillaire, la consommation compulsive de sel<sup>14</sup>, etc. Pour cette raison, le traitement des causes sous-jacentes aux oedèmes et des mesures générales font partie intégrante de la thérapie des oedèmes, même si les salurétiques en restent la base souvent indispensable.

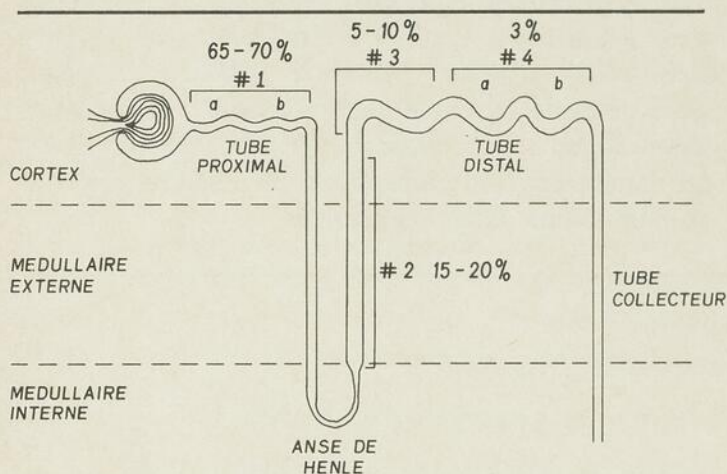


Fig. 2 — On peut considérer 4 endroits où a lieu la réabsorption tubulaire du sodium. Site #1 - le tube proximal au niveau duquel environ 65-70% du sodium filtré est réabsorbé par un processus actif (avec un mouvement de l'eau isotonique), accompagné soit (a) de  $\text{Cl}^-$ , soit (b) de l'anion  $\text{HCO}_3^-$ . Site #2 - la branche ascendante de l'anse de Henle qui comporte de 15 à 20% du sodium réabsorbé. Ce segment du néphron est imperméable à l'eau et représente donc un site majeur pour la formation d'eau libre. Sites #3 et #4 - le tube distal. Le site #3 se trouve dans la partie initiale du tube distal et est responsable de 5 à 10% de la réabsorption du sodium. La perméabilité à l'eau de ce segment dépend de la présence de l'hormone antidiurétique, ce qui en fait le site principal de la régulation de l'osmolarité urinaire. Le site #4 constitue la partie terminale du tube distal (et probablement aussi le tube collecteur). Ici, le sodium est réabsorbé en échange d' $\text{H}^+$  et de  $\text{K}^+$  sécrétés dans le tube distal. La réabsorption du sodium à ce niveau ne dépasse pas 3% du total; elle comporte une composante dépendante de l'aldostérone (4a) et indépendante des minéralocorticoïdes (4b) (12). Récemment, on souligne l'importance de la réabsorption tubulaire de chlorure dans le contrôle du volume extracellulaire (2) même si l'action des facteurs de régulation est d'abord au niveau du sodium.

Une revue de la structure chimique des diurétiques (Fig. 3) montre que les dérivés de la sulfonamide ont une substitution en commun, c'est un groupe  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , pendant que la localisation de celui-ci contribue à une prédominance de l'activité inhibitrice de l'anhydrase carbonique (tel que pour l'acétazolamide<sup>15</sup>). Un produit récent dans ce groupe de diurétiques est la métolazone (Zaroxolyne) dont l'avantage réside dans le fait qu'il diminue moins la filtration glomérulaire<sup>16</sup> en comparaison avec les autres thiazides qui eux deviennent moins efficaces si la filtration glomérulaire diminue au-dessous de 30 ml/min. Le métolazone a aussi une durée d'action de 12 à 24 heures en comparaison avec la durée d'action du chlorthalidone (Hygroton) qui est d'environ 24 heures.

Les diurétiques les plus puissants sont ceux dont l'action se situe au niveau de l'anse de Henle comme le furosémide et l'acide éthacrynique. Cependant la toxicité de ce dernier limite son utilisation. La Bumétanide (bientôt disponible sur le marché) est une acquisition récente importante dans ce groupe de diurétiques<sup>17</sup>; grâce à son efficacité, des doses de 20 à 40 fois plus petites que pour le furosémide peuvent être administrées et il est moins ototoxique.

Les substances antikaliurétiques présentent un intérêt spécial. Même si elles sont des diurétiques

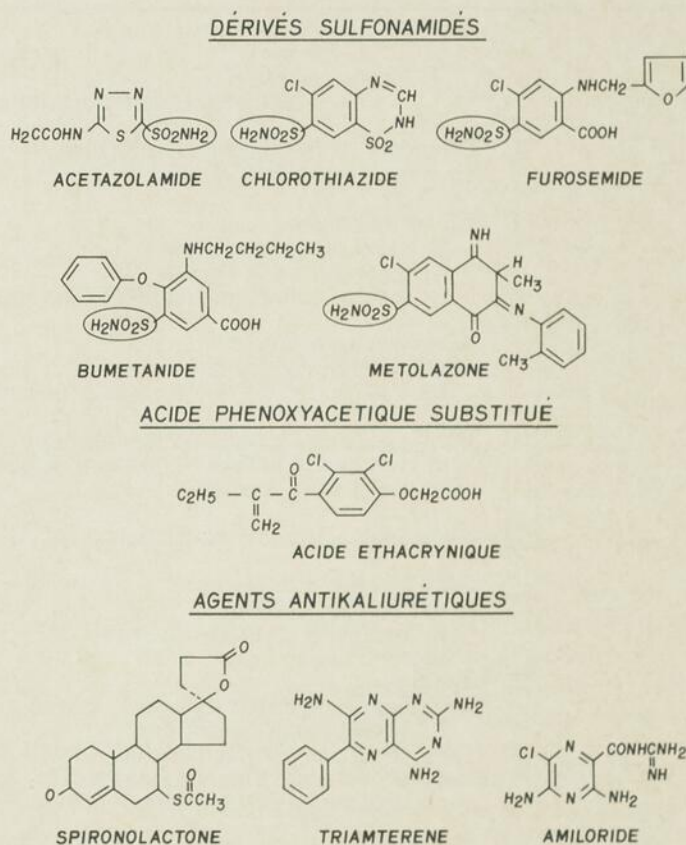


Fig. 3 — Structure chimique des différents salurétiques. La substitution  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  est commune pour les dérivés sulfonamidés.

TABLEAU III

MALADIE CARDIAQUE CONGESTIVE  
(DEFAILLANCE DE LA POMPE CARDIAQUE)

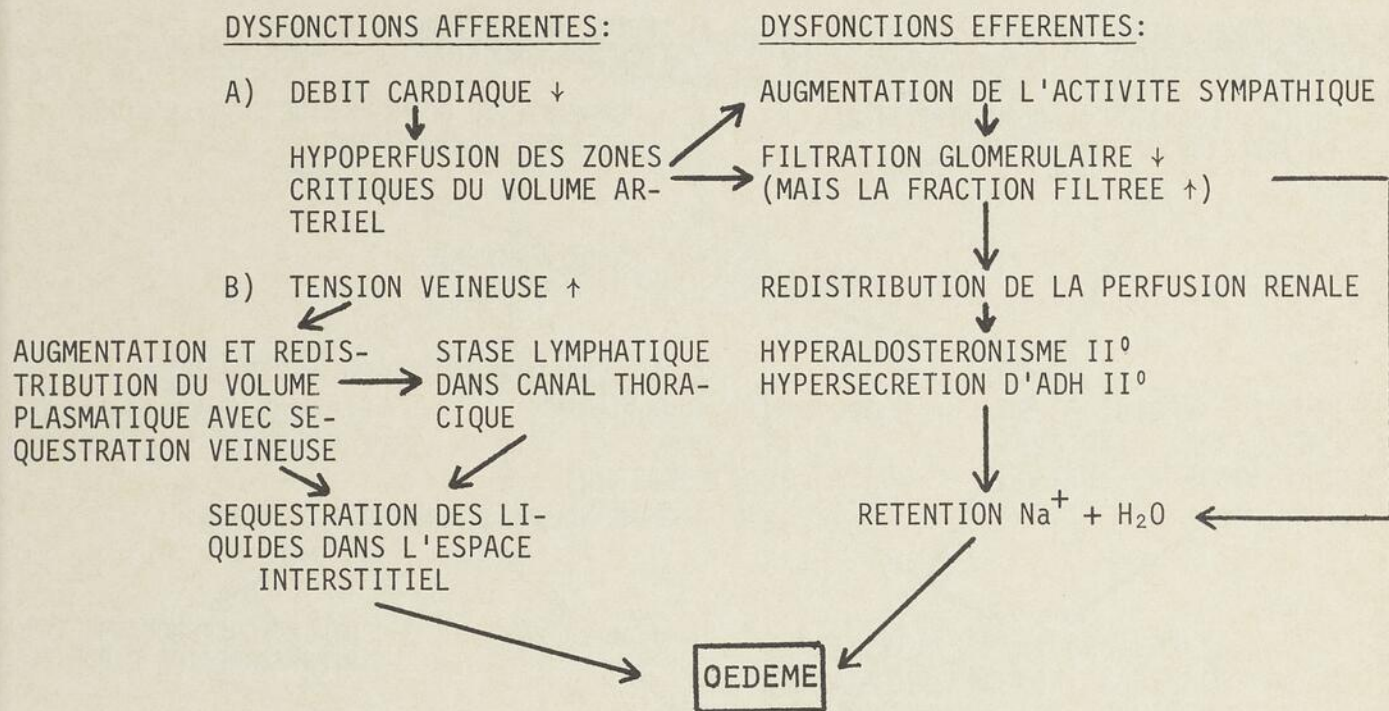


TABLEAU IV

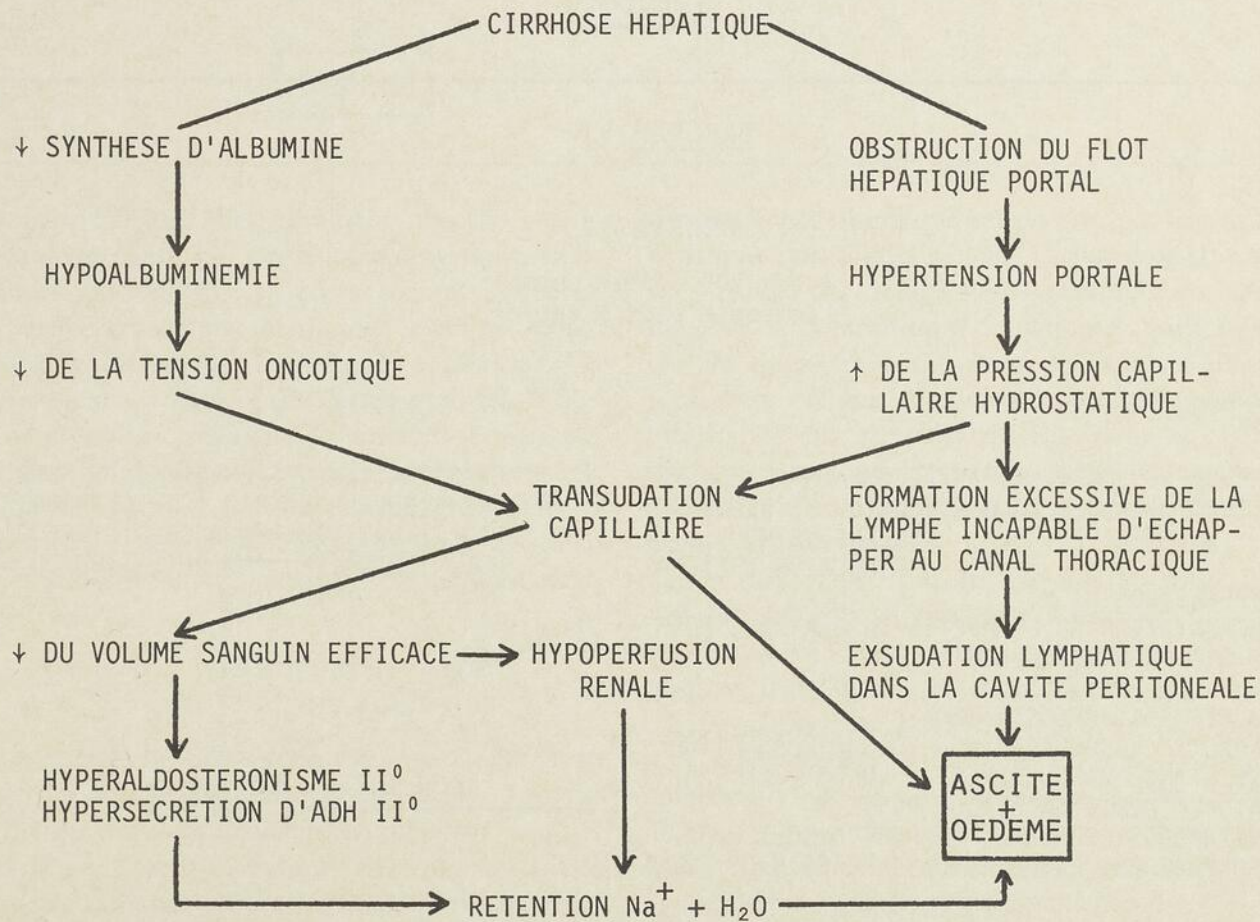


TABLEAU V

MALADIES RENALES

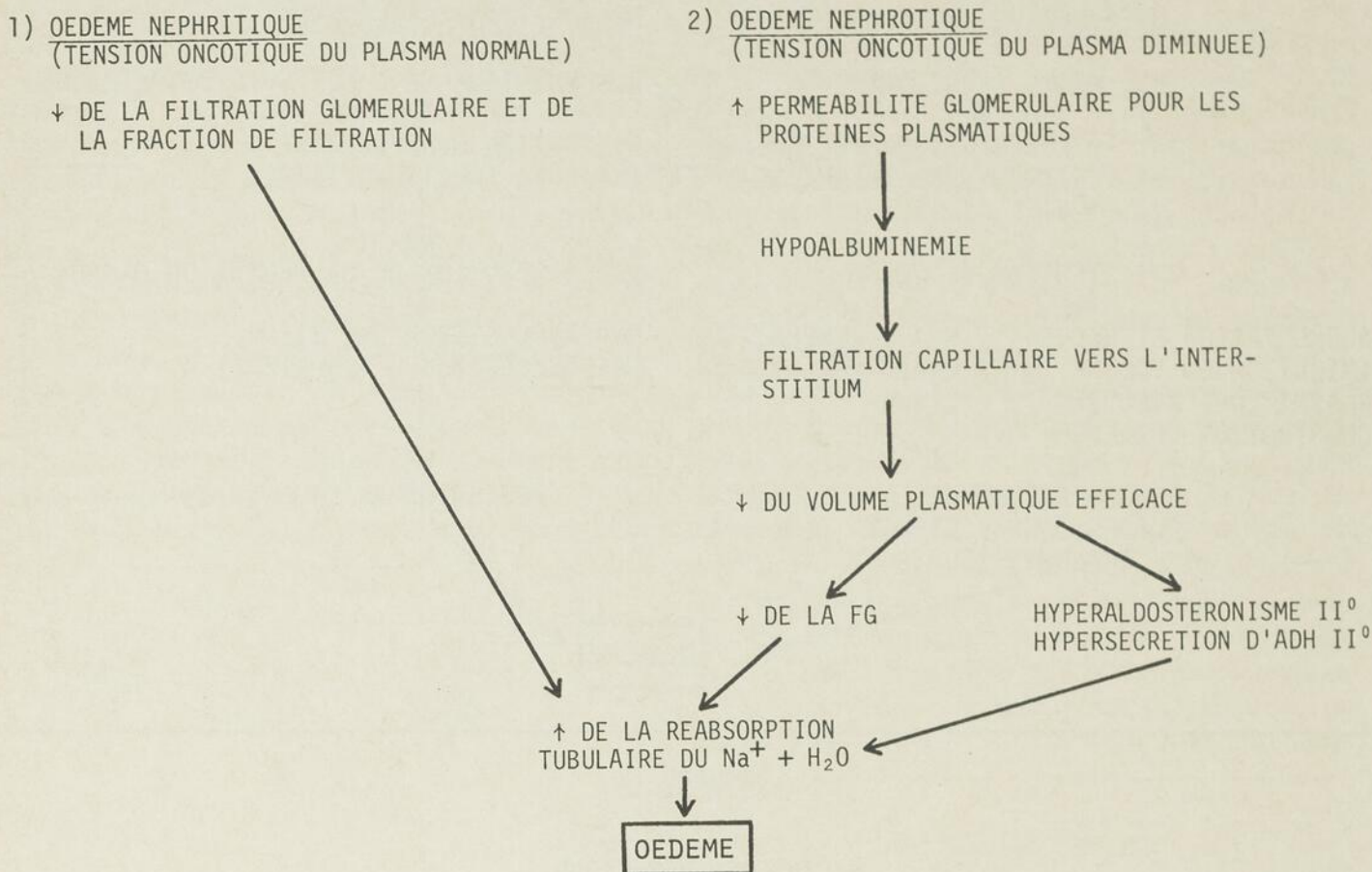


TABLEAU VI

GROSSESSE

(chez 20% oedème normal  
compensé par nycturie)

A) NORMALE

- 1- PHENOMENES OBSTRUCTIFS ACCOMPAGNANT LA GROSSESSE (UTERUS ↑ → - TENSION VEINEUSE ↑ + POOLING VEINEUX ↑ - OBSTRUCTION URETERALE)

HYPERESTROGENISME  
AUGMENTATION DE L'APPETIT EN GENERAL, POUR LE SEL EN PARTICULIER

- 2- AJUSTEMENT HOMEOSTATIQUE  
CAPACITE VASCULAIRE ↑ - VOLUME PLASMATIQUE ↑  
RESISTANCE VASCULAIRE ↓ - VOLUME EFFICACE ↓  
MAIS LE DEBIT CARDIAQUE RESTE ↑  
HYPERALDOSTERONISME, RAPPORT ALDOSTERONE/  
PROGESTERONE EN RELATION AVEC GAIN DE POIDS (10)

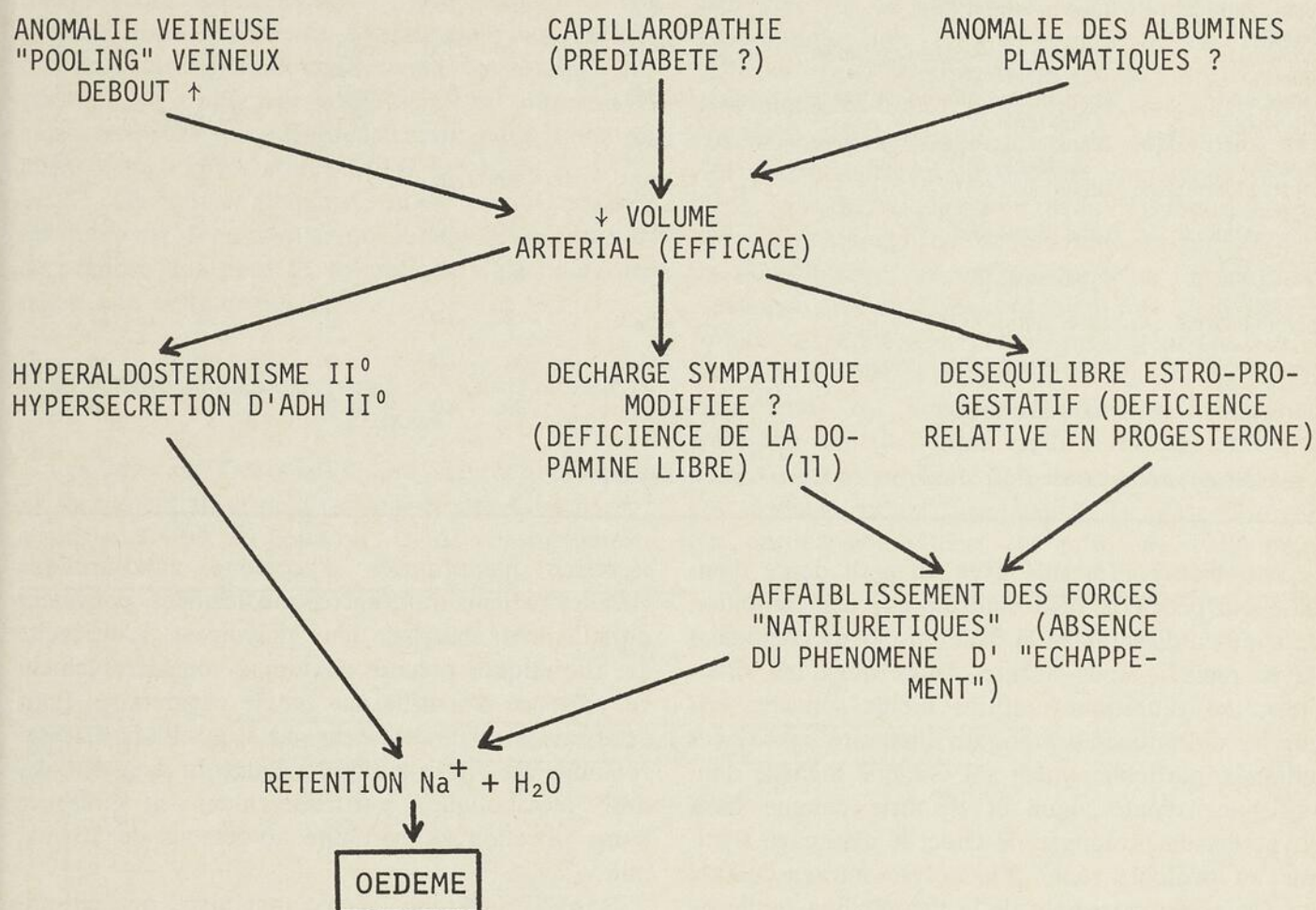
B) TOXEMIE

EXAGGERATION DES CHANGEMENTS SOUS a) +  
UNE GLOMERULOPATHIE (CAPILLAROPATHIE)  
PROLIFERATIVE → DESEQUILIBRE GLOMERULO  
TUBULAIRE → RETENTION DU SO-  
DIUM

OEDEME

TABLEAU VII

OEDEME "IDIOPATHIQUE"



relativement faibles, elles éliminent un effet secondaire majeur causé par les autres diurétiques. Ces substances agissent soit en contrecarrant l'hyperaldostéronisme (spironolactone), soit en n'intervenant pas avec l'aldostérone (triamtérène, amiloride). Un autre nouveau produit, l'amiloride, sera probablement bientôt disponible sur le marché. Toutes ces substances qui inhibent l'échange de  $\text{Na}^+$  pour le  $\text{K}^+$  et le  $\text{H}^+$  peuvent induire une hyperkaliémie et quelques fois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique, une acidose métabolique.

CHOIX DES DIURÉTIQUES ET LEUR UTILITÉ CLINIQUE

La multiplicité des mécanismes des oedèmes et l'action des salurétiques au niveau rénal (Tableau VIII) exigent qu'un choix bien judicieux soit la base d'un traitement diurétique dès que les autres moyens de traitement causal se sont avérés inefficaces. Les bénéfices du traitement doivent être considérés en tenant compte des risques possibles. Le but

du traitement diurétique est de corriger la surcharge hydrique extracellulaire mais ce but doit être atteint sans causer des dérèglements profonds dans le volume et la composition des liquides corporels. Un certain degré de contraction du volume au moins transitoire est une conséquence presque inévitable de l'utilisation des diurétiques. Elle peut être décelée par une chute de la tension artérielle en position debout et d'une tachycardie associée à un rapprochement des valeurs de la tension artérielle systolique et diastolique. Un des moyens les plus simples d'établir un bilan hydrique est de peser le patient régulièrement. Pour éviter un changement de composition des liquides extracellulaires (hyponatrémie en particulier) un diurétique idéal devrait produire une augmentation du volume urinaire sans que la composition de l'urine ne devienne très différente de la composition des liquides extracellulaires. Malheureusement un diurétique qui aurait cette action physiologique n'existe pas encore.

Le traitement diurétique n'est pas essentiel chez chaque patient atteint d'oedème. Souvent le patient

TABLEAU VIII

AGENT	SITE MAJEUR AU NIVEAU DU NEPRHON	EFFET NATRIURÉTIQUE MAXIMAL (% EXCRÉTION DE LA CHARGE GLOMÉRULAIRE)	DOSE HABITUELLE (mg/jr)	ACTION hre ou min ( <sup>1</sup> )		
				DÉBUT	MAXIMUM	DURÉE
acétazolamide ( <i>Diamox</i> )	tube proximal (1b)*	5 - 8%	250 - 1000	2	4	12
furosémide ( <i>Lasix</i> )	branche ascendante de l'anse de Henle (2)*	20 - 25%	20 - 200	oral 1 i.v. 5'	2 30'	6 2
bumétanide ( <i>Burenex</i> )	branche ascendante de l'anse de Henle (2)*	15 - 20%	1 - 3	oral 1 i.v. 10'	2 30 - 50'	6 3
acide éthacrynique ( <i>Edecrin</i> )	branche ascendante de l'anse de Henle (2)*	20 - 25%	50 - 100	oral 30' i.v. 15'	2 45'	6 3
hydrochlorothiazide ( <i>Hydrodiuril</i> )	tube distal (3)*	5 - 8%	50 - 100	2	4	12
chlorthalidone ( <i>Hygroton</i> )	tube distal (3)*	5 - 8%	50 - 100	2	6	24 - 48
métolazone ( <i>Zaroxolyn</i> )	tube distal (3)*	5 - 8%	2.5 - 20	1	6	12 - 24
spironolactone ( <i>Aldactone</i> )	tube distal (4a)*	2 - 3%	25 - 100	3	8	12 - 24
triamterene ( <i>Dyrenium</i> )	tube distal (4b)*	2 - 3%	100 - 300	2	8	8 - 16
amiloride ( <i>Moduret</i> )	tube distal (4b)*	2 - 3%	20 - 40	2	8	8 - 16

\*Les chiffres correspondent à des sites d'action illustrés sur la figure 2.

se sent bien confortable avec un petit degré d'enflure qui peut être bien contrôlé par une limitation du contenu de sel dans la diète ou par un traitement de la maladie sous-jacente. Dans quelques situations, des diurétiques utilisés moins souvent, tels que les diurétiques osmotiques (mannitol) sont plus indiqués, particulièrement s'il y a une menace d'insuffisance rénale aiguë et d'anurie comme dans l'hypotension prolongée, le choc, le clampage aortique au pédicule rénal, l'hémolyse intravasculaire, etc. On se sert rarement de la théophylline (seule ou en combinaison avec des diurétiques de l'anse de Henle); on l'utilise cependant dans certains cas d'oedèmes qui résistent aux mesures habituelles. L'effet bénéfique est probablement dû à une augmentation de la filtration glomérulaire. La dopamine est aussi devenue récemment un traitement efficace dans ces conditions<sup>18</sup>.

Le traitement diurétique de base est habituellement un des dérivés des sulphonamides parmi lesquels le chlorothiazide et l'hydrochlorothiazide sont le plus souvent utilisés comme médicaments efficaces et les moins coûteux. Le chlorthalidone a une durée d'action prolongée mais son effet kaliopénique est aussi souvent plus prononcé que celui des autres diurétiques. Les expériences effectuées avec le métolazone sont encore limitées. L'inhibiteur de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide est un natriurétique faible assez peu utilisé comme tel. Son seul avantage est son effet sur le transport du sodium par les corps ciliaires et par la barrière encéphalorachidienne: d'où son utilisation courante dans le traitement du glaucome et de l'hydrocéphalie normotensive<sup>19</sup>. Nous avons observé que l'acétazolamide supprime aussi la soif observée dans le syndrome de

sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez les patients qui, sans ce médicament, pouvaient difficilement contrôler leur polydipsie. L'efficacité des diurétiques précités s'estompe considérablement en présence d'insuffisance rénale progressive. Pour cette raison ils ne devraient pas être utilisés (l'acétazolamide est contre-indiqué à cause du danger d'acidose métabolique) particulièrement en présence d'une filtration glomérulaire au-dessous de 30 ml/min.

Dans l'insuffisance rénale tant aiguë que chronique, les natriurétiques de l'anse de Henle deviennent un traitement de choix. Il s'agit des salurétiques les plus puissants (jusqu'à 25% de la charge filtrée de sodium) comme le furosémide. Un autre avantage du furosémide dans l'administration rapide (i.v.) est qu'il entraîne des modifications hémodynamiques extrarénales; ainsi a-t-on pu démontrer dans l'oedème aigu du poumon une baisse de la pression de remplissage du ventricule gauche précédant de plusieurs minutes l'amorce de la diurèse<sup>20</sup>. Le furosémide et dans l'avenir probablement la bumétanide (qui semble avoir comme avantage de ne pas diminuer la filtration glomérulaire<sup>21</sup>) sont le plus souvent utilisés dans ce groupe; l'acide éthacrynique s'est avérée être efficace mais très toxique.

Les substances antikaliurétiques, même si leur puissance natriurétique est faible, représentent une acquisition importante particulièrement en comparaison avec les salurétiques précédents. Elles ajoutent à l'efficacité des autres natriurétiques dans des états d'hyperaldostéronisme secondaire; le spironolactone étant le premier diurétique dont le mode d'action est physiologique. On peut agir d'une façon similaire en se servant des inhibiteurs de la biosynthèse sur-

rénalienne d'aldostérone comme par exemple de l'aminogluthétimide (Elipten, Ciba). Une telle inhibition a un effet similaire à celui du spironolactone dans les oedèmes rencontrés dans les cas d'hyperaldostéronisme secondaire<sup>22</sup>. Les substances antika-liurétiques sont contre-indiquées dans l'insuffisance rénale à cause du grand risque d'hyperkaliémie et d'aggravation de l'acidose.

Dans notre expérience, le traitement intermittent par les salurétiques donne souvent des résultats supérieurs au traitement continu. Les jours où le sujet ne prend pas de médicament permettent un ajustement homéostatique à des pertes de  $K^+$ ,  $Cl^-$  et  $H^+$ . Un moyen simple de suivre ou de prescrire les doses est de conseiller au patient de se peser et de prendre une dose de salurétique si le poids dépasse une certaine limite.

#### ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE ET COMPLICATIONS DES DIURÉTIQUES

Les buts de l'association des salurétiques sont: 1) de potentialiser leur action en les faisant agir à plusieurs sites du néphron, 2) de contrebalancer

les effets secondaires des salurétiques.

Le premier but est particulièrement important chez un petit nombre de patients souffrant d'*oedème réfractaire*. Dans ce groupe on trouve particulièrement des patients chez lesquels l'oedème se perpétue par cercles vicieux. Le point de départ est le plus souvent une défaillance cardiaque, une cirrhose hépatique ou un syndrome néphrotique avec une hypo-albuminémie et une contraction du volume "efficace", une hypoperfusion rénale associée à un hyperaldostéronisme et une hypersécrétion d'ADH secondaire atteignant un point irréversible (Fig. 4). Ces patients présentent souvent une hyponatrémie même sans diurétique parce qu'ils ont une réabsorption augmentée du sodium au niveau proximal. Comme conséquence, ils ont une livraison diminuée de NaCl aux sites de dilution (donc moins d'eau « libre » formée et excrétée); de plus ils présentent une hypersécrétion d'ADH et dans les états où le catabolisme est augmenté, une hyperhydratation endogène dont la source est la formation excessive de l'eau cellulaire libre. Dans une telle situation on doit corriger autant que possible la cause primaire par des cardiotoniques, des infusions d'albumine,

FIGURE 4

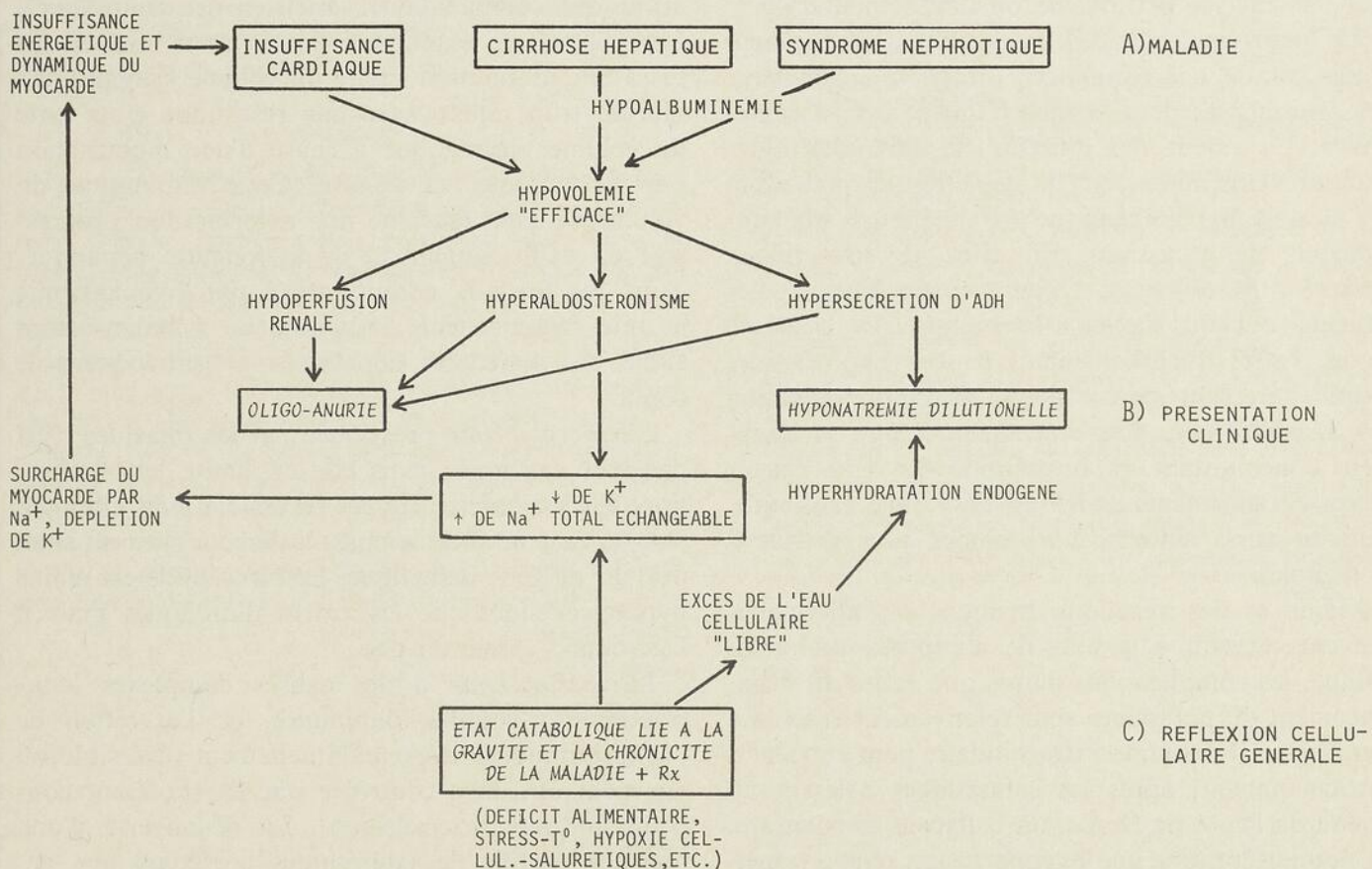


Fig. 4 — Cercles vicieux des oedèmes réfractaires. Dans la phase réfractaire, on retrouve les maladies décrites en A) et leur présentation clinique décrite en B). Une cause importante de la résistance aux diurétiques est, en dehors

d'une hypoperfusion rénale importante, une atteinte cellulaire plus générale; en C) il s'agit d'un reflet cellulaire plus général souvent appelé "sick cell syndrome" dont la base est un état catabolique.

ou en réinfusant le liquide ascitique<sup>23</sup>. Pour corriger l'hypoperfusion rénale, on peut employer la dopamine<sup>18</sup> ou la théophylline. Dans l'hyperaldostéronisme on utilise les spironolactones, inhibiteurs de la sécrétion surrénalienne ou de l'hypersécrétion d'ADH (diphenylhydantoin-dilantin)<sup>24</sup> ou de l'action de l'ADH demeclocycline-declomycin<sup>25</sup> par exemple. On doit restreindre non seulement le sel mais aussi l'eau et diminuer le catabolisme excessif. Dans certains cas ces patients répondent mieux aux salurétiques après un prétraitement de 3 jours aux glucocortico-stéroïdes. Probablement que ces derniers augmentent la filtration glomérulaire, suppriment l'hypersécrétion d'ADH et modifient la formation de l'eau cellulaire «libre». En ce qui concerne les diurétiques, on doit combiner ceux dont l'action se situe aux sites 1, 2 et 3 (Tableau VIII). Plusieurs associations, telles que le métolazone et le furosémide ou l'acétazolamide et le furosémide<sup>12</sup> ou encore le bendrofluméthiazide et le bumétanide<sup>26</sup> sont recommandées. Parfois chez les patients très enflés, il y a une résistance à la médication orale; par contre, ils répondent très bien à une petite dose intraveineuse. Cette résistance aux diurétiques per os suggère qu'un oedème des parois intestinales empêche une absorption digestive normale des médicaments. Pour traiter les cas extrêmes d'oedème et d'oligo-anurie, la seule solution consiste à effectuer une dialyse péritonéale ou une hémodialyse.

Le deuxième but des associations médicamenteuses est de *contrebalancer les effets secondaires des salurétiques* dont le plus fréquent est l'*hypokaliémie*. La valeur des diurétiques antikaliurétiques pour prévenir ou corriger la déplétion en potassium et l'alcalose hypokaliémique est supérieure aux suppléments de potassium. En effet, ils sont mieux tolérés, plus efficaces, coûtent moins cher et les patients sont plus fidèles à les prendre. De la même façon, l'effet hyperkaliémiant de ces hypotenseurs utilisés rarement seuls (en cas de contreindication des thiazides) peut être contrebalancé par un traitement concomittant au furosémide. Le vrai danger de ces dérangements de K<sup>+</sup> est l'arythmie cardiaque. On doit aussi redouter une toxicité plus grande à la digitale.

Même si des réactions toxiques ou allergiques peuvent survenir à la suite de n'importe quel salurétique, les complications autres que celles du débailancement du potassium sont relativement rares. La contraction du volume extracellulaire peut entraîner, particulièrement après les salurétiques agissant au niveau de l'anse de Henle, un collapsus circulatoire. Ce dernier entraîne une hypoperfusion rénale transitoire et une élévation de la créatinine plasmatique particulièrement chez les sujets qui ont déjà une fonction rénale diminuée et qui présentent au départ une tendance à l'hypovolémie effective et une maladaptation de la volumorégulation. L'*hyponatrémie*, une complication moins fréquente du traitement salu-

rétaire, a des causes complexes tels qu'un traitement salurétique trop agressif, une contraction du volume intravasculaire, une diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire, une réabsorption proximale élevée et une diminution de la livraison de sodium aux endroits de dilution. Les salurétiques de l'anse de Henle particulièrement affectent ces endroits dilutionnels, donc la formation de l'eau libre. En outre, l'hypovolémie stimule l'hormone antidiurétique (aussi stimulée par plusieurs médicaments, narcotiques, trauma, ventilation mécanique, etc.). Tous ces facteurs ensemble peuvent induire et/ou maintenir l'hyponatrémie. Dans notre expérience chez les patients âgés, on a remarqué qu'ils sont particulièrement susceptibles à cette complication (avec le furosémide en particulier). Nous avons vu des états de confusion qui sont probablement dûs à une sensibilité extraordinaire du cerveau des vieillards à une hyponatrémie même minime; la base pourrait être de la même façon qu'en cas d'hypoglycémie, une hypoperfusion cérébrale diffuse. En conséquence une déficience métabolique est perçue à un niveau d'hyponatrémie ou d'hypoglycémie plus élevé que chez les sujets avec une perfusion cérébrale normale. Cet état de confusion se corrige rapidement par l'arrêt du furosémide et l'infusion de petits volumes salins.

La *précipitation d'un coma hépatique* est une autre des complications sérieuses des diurétiques. Les raisons qui expliquent un tel coma sont multiples: une diminution subite du volume sanguin, une diurèse trop rapide avec une restitution trop lente du volume plasmatique à cause d'une mobilisation par les oedèmes et l'ascite. Cette diminution du volume sanguin entraîne une détérioration progressive du débit sanguin et de la fonction hépatique. Tous ces facteurs additionnés à une hypokaliémie et une hyponatrémie induisent un débailancement subit des fonctions hépatiques et provoquent le coma.

L'*hyperglycémie* provoquée par les thiazides n'est pas bien expliquée mais elle en limite leur utilisation; elle est habituellement réversible mais elle peut être un facteur déclenchant du diabète chez un sujet porteur du gène diabétique. Le furosémide est moins hyperglycémiant que les autres diurétiques mais il l'est quand même un peu.

L'*hyperuricémie* a des causes complexes (contraction du volume, diminution de l'excrétion de l'acide urique); elle est habituellement réversible ou elle peut être bien contrôlée par un traitement concomittant aux uricosuriques. La découverte d'une nouvelle famille de salurétiques possédant une action uricosurique est une évolution prometteuse qui permettra d'éviter cette complication<sup>27</sup>. L'hypercalcémie après la prise de thiazides, la surdité après le furosémide, sont d'autres complications que l'on rencontre très rarement.

Les oedèmes ne sont toutefois pas la seule indi-

cation des diurétiques; plusieurs autres conditions bénéficient de leur emploi. Ainsi, l'hypercalcémie essentielle, le diabète insipide peuvent être corrigés par les thiazides comme l'hypercalcémie par le furosémide. Mais la condition qui réclame et profite le plus des diurétiques est l'hypertension artérielle. En effet, on estime que près du tiers des hypertendus peut être contrôlé par les diurétiques seuls. De plus, dans les cas plus sévères, où un anti-hypertenseur est requis, l'adjonction d'un diurétique est très bénéfique.

### Résumé

Cet exposé traite des nouveaux aspects physiopathologiques et cliniques des différents types d'oedème (cardiaque, rénal, hépatique, angioneurotique, de grossesse, idiopathique, et autres). La balance entre les facteurs responsables pour la rétention de sel et ceux qui s'opposent à cette action (les facteurs natriurétiques tels que les prostaglandines, la kallikréine-kinine, la dopamine, et autres) représente un nouveau concept des oedèmes; ces derniers peuvent être dus non seulement à un excès des facteurs antinatriurétiques mais aussi une déficience des facteurs natriurétiques.

Dans l'optique de la balance entre ces deux facteurs de régulation, les mécanismes rénaux et extrarénaux de la rétention du sel sont résumés. Enfin, la structure, les sites d'actions et l'utilisation clinique des différents types de diurétiques sont revus. Une attention particulière est apportée à l'oedème réfractaire et à son traitement et les complications du traitement diurétique.

### Summary

This article reviews some new aspects of physiopathology and clinical presentation of several types of edema (cardiac, renal, hepatic, angioneurotic, pregnancy and idiopathic edema). The balance between factors responsible for salt retention and those which are opposing this action (natriuretic substances such as prostaglandins, kallikrein-kinin, dopamine and others) represent a new concept of edema which may be not only due to an excess of sodium retaining factors but also to a deficiency of natriuretic factors.

In the view of the balance between these two regulatory systems, the renal and extrarenal mechanisms of sodium retention are discussed. Finally, the structure, the sites of action and clinical use of different diuretics are resumed. Particular attention is paid to refractory edema, its treatment and complication of diuretic treatment.

### REMERCIEMENTS

Nous remercions Mme Lorraine Biemann et Mme Françoise Julien pour leur aide dans la préparation de ce manuscrit, Mlle Isabelle Morin pour les graphiques et Mme Linda Paquette pour son travail de secrétariat.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Genest, J., Granger, P., De Champlain, J., et coll.: Endocrine factors in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 22: 35, 1968.
2. DuBose, T.H., Kokko, J.P.: Renal chloride transport and control of extracellular fluid volume. *Cardiovasc. Med.* 2: 967, 1977.
3. Dirks, J.H., Sealy, J.F., Levy, M.: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, dans *The Kidney*, 11<sup>ème</sup> édition, Brenner B.M. & Rector F.C. jr. éditeurs, Toronto, W.B. Saunders, 1976, chapitre 14, p 495.
4. Stinebaugh, B.J., Schloeder, F.X.: Sodium surfeit and edema in the tropics. *Arch. Intern Med* 117: 330, 1966.
5. Spann, J.F. jr, Mason, D.T., Zelis, R.F.: Recent advances in the understanding of congestive heart failure II. *Mod. Conc. Cardiovas. Dis.* 39: 79, 1970.
6. Reynolds, T.: Portal hypertension, dans *Diseases of the Liver*, 3<sup>ème</sup> édition, Schiff L., éditeur, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1969, p 268.
7. Glasscock, R.J., Bennett, C.M.: The glomerulopathies, dans *The Kidney*, 11<sup>ème</sup> édition, Brenner, B.M. & Rector, F.C. jr., éditeurs, Toronto, W.B. Saunders, 1976, chapitre 23, p 941.
8. Lindheimer, M.D., Hatz, A.I.: The kidney in pregnancy. *New. Engl. J. Med.* 283: 1095, 1970.
9. Kuchel, O., Cuhe, J.L., Hamet, P., et al.: Oedèmes idiopathiques: nouveaux aspects pathogénétiques et thérapeutiques. *Méd. Mod. Can.* 31: 619, 1976.
10. Ledoux, F., Genest, J., Nowaczynski, W., et al: Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy. *Can. Med. Assoc. J.* 112: 943, 1975.
11. Kuchel, O., Cuhe, J.L., Buu, N.T., et al.: Catecholamine excretion in «idiopathic» edema: Decreased dopamine excretion, a pathogenic factor? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44: 639, 1977.
12. Puschett, J.B.: Physiologic basis for the use of new and older diuretics in congestive heart failure. *Cardiovas. Med.* 2: 119, 1977.
13. Vancura, P., Kuchel, O.: Extrarenal action of aldosterone and its inhibition by spironolactone. *Cas. Lek. Ces.* 103: 1042, 1964.
14. Horky, K., Kuchel, O.: Compulsive salt intake and edema. *Lancet* 11: 261, 1967.
15. Maren, T.H.: Renal carbonic anhydrase and the pharmacology of sulfonamide inhibitors, dans *Handbook of Experimental Pharmacology*, Herken, H., éditeur, Berlin, Springer-Verlag, 1969, vol. 24, p. 195.
16. Stern, A.: Metolazone, a diuretic agent. *Am. Heart. J.* 91: 262, 1976.
17. Olesen, K.H., Sigurd, B., Hesse, B., et al.: Diuretic action of bumetanide in congestive heart failure. *Postgrad. Med. J.* 51: 54, 1975.
18. Goldberg, L.I.: Dopamine - Clinical uses of an endogenous catecholamine. *New Engl J. Med.* 291: 707, 1974.
19. Botez, M.I., Léveillé, J., Bérubé, L., et al.: Occult disorders of the cerebrospinal fluid dynamics. Early diagnosis criteria. *Eur. Neurol.* 13: 203, 1975.
20. Iff, H.W., Flenley, D.C.: Blood-gas exchange after furosemide in acute pulmonary edema. *Lancet* 1: 616, 1971.
21. Bourke, E., Asbury, M.J.A., O'Sullivan, S., et al.: The sites of action of bumetanide in man. *Eur. J. Pharmacol.* 23: 283, 1973.
22. Kuchel, O., Horky, K., Gregorova, I.: The treatment of secondary hyper-aldosteronism with oedema by aminoglutethimide. *Pharmacologia Clinica* 2: 138, 1970.
23. Eknoyan, G., Martinez-Maldonado, M., Duki, W.N., et al.: Combined ascitic-fluid and furosemide infusion in the management of ascites. *New Engl. J. Med.* 282: 713, 1970.
24. Lee, W.Y., Grumer, H.A., Bronsky, D., et al.: Acute water loading as a diagnostic test for the inappropriate ADH syndrome. *J. Lab. Clin. Med.* 58: 937, 1961.
25. Cherrill, D.A., Birge, Jr., Stote, R.M., et al.: Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin. Res.* 22: 719A, 1974.
26. Sigurd, B., Olesen, K.H., Wennevold, A.: The supra-additive natriuretic effect addition of bendroflumethiazide and bumetanide in congestive heart failure. *Am. Heart. J.* 89: 163, 1975.
27. Pellet, M., Pozet, N., Fraeger, J.: Influence des diurétiques sur l'élimination de l'acide urique, dans «Symposium Interdisciplinaire sur l'hyperuricémie», Laboratoire Wellcome S.A., 1976, p. 101.

# Plus qu'un simple coup de pouce

Vous êtes nouveau diplômé—ou vous exercez votre profession depuis un certain temps déjà? Un bon coup de pouce vous serait utile?

À la BCN, nous avons conçu pour vous une formule de crédit très avantageuse.

Que ce soit pour réunir vos emprunts scolaires, pour aménager votre cabinet ou vous constituer un fonds de roulement, pour vous meubler ou acheter une voiture, venez nous voir.

Un prêt BCN aux professions libérales saura sûrement répondre à vos besoins.

Son taux d'intérêt est fort avantageux et ses conditions de remboursement particulièrement souples!

À votre succursale BCN, c'est avec plaisir qu'on vous renseignera sur ce mode de crédit et sur tous les autres services que nous offrons aux professions libérales.

Demandez-y notre brochure «Aide aux jeunes diplômés et aux personnes en exercice.» Pour démarrer, ou pour améliorer votre situation faites appel à la BCN.

Elle vous donnera beaucoup plus qu'un simple coup de pouce!



Banque  
Canadienne  
Nationale



# CARACTÉRISATION IMMUNOHISTO-CHIMIQUE DES AFFECTIONS RÉNALES<sup>1</sup>

Micheline PELLETIER<sup>2</sup>

## INTRODUCTION

À la fin des années 50 et au début des années 60, les études expérimentales immunologiques et immuno-pathologiques ont permis de préciser les mécanismes physiopathologiques responsables des glomérulo-néphrites (GNP). Depuis, l'étude immuno-histo-chimique des biopsies rénales humaines a permis de définir des entités clinicopathologiques précises. Même si plusieurs incertitudes persistent, l'immunofluorescence permet de préciser le diagnostic dans bien des cas. Il est maintenant admis que cette analyse est indispensable au diagnostic des lésions rénales et en particulier des glomérulopathies. Dans cet article, notre but n'est pas de faire une revue extensive de la littérature sur les glomérulopathies et les tubulopathies d'origine immunologique, mais plutôt de définir, à l'aide d'une expérience personnelle et de celle d'autres auteurs, les différents types de dépôts des immunoglobulines (Ig) et du complément (C), et de démontrer que certains d'entre eux sont caractéristiques de maladies définies morphologiquement.

## GLOMÉRULOPATHIES EXPÉRIMENTALES

Expérimentalement, deux formes principales de GNP ont été produites: la GNP auto-immune à anticorps (Ac) anti-membrane basale glomérulaire (MBG) et la GNP à complexes immuns. La première est induite par l'immunisation de l'animal avec un extrait d'antigène (Ag) de MBG autologue, homo-

## ABRÉVIATIONS

GNP: glomérulo-néphrite; Ag: antigène; Ac: anticorps; MBG: membrane basale glomérulaire; ASB: albumine sérique bovine;

Ig: immunoglobuline; C: complément; MBT: membrane basale tubulaire.

<sup>1</sup> Travail présenté en partie au colloque «Mises à jour en Néphrologie» à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, le 2 décembre 1977.

<sup>2</sup> Professeur adjoint, Département de pathologie de l'Université de Montréal, et Section d'Immuno-pathologie du Département de pathologie, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

<sup>3</sup> Toute demande de tirés à part doit être adressée à l'auteur au département de pathologie de l'Université de Montréal, C.P. 6128, Montréal, H3C 3J7.

logue ou hétérologue<sup>1</sup>. L'animal ainsi immunisé synthétise et sécrète des Ac anti-MBG qui appartiennent à la classe des IgG et qui vont se fixer sur la membrane basale dans la paroi des capillaires glomérulaires causant une GNP progressive et sévère. Ces Ac peuvent être mis en évidence soit dans le sérum de l'animal, soit directement dans les glomérules. En effet, par immunofluorescence directe, on peut visualiser des dépôts linéaires d'IgG et de C3 le long des parois des capillaires glomérulaires. Si on pratique une binéphrectomie chez l'animal, le taux sérique des Ac anti-MBG s'élève progressivement, puisque ces Ac ne peuvent plus se fixer sur l'organe cible<sup>2</sup>.

L'exemple classique de la GNP expérimentale à complexes immuns est la GNP de la maladie sérique<sup>3</sup>. En effet, l'immunisation d'un lapin avec une forte dose d'une protéine étrangère, comme l'albumine sérique bovine (ASB), provoque la synthèse et la sécrétion d'Ac anti-ASB. L'ASB étant une protéine soluble, les Ac sécrétés formeront avec l'Ag des complexes ASB-anti ASB. Les complexes formés en excès d'Ac sont volumineux et insolubles. Ils sont donc rapidement phagocytés par les cellules du système réticulo-endothélial et sont généralement inoffensifs pour les glomérules. Les complexes formés en grand excès d'Ag sont petits, solubles, mais fixent peu le complément et sont éliminés sans entraîner de lésions. Ce sont les complexes formés en léger excès d'Ag qui sont à la fois solubles et capables de fixer et d'activer le complément qui se localisent dans les parois des capillaires glomérulaires où ils provoquent des lésions. En immunofluorescence, on peut visualiser des dépôts granuleux d'ASB, d'IgG et de C3 le long des parois des capillaires glomérulaires. L'étude ultrastructurale démontre des dépôts extramembraneux électroniquement denses.

Plus rarement, une forme mésangiale de GNP a été produite, au cours de laquelle des Ac circulants spécifiquement dirigés contre des Ag macromoléculaires se fixent sur ces Ag déjà localisés dans le mésangium<sup>4</sup>. L'Ag, l'Ac et le complément peuvent être mis en évidence par immunofluorescence.

## GLOMÉRULOPATHIES HUMAINES

Ces divers protocoles expérimentaux de glomérulopathies ont grandement contribué à notre compré-

TABLEAU I

MÉCANISMES IMMUNO-PATHOLOGIQUES IMPLIQUÉS DANS LES GLOMÉRULOPATHIES ET LES TUBULOPATHIES HUMAINES.

## Glomérulopathies:

- Anticorps anti-membrane basale glomérulaire
- Complexes immuns
- Accumulation de macromolécules ? (immunoglobulines agrégées ?)

## Tubulopathies:

- Anticorps anti-membrane basale tubulaire
- Complexes immuns
- Médiation cellulaire ?

hension des mécanismes immuno-pathologiques impliqués dans les glomérulo-néphrites humaines (Tableau I). En effet, l'aspect linéaire des dépôts d'IgG et de C3 le long des parois des capillaires glomérulaires dans la GNP du syndrome de Goodpasture a suggéré qu'il s'agissait d'une GNP à Ac anti-MBG. Il est maintenant établi que tel est bien le cas<sup>5</sup>. Les Ac élués à partir de reins dits *Goodpasture* réagissent avec la MBG de reins normaux. De plus, les patients atteints de cette maladie ont des Ac anti-MBG dans leur sérum. Ces Ac peuvent être détectés par immunofluorescence indirecte ou par un essai radio-immunologique. Cependant, les Ac anti-MBG sériques sont en général peu élevés, mais ils augmentent rapidement après une binéphrectomie.

Toutefois, ces cas sont rares et dans la plupart

des GNP humaines, les dépôts d'Ig et de C3 sont granuleux, suggérant qu'il s'agit de glomérulopathies secondaires au dépôt de complexes immuns circulants. Dans le but de prouver cette hypothèse, on a recherché des complexes immuns circulants et la présence de divers antigènes dans les dépôts glomérulaires. Plusieurs Ag endogènes et exogènes ont été démontrés dans les glomérules ayant la même distribution que les dépôts d'Ig et de C3 (Tableau II). Cependant, dans la majorité des cas, l'Ag demeure inconnu.

Certaines glomérulopathies, comme la GNP lupique, sont donc considérées comme des GNP à complexes immuns. Par ailleurs, dans d'autres glomérulopathies, comme celles de la maladie de Berger ou du purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein, le mécanisme n'est pas élucidé.

Quant aux complexes immuns circulants, leur présence a déjà été démontrée dans plusieurs affections humaines. On a en effet détecté des complexes IgG-IgM dans le sérum et le liquide synovial de patients souffrant d'arthrite rhumatoïde<sup>3</sup>, des complexes ADN-anti ADN dans le sérum et les glomérules de patients lupiques<sup>6,7</sup>, des complexes HBs Ag-anti HBs Ag dans le sérum de patients souffrant d'une hépatite<sup>8-10</sup>. D'autre part, au cours de plusieurs glomérulopathies, des complexes immuns circulants dont l'antigène n'est pas identifié ont été détectés<sup>11</sup>.

TABLEAU II

IDENTIFICATION DES ANTIGÈNES AU COURS DES GLOMÉRULO-NÉPHRITES À COMPLEXES IMMUNS

<i>Antigènes</i>	<i>Maladie associée</i>
<b>ANTIGÈNES ENDOGÈNES</b>	
DNA	Lupus érythémateux (44)*
Thyroglobuline et antigène thyroïdien microsomal	Thyroïdite (45)
Antigène tubulaire rénal	Glomérulo-néphrite membraneuse (46, 47)
Antigène tumoral	
- Antigène carcinoembryonnaire	Carcinome du côlon (48)
- Antigène d'un carcinome du côlon	Carcinome du côlon (49)
$\alpha$ 1 anti-trypsine	Déficience en $\alpha$ 1 anti-trypsine et cirrhose (50)
<b>ANTIGÈNES EXOGÈNES</b>	
<b>Bactériens</b>	
<i>Staphylococcus alus</i>	Hydrocéphalie et shunt atrioventriculaire (51)
<i>Corynebacterium bovis</i>	Hydrocéphalie et shunt ventriculojugulaire (52)
<i>Treponema pallidum</i>	Syphilis (53)
<i>Salmonella typhi</i>	Typhoïde (54)
Streptocoque (groupe A)	Glomérulo-néphrite aiguë (55, 56)
<b>Parasitaires</b>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose (57)
<i>Plasmodium malariae</i>	Malaria (58)
<b>Viraux</b>	
Rougeole	Panencéphalite sclérosante sub-aiguë (59)
HBs Ag	Hépatite (8, 9, 10)
Oncorvirus	Leucémie (60)
<b>Mycotiques</b>	
<i>Candida albicans</i>	Endocrinopathie (61)

\*Références

3 sont  
pathies  
circu-  
on a  
et la  
s glo-  
es ont  
même  
bleau  
g de-  
lupi-  
NP a  
s glo-  
erger  
in, le  
leur  
affec-  
plexes  
al de  
com-  
omé-  
HBs  
ifrant  
plu-  
cir-  
été

**Malgré les progrès techniques les plus récents réalisés dans la conception des prothèses valvulaires et malgré un traitement anticoagulant optimal, il n'y a pas de moyen absolument sûr de prévenir l'apparition de complications thrombo-emboliques. Cependant, depuis quelques années, plusieurs auteurs ont étudié les divers composés chimiques agissant sur les plaquettes afin de déterminer s'il y a possibilité de diminuer le risque d'accidents thrombo-emboliques. L'un de ces composés, la Persantine<sup>®</sup>, normalise les manifestations cliniques telles l'hyper adhésivité plaquettaire,<sup>3</sup> la tendance des plaquettes à s'agréger<sup>3</sup> et le temps de survie plaquettaire diminué,<sup>6,7,8,11</sup> observées chez les malades porteurs de prothèses valvulaires.<sup>6,7,8,11,14</sup>**

*Pour la prévention  
des complications  
thrombo-emboliques  
postopératoires  
associées à l'implantation  
de prothèses  
valvulaires*

Survie plaquettaire  $^{51}\text{Cr}$  en %

### Temps de survie plaquettaire

On a récemment mis au point une méthode grâce à laquelle on peut déterminer facilement le temps de survie plaquettaire<sup>6,7,8,11</sup> et déceler ainsi les risques de thrombose artérielle. Des études ont démontré que, chez des individus sains, la survie des plaquettes varie entre 7 et 10 jours, tandis que chez les malades prédisposés aux complications thrombo-emboliques, le temps de survie plaquettaire est anormalement raccourci.

Accidents thrombo-emboliques significativement

Temps de survie plaquettaire

# NOUVELLE INDICATION

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

# Persantine®

Le cours d'une importante étude à double insu<sup>11</sup> effectuée sur 163 malades porteurs de prothèses valvulaires, SULLIVAN et coll. ont étudié l'incidence des manifestations thrombo-emboliques postopératoires. Quarante-quatre (84) malades recevaient le traitement anticoagulant classique à la warfarine; les 79 autres malades recevaient, en plus, 100 mg de Persantine q.i.d. Au bout d'un an, 8,3 p.cent du groupe témoin (anticoagulant) présentait des complications thrombo-emboliques, tandis que seulement 1,3 p.cent du groupe recevant Persantine souffrait des mêmes complications. Statistiquement, la différence est très significative.

Autres médecins en sont arrivés à des résultats positifs semblables.<sup>1,2,5,9,10,13</sup> Il faut souligner le travail remarquable de HARKER<sup>8</sup> qui a démontré que le temps de survie plaquettaire, raccourci de façon significative chez les malades porteurs de prothèses valvulaires, était normalisé par des doses de 100 mg de Persantine q.i.d. D'autre part, l'acide acétylsalicylique administré seul à des doses de 4 g par jour agit faiblement sur la consommation plaquettaire. Cependant, une dose unique de 100 mg de Persantine par jour associée à 1 g d'acide acétylsalicylique corrige et ramène à la normale le temps de survie et la consommation plaquettaires.

Représentation schématique de la mesure du temps de survie plaquettaire

7

8

9

10

# Persantine<sup>®</sup> Dipyridamole Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire

**Pour conclure: "Compte tenu de l'efficacité, du coût, de la facilité d'administration et de la tolérance évidente durant un traitement à long terme, l'association dipyridamole (Persantine)-AAS se révèle comment étant, de nos jours, la préparation la mieux appropriée pour les essais cliniques portant sur la prévention de l'accident thrombo-embolique."**<sup>8</sup>

## Persantine<sup>®</sup> dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

### CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

1. Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire
2. Vasodilatateur coronarien

### MÉCANISME D'ACTION

#### Fonction des plaquettes

##### 1) Études sur la fonction plaquettaire

Divers travaux ont démontré les effets de Persantine sur la fonction et le métabolisme plaquettaire. Des investigations portant sur l'agrégation plaquettaire "in vitro" ont démontré qu'à forte concentration, Persantine inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP ou le collagène. Par contre, aux concentrations plus faibles, Persantine potentialise les effets inhibiteurs exercés par l'adénosine et la prostaglandine E<sub>1</sub> sur l'agrégation plaquettaire. De plus, Persantine inhibe la captation plaquettaire de l'adénosine, de la sérotonine et du glucose et augmente les taux de l'AMP cyclique dans les plaquettes. Chez l'homme, l'administration de Persantine normalise l'hyperadhésivité plaquettaire et la tendance des plaquettes à former un agrégat (méthode de Hellem).

##### 2) Survie plaquettaire

Des études ont montré que la survie plaquettaire était diminuée chez les porteurs de prothèses valvulaires. D'autres études ont également montré que chez ces mêmes malades il existait une corrélation entre l'incidence d'accidents thrombo-emboliques et la survie plaquettaire; ainsi, plus la survie plaquettaire est courte, plus l'incidence des accidents thrombotiques est élevée. Les travaux de Harker et de ses collaborateurs ont démontré que Persantine augmente, en fonction de la dose, la survie plaquettaire chez les malades porteurs de prothèses valvulaires. L'administration de 400 mg/jour de Persantine normalise ce paramètre. L'acide acétylsalicylique, à la dose de 3 grammes par jour, produisait peu d'effet. Cependant, l'emploi concomitant de 100 mg par jour de Persantine et de 1 gramme par jour d'acide acétylsalicylique s'est avéré aussi efficace que l'administration de 400 mg par jour de Persantine seule.

Aas et Gardner ont mis au point une méthode d'évaluation de la durée de vie plaquettaire sur des plaquettes marquées par le chrome radioactif (<sup>51</sup>Cr); cette méthode, en mesurant le temps de demi-disparition de la radioactivité liée aux plaquettes marquées, a permis de montrer que Persantine peut normaliser la survie plaquettaire abrégée par un processus pathologique.

##### 3) Maladie thrombo-embolique

Malgré les nombreuses innovations et améliorations techniques réalisées dans le domaine des prothèses valvulaires, il est reconnu que les malades porteurs de valves cardiaques artificielles sont plus fréquemment exposés à des accidents thrombo-emboliques. Les résultats de diverses études ont montré que Persantine, administrée à la dose de 400 mg par jour, diminue de façon significative le nombre d'accidents thrombo-emboliques consécutifs à la mise en place de prothèses valvulaires cardiaques. Cette diminution a été démontrée après remplacement prothétique de la valve mitrale et/ou aortique. Au cours d'une étude à double insu, on a démontré que, chez des malades porteurs de prothèses valvulaires, recevant une dose de 400 mg/jour de Persantine associée à des anticoagulants, l'incidence des accidents thrombo-emboliques était de 1,3 p.cent comparée à 14,3 p.cent chez le groupe témoin, traité uniquement aux anticoagulants. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes quant aux complications hémorragiques.

#### Sur le débit sanguin du myocarde

Par voie intraveineuse ou orale, l'administration de Persantine augmente le débit sanguin du myocarde. Les augmentations du débit sanguin myocardique sont fonction de la dose administrée; ces débits s'élèvent à 170 p. cent et même plus, au-dessus de la valeur normale. Des études sur la corrélation entre les taux sériques et l'augmentation du débit coronarien ont démontré que les augmentations maximales étaient atteintes à des taux sériques de 2 mcg/ml; le seuil se situant à environ 0,8 mcg/ml. L'effet maximal est obtenu suite à l'administration par voie orale d'une dose unitaire de 150 mg.

Persantine, aux doses thérapeutiques recommandées, ne produit pas de modification importante de la tension artérielle systémique, du rythme cardiaque ou de la circulation périphérique.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

#### Maladie thrombo-embolique

Persantine est indiquée pour la prévention des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valves cardiaques.

#### Angine de poitrine chronique

Persantine a été employée avec succès pour le traitement à long terme de divers états causés par une diminution du débit coronarien. Dans l'angine de poitrine chronique, Persantine peut souvent éliminer ou espacer les attaques angineuses, augmenter la tolérance à l'effort et même permettre de réduire la consommation de nitroglycérine. Persantine n'est pas indiquée pour arrêter une attaque aiguë d'angine.

Cependant, Persantine peut être utile aux malades après la phase aiguë d'un infarctus du myocarde, en leur procurant les avantages des effets vasodilatateurs de ce médicament sur les coronaires et la possibilité d'améliorer la circulation collatérale dans le myocarde.

À des doses thérapeutiques, Persantine ne provoque pas de chute de la tension

artérielle ou d'accélération du rythme cardiaque. Cependant, au cours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, la tension artérielle peut devenir assez instable; les risques possibles associés à l'administration de Persantine dans ces circonstances n'ont pas encore été complètement déterminés. Dans le traitement de l'infarctus du myocarde, à la phase aiguë, l'administration de Persantine n'est pas recommandée.

### CONTRE-INDICATIONS

À ce jour, on ne connaît pas de contre-indication particulière à Persantine.

### PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Des doses excessives de Persantine pouvant provoquer une vasodilatation périphérique, il faut administrer cette substance avec précaution aux malades atteints d'hypotension.

### EFFETS SECONDAIRES

Aux doses généralement recommandées pour le traitement de l'angine de poitrine, les effets secondaires nuisibles sont faibles et transitoires. Au début du traitement on a parfois observé des éruptions cutanées et parmi les autres rares effets indésirables, des céphalées, des étourdissements, des nausées, des bouffées de chaleur, une syncope ou de la faiblesse. Des légers maux de tête peuvent survenir de temps à autre; on peut les éviter par la prise des comprimés avec un verre de lait. Une dose élevée du médicament peut parfois provoquer de l'irritation gastrique, des vomissements et des crampes abdominales. De rares cas de ce qui semblait être une aggravation de l'angine de poitrine ont été observés, habituellement au début du traitement. Même si ces réactions adverses se présentent rarement, l'arrêt de la médication entraîne rapidement la disparition des symptômes indésirables lorsque ceux-ci s'avèrent persistants ou intolérables pour le malade.

Aux doses plus élevées généralement recommandées pour le traitement des malades porteurs de prothèses valvulaires cardiaques, il peut y avoir augmentation dans la fréquence des réactions adverses.

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'hypotension, si elle se produit, est en général transitoire; le cas échéant, des médicaments vasopresseurs peuvent être administrés.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### Maladie thrombo-embolique

La dose orale recommandée est de 100 mg q.i.d., une heure avant les repas. Une dose quotidienne moindre de 100 mg de Persantine administrée en même temps qu'une dose quotidienne de 1 g d'AAS, prolonge de façon identique la survie plaquettaire. (Il est souvent plus commode pour le malade d'administrer les comprimés Persantine et ceux d'acide acétylsalicylique au coucher).

#### Angine de poitrine chronique

La dose orale recommandée est de 50 mg t.i.d., prise au moins une heure avant les repas. Dans certains cas, des doses plus élevées peuvent être nécessaires. La réaction clinique est progressive, atteignant son effet maximal dans les trois mois suivant un traitement ininterrompu.

### PRÉSENTATION

Comprimé à 25 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur orange sur lequel est imprimée la tour d'Ingelheim.

Comprimé à 50 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur corail sur lequel est imprimée la tour d'Ingelheim.

Les deux concentrations sont présentées en flacons de 100 et 500 comprimés.

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

### BIBLIOGRAPHIE

1. ARRANTS, J.E., et al.: Use of dipyridamole (Persantine) in preventing thromboembolism following valve replacement. *Chest* 58:275, 1970. (Abstr)
2. ARRANTS, J.E., et al.: Use of Persantine in preventing thromboembolism following valve replacement. *Am J Surg* 38:432, 1972.
3. EMMONS, P.R., et al.: Effect of dipyridamole on human platelet behaviour. *Lancet* 1:603, 1965.
4. EMMONS, P.R., et al.: Effect of pyrimido-pyrimidine derivative on thrombus formation in the rabbit. *Nature* 208:255, 1965.
5. FIORENTINI, E.L., SILVA IRIBARREN, C.O.: Clinical control of patients with cardiac valve prosthesis by administering Persantine and acetylsalicylic acid. 4th Nat Congr Cardiol Mendoza, Argentina, 1972.
6. GENTON, E., et al.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. (Part I) *N Engl J Med* 293(23):1174-8, December 4, 1975.
7. HARKER, L.A., et al.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 283:1302, 1970.
8. HARKER, L.A., et al.: Arterial and venous thromboembolism: kinetic characterization and evaluation of therapy. *Thromb Diath Haemorrh* 31:188, 1974.
9. IBARRA-PEREZ, C., et al.: Course of pregnancy in patients with artificial heart valves. *AM J Med* 61:504-12, October 1976.
10. RABELLO, S.C., et al.: Study of the action of Persantine on the development of patients undergoing replacement of valve prostheses. *Ref Bras Clin Terap* 2:95-6, 1973.
11. STEELE, P., et al.: Platelet survival time following aortic valve replacement. *Circulation* 51:358-62, 1975.
12. SULLIVAN, J.M., et al.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 284:1391, 1971.
13. TAGUCHI, K., et al.: Effect of athrombogenic therapy, especially high dose therapy of dipyridamole, after prosthetic valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 16:8-15, 1975.
14. WEILY, H.S., et al.: Platelet survival in patients with substitute heart valves. *N Engl J Med* 290:534, 1974.



**Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée**  
2121, Transcanadienne  
Dorval, P.Q. H9P 1J3



TABLEAU III

RÉACTIONS IMMUNO-PATHOLOGIQUES RESPONSABLES  
LÉSIONS TISSULAIRES

Réaction à médiation humorale
I Réactions de type anaphylaxie
II Réactions à anticorps cytotoxiques
III Réactions à complexes immuns
Réactions à médiation cellulaire
I Réactions dépendantes des lymphokines
II Réactions de cytotoxicité:
- directe
- dépendante de l'anticorps
- par le macrophage
- par la cellule tueuse naturelle

Qu'il s'agisse de la GNP à Ac anti MBG ou à complexes immuns, les lésions sont le plus souvent produites secondairement à l'activation du complément, ce qui entraîne la libération de molécules actives ayant des propriétés biologiques inflammatoires ou lytiques pour les cellules<sup>12,13</sup>. Dans la GNP à Ac anti-MBG, les Ac sériques vont directement se fixer sur les sites antigéniques de la MBG et, secondairement à la réaction Ag-Ac, le complément est activé. Dans ce cas, la MBG est elle-même la cible du processus pathologique. Il s'agit d'une réaction immunopathologique à Ac cytotoxiques, dans laquelle un Ac est dirigé contre un Ag insoluble qui est soit situé en surface d'une cellule, soit fixé dans un tissu (Tableau III). Contrairement, dans la GNP à complexes immuns, ce sont des complexes Ag-Ac sériques qui se localisent dans la paroi des capillaires glomérulaires où ils ont la propriété d'activer le complément. Il s'agit donc d'une réaction immunopathologique à complexes immuns. Les complexes immuns circulants peuvent se localiser soit dans le mésangium, soit dans la région sous-endothéliale,

TABLEAU IV

CLASSIFICATION DES GLOMÉRULO-NÉPHRITES

## NON SPÉCIFIQUES

*Diffuses*

- Non prolifératives: membraneuse  
lésions glomérulaires minimales
- Prolifératives: endocapillaire pure  
endo- et extracapillaire  
membrano-proliférative:
  - dépôts sous-endothéliaux
  - dépôts denses intra-membraneux

*Segmentaires et focales*

- Dépôts intercapillaires d'IgA (Maladie de Berger)
- Hyalinose segmentaire et focale
- Inclassées

## SPÉCIFIQUES

- Lupus érythémateux disséminé
- Purpura rhumatoïde d'Henoch-Schoenlein
- Cirrhose
- Cryoglobulinémie et Macroglobulinémie
- Amyloïdose
- Microangiopathie thrombotique
- Éclampsie
- Diabète
- Endocardite bactérienne
- Polyartérite noueuse
- Sclérodermie

soit dans la région sous-épithéliale. Certains facteurs, comme la grosseur des complexes Ag-Ac, peuvent influencer la localisation des complexes dans les glomérules<sup>14</sup>.

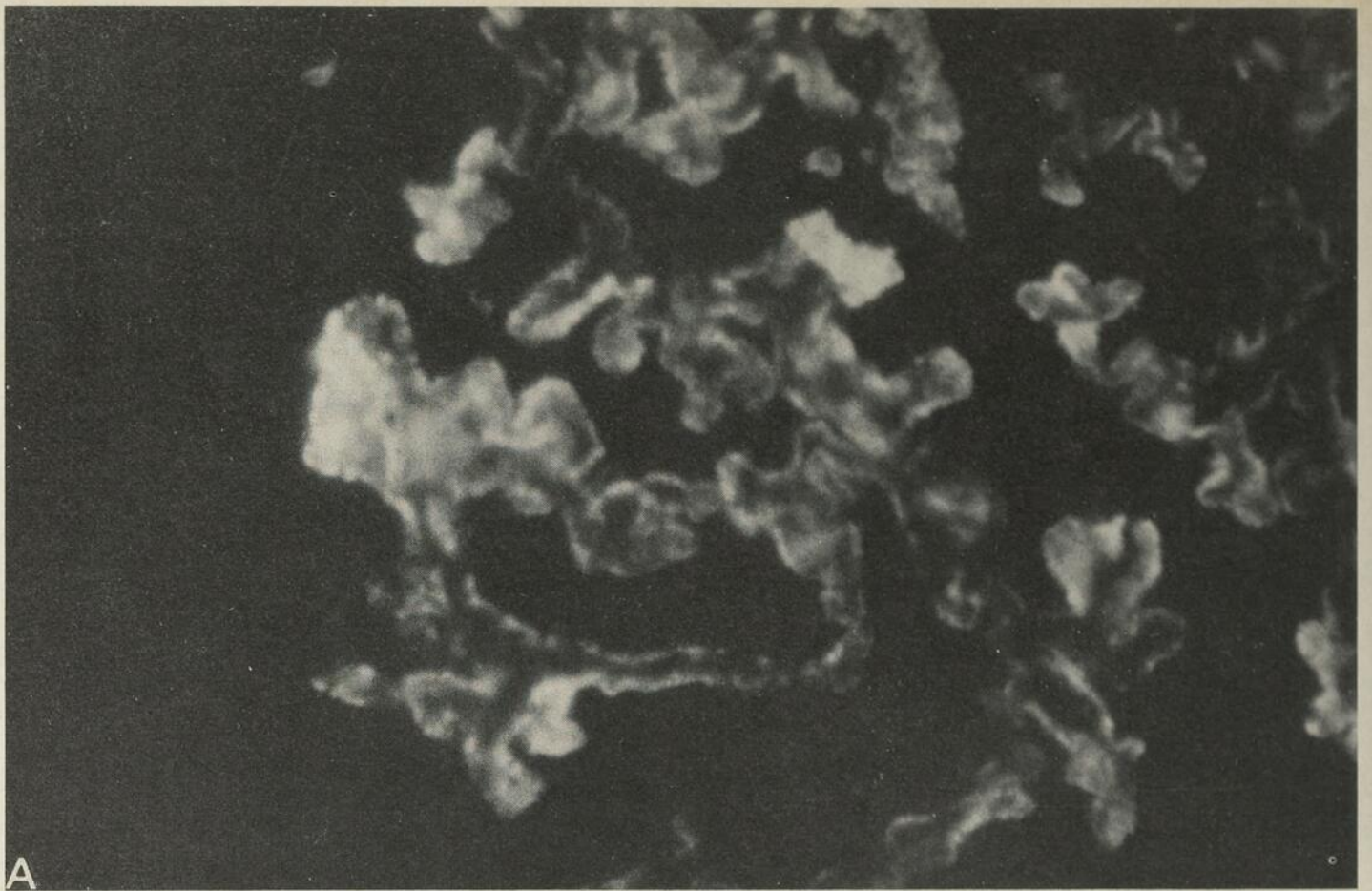
Malgré les limites de nos connaissances, l'étude des biopsies rénales en immunofluorescence est non seulement devenue utile mais indispensable au diagnostic des glomérulopathies. Quatre points importants sont à observer dans l'interprétation des résultats:

1. L'aspect des dépôts. Sont-ils linéaires, finement granuleux ou grossièrement granuleux?
2. La localisation des dépôts. Sont-ils mésangiaux ou situés le long des parois des capillaires glomérulaires? Dans ce dernier cas, les dépôts sont-ils endo-membraneux ou extra-membraneux?
3. La qualité des dépôts. La classe d'immunoglobuline prédominante de même que la présence ou l'absence de C3 et de certaines autres fractions du complément sont très importantes à noter pour préciser le diagnostic.
4. La quantité et la distribution des dépôts. Sont-ils segmentaires ou diffus, focaux ou généralisés à tous les glomérules?

## ÉTUDES IMMUNO-PATHOLOGIQUES

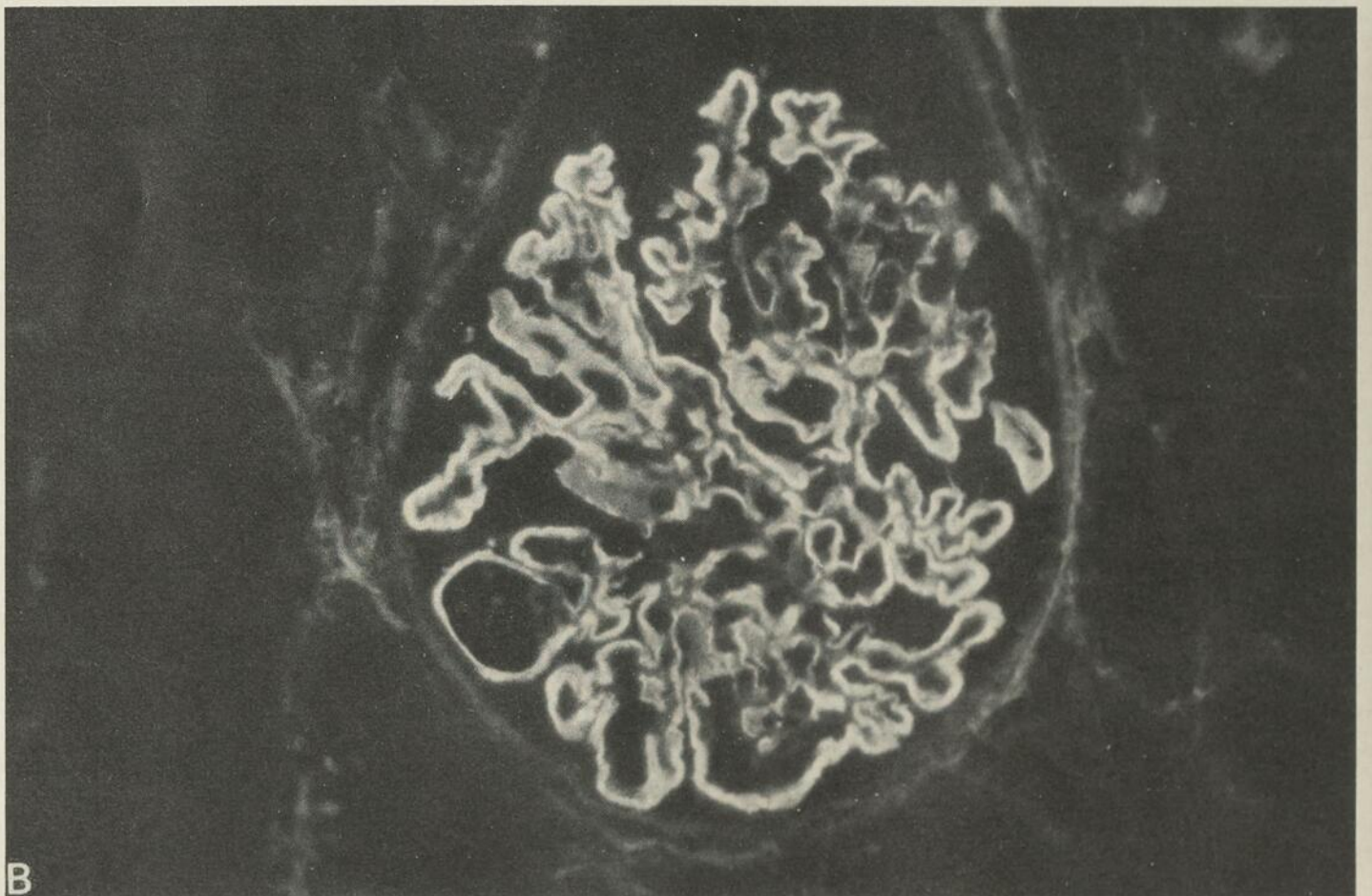
Sur le plan clinicopathologique, la classification des glomérulopathies la plus utile demeure une classification morphologique (Tableau IV). D'une part, parce que plusieurs de ces entités pathologiques ont été bien étudiées non seulement du point de vue morphologique mais également du point de vue de l'évolution clinique. D'autre part, parce que les systèmes antigéniques impliqués dans les lésions glomérulaires sont trop mal définis pour que l'adoption d'une classification immunologique soit actuellement d'une plus grande utilité.

*GN membraneuse ou extra-membraneuse* - Dans cette maladie, les dépôts de complexes immuns se localisent entre la membrane basale glomérulaire et les cellules épithéliales. Secondairement, il y a réaction de la membrane basale elle-même qui émet des prolongements sous forme de spicules qui séparent d'abord les dépôts, puis les entourent complètement. En microscopie photonique, les dépôts peuvent être visualisés au Trichrome et les spicules par le PAS méthénamine (PASM). Cependant, au début de la maladie, quand les spicules ne sont pas encore visibles, l'image histologique peut être normale. Quel que soit le stade d'évolution, l'image en immunofluorescence est caractéristique et démontre la présence de dépôts finement granuleux, réguliers et diffus le long des parois, surtout d'IgG et à un moindre degré de C3 (Fig. 1a). Cependant, de rares cas de GNP membraneuse, avec dépôts linéaires d'IgG et de C3, ont été rapportés et nous en avons personnellement observé deux cas (Fig. 1b). Une hypothèse pour expliquer ce phénomène est que, secondairement au remaniement de la MBG, un Ag



**A**

Fig. 1a. — GNP membraneuse. Dépôts granuleux, réguliers et diffus d'IgG le long des parois des capillaires glomérulaires donnant au côté externe de la MBG un aspect en dentelle. X : 1,870.



**B**

Fig. 1b. — GNP membraneuse. Dépôts d'aspect linéaire, diffus, épais d'IgG le long des parois des capillaires glomérulaires. X : 935.



Fig. 2 — GNP aiguë. Gros dépôts granuleux de C3 distribués de façon irrégulière sur le côté externe des parois des capillaires glomérulaires. Présence de C3 également dans le mésangium. X : 935.



Fig. 3 — GNP à Ac anti-MBG (syndrome de Goodpasture). Dépôts d'aspect linéaire, fins, diffus d'IgG le long des parois des capillaires glomérulaires. X : 935.

de cette membrane devenu immunogène a stimulé la sécrétion d'Ac anti-MBG qui se sont localisés sur cette dernière. Dans ces cas, l'étude ultrastructurale peut préciser le diagnostic.

*Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes* – Dans cette affection, l'étude en immunofluorescence est classiquement négative. Cependant, certains auteurs ont observé récemment la présence de dépôts mésangiaux d'IgM et de C3 dans un certain nombre de cas<sup>15,16</sup>. Il ne semble pas que la présence de ces dépôts d'IgM ait une signification sur l'évolution clinicopathologique de la maladie<sup>16</sup> et il n'est pas certain que la présence d'IgM reflète le dépôt de complexes immuns. Il peut plutôt s'agir de l'accumulation d'IgM dans le mésangium secondaire à un défaut de clearance.

*GNP Proliférative endocapillaire* – C'est la GNP aiguë post-infectieuse caractérisée en microscopie photonique par la présence de gros dépôts irréguliers extra-membraneux qui peuvent être visualisés au Trichrome (humps). En immunofluorescence, l'image est caractérisée par la présence de gros dépôts granuleux d'IgG et de C3 distribués de façon irrégulière le long des parois des capillaires glomérulaires, du côté externe de la MBG (Fig. 2). Au stade aigu, des dépôts mésangiaux d'IgG et de C3 peuvent également être retrouvés. Plus tard, les dépôts d'IgG disparaissent et seuls les dépôts de C3 persistent, et ce, parfois, pendant plusieurs mois.

*GNP proliférative endo- et extra-capillaire* – C'est la GNP dite rapidement progressive dans laquelle la prolifération est mixte, à la fois endocapillaire et épithéliale, cette dernière étant souvent la plus marquée. Dans ce groupe histologique de glomérulopathie, on distingue trois sous-groupes:

1. La GNP rapidement progressive idiopathique et celle de la polyartérite noueuse dans laquelle l'immunofluorescence est généralement négative, sauf pour la présence de fibrine dans les croisants épithéliaux.
2. La GNP du syndrome de Goodpasture dans laquelle l'immunofluorescence démontre des dépôts linéaires d'IgG et, à un moindre degré, de C3, d'où l'importance d'une étude en immunofluorescence dans les cas de GNP rapidement progressive (Fig. 3).
3. Un certain nombre de GNP rapidement progressive sont en fait des GNP membrano-prolifératives avec prolifération épithéliale.

*GNP membrano-proliférative* – Ce groupe se distingue en deux principaux sous-groupes: la GNP membrano-proliférative à dépôts sous-endothéliaux, encore appelée de Type I et la GNP membrano-proliférative à dépôts denses intra-membraneux, encore appelée de Type II.

Dans la GNP à dépôts sous-endothéliaux, des dépôts granuleux, massifs, d'IgG et de C3 sont visualisés dans le mésangium et le long des parois

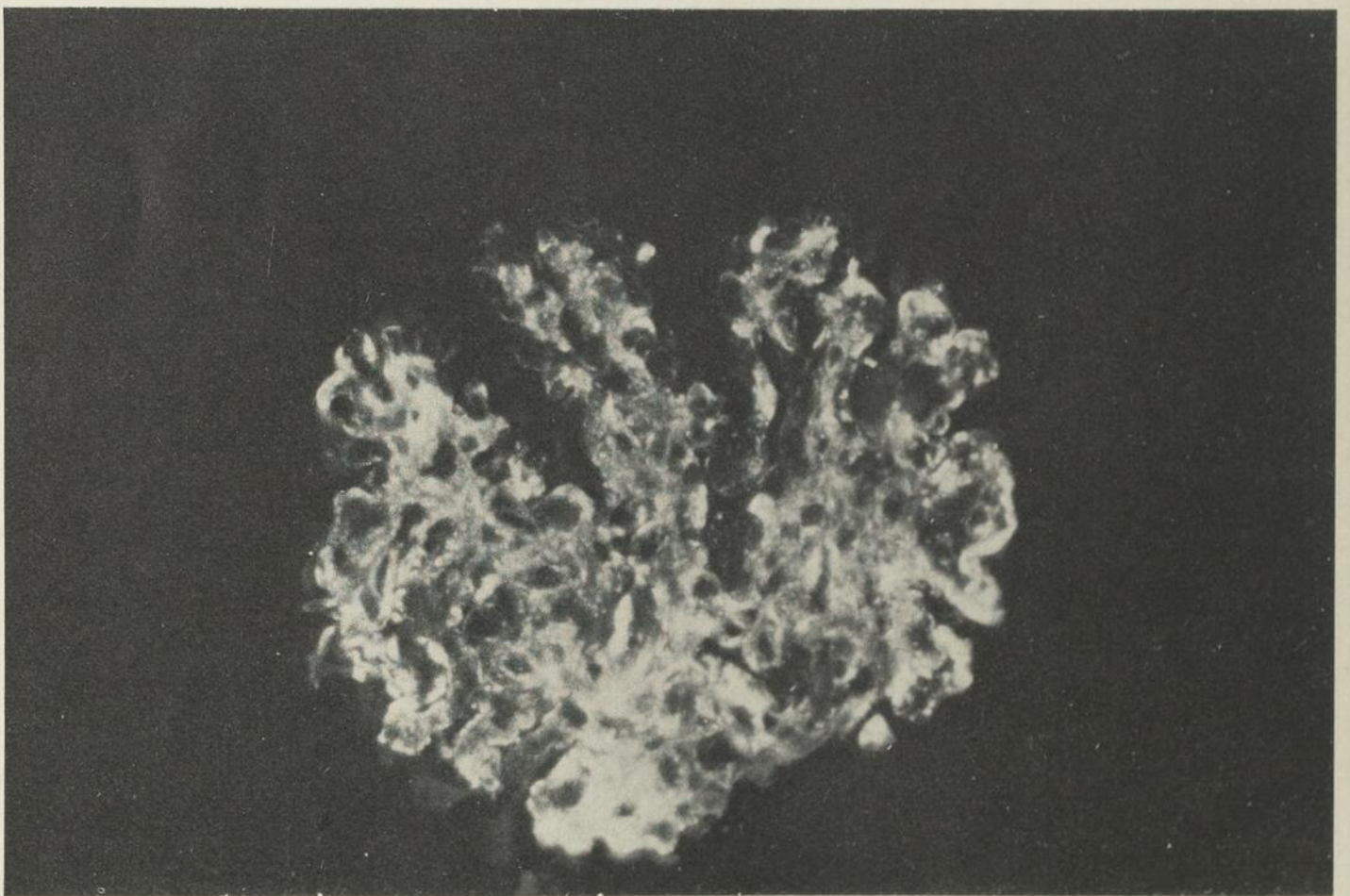


Fig. 4 — GNP membrano-proliférative à dépôts sous-endothéliaux. Dépôts massifs d'IgG localisés dans les espaces mésangiaux et dans la région sous-endothéliale le long des parois des capillaires glomérulaires. X : 935.

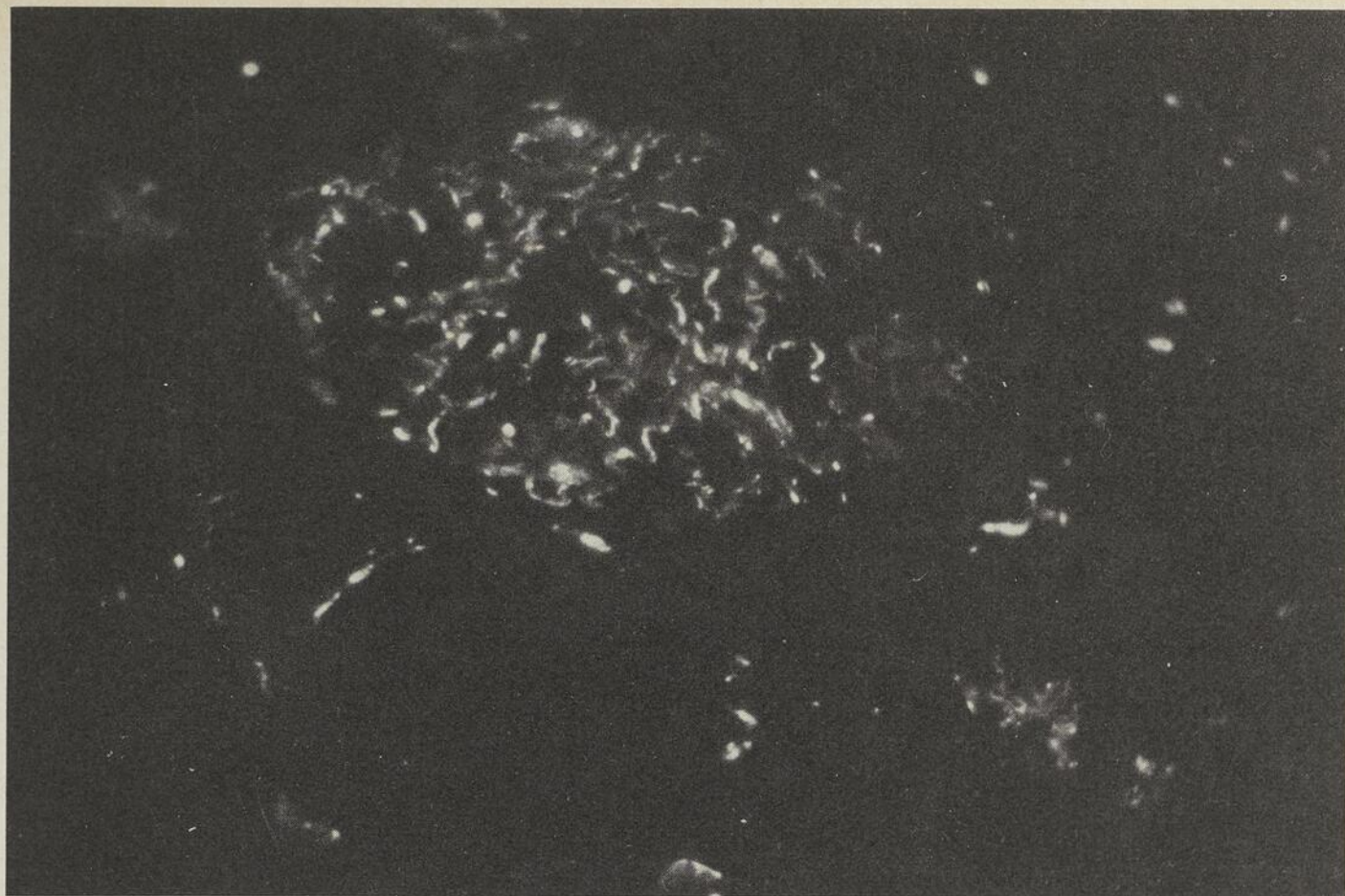


Fig. 5 — GNP membrano-proliférative à dépôts denses intra-membraneux. Dépôts de C3 sur les parois des capillaires glomérulaires et sur les MBT. X : 935.

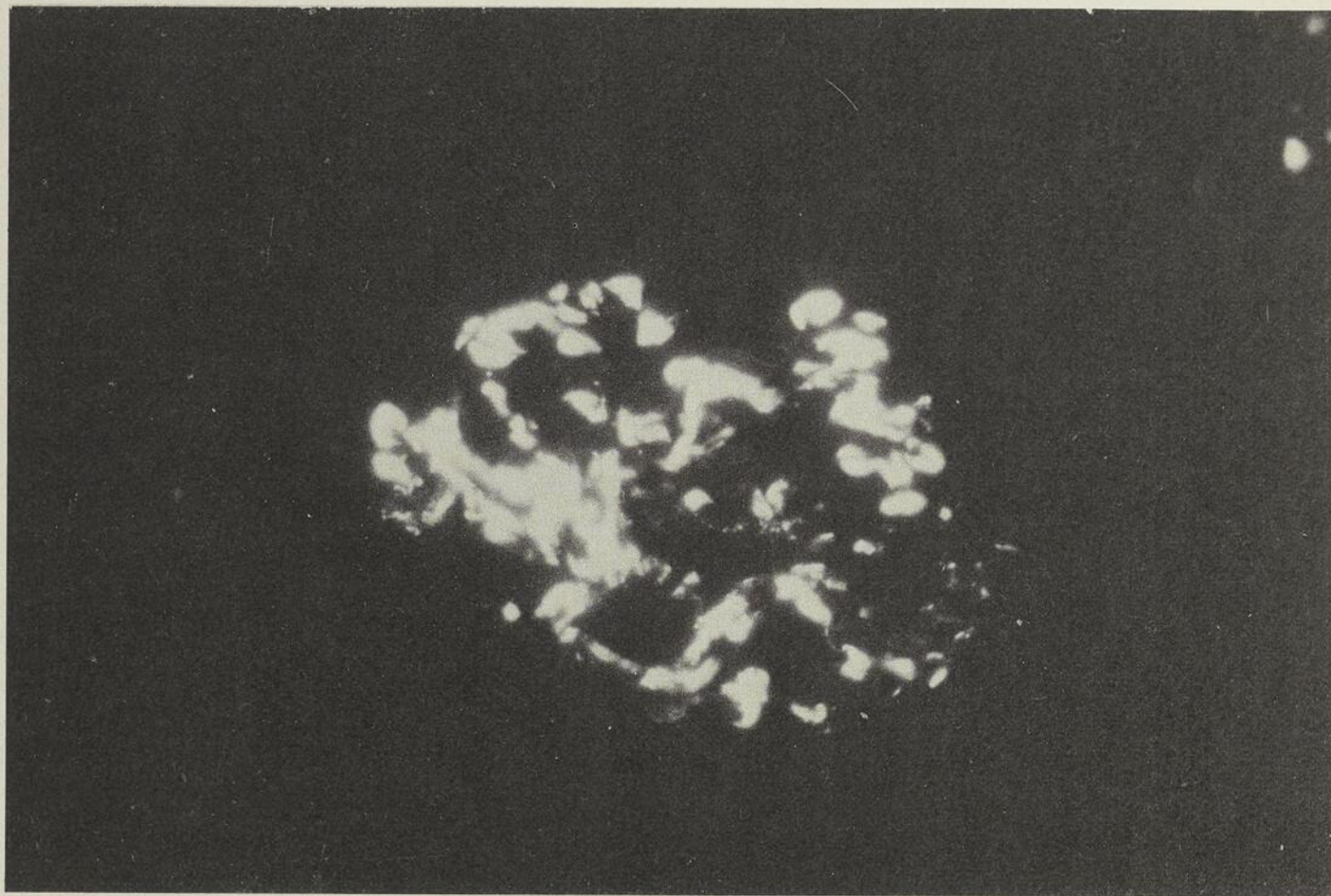


Fig. 6 — Maladie de Berger. Dépôts strictement mésangiaux, diffus d'IgA. X : 935.

des capillaires glomérulaires (Fig. 4). Ces dépôts sous-endothéliaux repoussent la MBG vers l'extérieur si bien que le contour externe des parois des capillaires glomérulaires apparaît lisse.

Dans la GNP membrano-proliférative à dépôts denses, l'immunofluorescence révèle la présence de dépôts exclusifs de C3, sans Ig, dans le mésangium, le long des parois des capillaires glomérulaires et sur les MBT (Fig. 5). En microscopie électronique, ces dépôts sont identifiés comme des dépôts électriquement denses, rubanés, localisés à l'intérieur-même de la MBG.

Cependant, il y a quelques exceptions, puisque certains auteurs ont rapporté des GNP membrano-prolifératives à dépôts sous-endothéliaux avec dépôts exclusifs de C3<sup>17</sup>. Nous en avons personnellement observé un cas.

Il faut également préciser que certains cas dont l'évolution clinique et biologique est identique à celle d'une GNP membrano-proliférative, ont des lésions morphologiques qui n'en sont pas caractéristiques. Il s'agit d'un groupe actuellement mal défini, hétérogène, et certains auteurs ont tenté de classer ces cas comme un troisième type de GNP membrano-proliférative<sup>18-20</sup>, ce qui est certainement prématuré.

*GNP à dépôts intercapillaires d'IgA* – Il s'agit d'une lésion qui a été décrite par Berger<sup>21</sup> et qui est caractérisée cliniquement par des épisodes réci-

divants d'hématurie macroscopique qui suivent de quelques jours une infection des voies respiratoires supérieures. Quelle que soit l'image histologique, l'immunofluorescence démontre la présence de dépôts mésangiaux prédominants d'IgA accompagnés par des dépôts d'IgG, de C3 et plus rarement d'IgM; même si les lésions histologiques sont segmentaires, les dépôts sont toujours diffus (Fig. 6).

*Hyalinose segmentaire et focale* – Alors que chez l'enfant cette maladie se retrouve dans un groupe relativement homogène de patients, aussi bien en ce qui concerne la pathologie que l'évolution clinique, chez l'adulte cette maladie constitue une entité beaucoup plus hétérogène. Elle peut être associée à des glomérulopathies diabétiques, des cas de maladie de Berger, des pyélonéphrites chroniques. Toujours, la protéinurie est importante. En immunofluorescence, on met en évidence la présence de dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions segmentaires (Fig. 7).

*Lupus érythémateux disséminé* – Les études en immunofluorescence ont démontré l'importance de pratiquer une biopsie rénale précocement, même en l'absence de signes cliniques importants d'atteinte rénale. En effet, notre expérience personnelle et celle d'autres auteurs<sup>22</sup> ont démontré la présence de dépôts parfois importants d'Ig et de C, même en l'absence de signes cliniques d'atteinte rénale ou d'altérations morphologiques glomérulaires. Les ré-

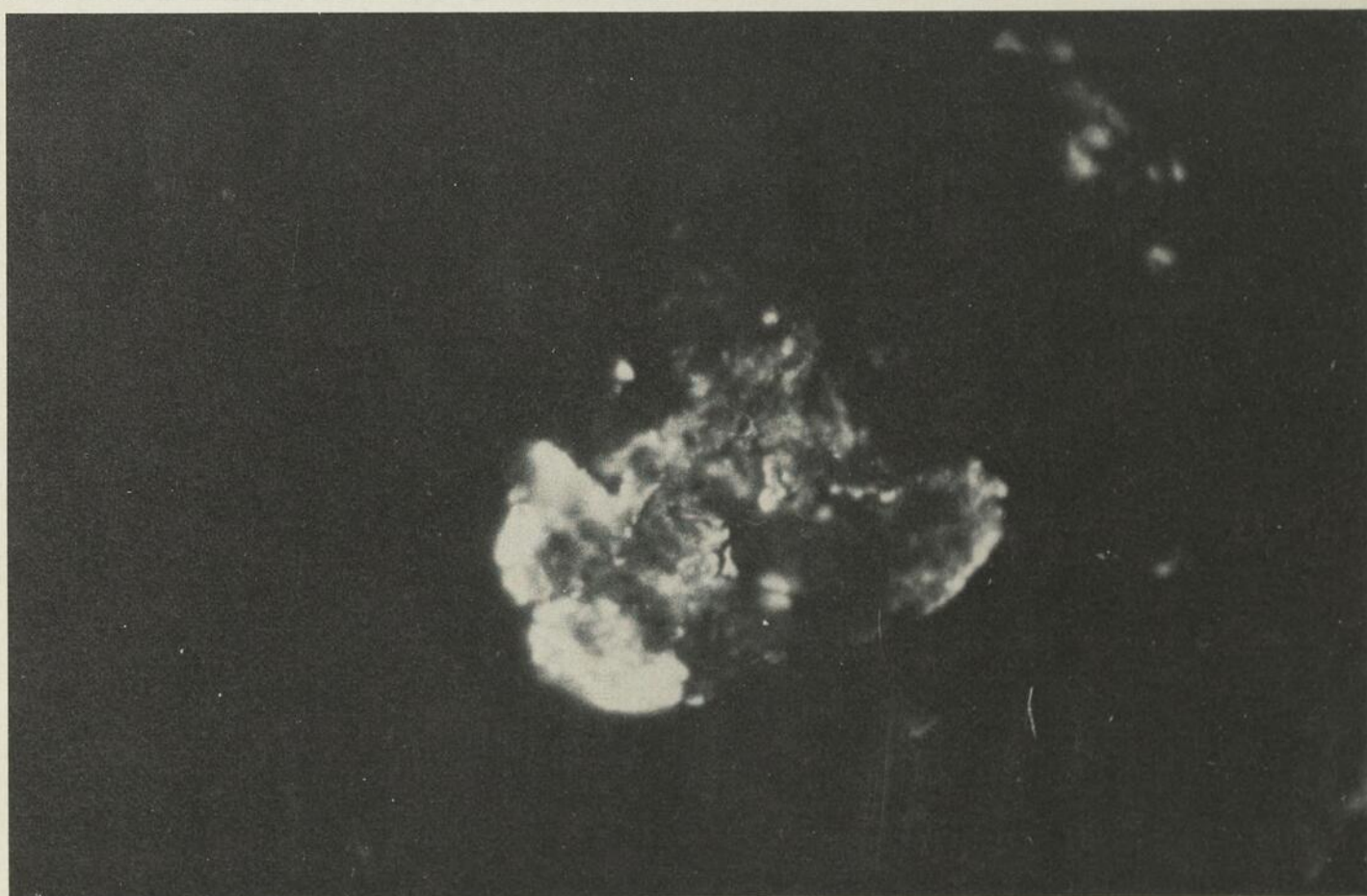


Fig. 7 — Hyalinose segmentaire et focale. Dépôts d'IgM dans une lésion segmentaire. X : 935.



# action lente, mais sûre\*

\*En six ans, on a prescrit au Canada plus de deux cents millions de dragées SLOW-K (de mai 1970 à mai 1976). Durant cette période, on n'a rapporté que cinq observations de symptômes gastro-intestinaux que l'on a attribués à des ulcérations intestinales. Ces manifestations symptomatiques ont cependant pu être résorbées dans tous les cas sans avoir recours à l'intervention chirurgicale. Ces données font ressortir le rapport risques/avantages extrêmement favorable inhérent à la thérapie au SLOW-K, quand on met celle-ci en balance avec les dangers présentés par l'hypokaliémie.

*"... la seule forme satisfaisante de kalithérapie orale".<sup>1</sup>*

## **Slow-K<sup>®</sup>**

(dragées de chlorure de potassium à libération lente)

**C I B A**  
DORVAL, QUEBEC  
H9S 1B1

Pour guide thérapeutique, voir page 520

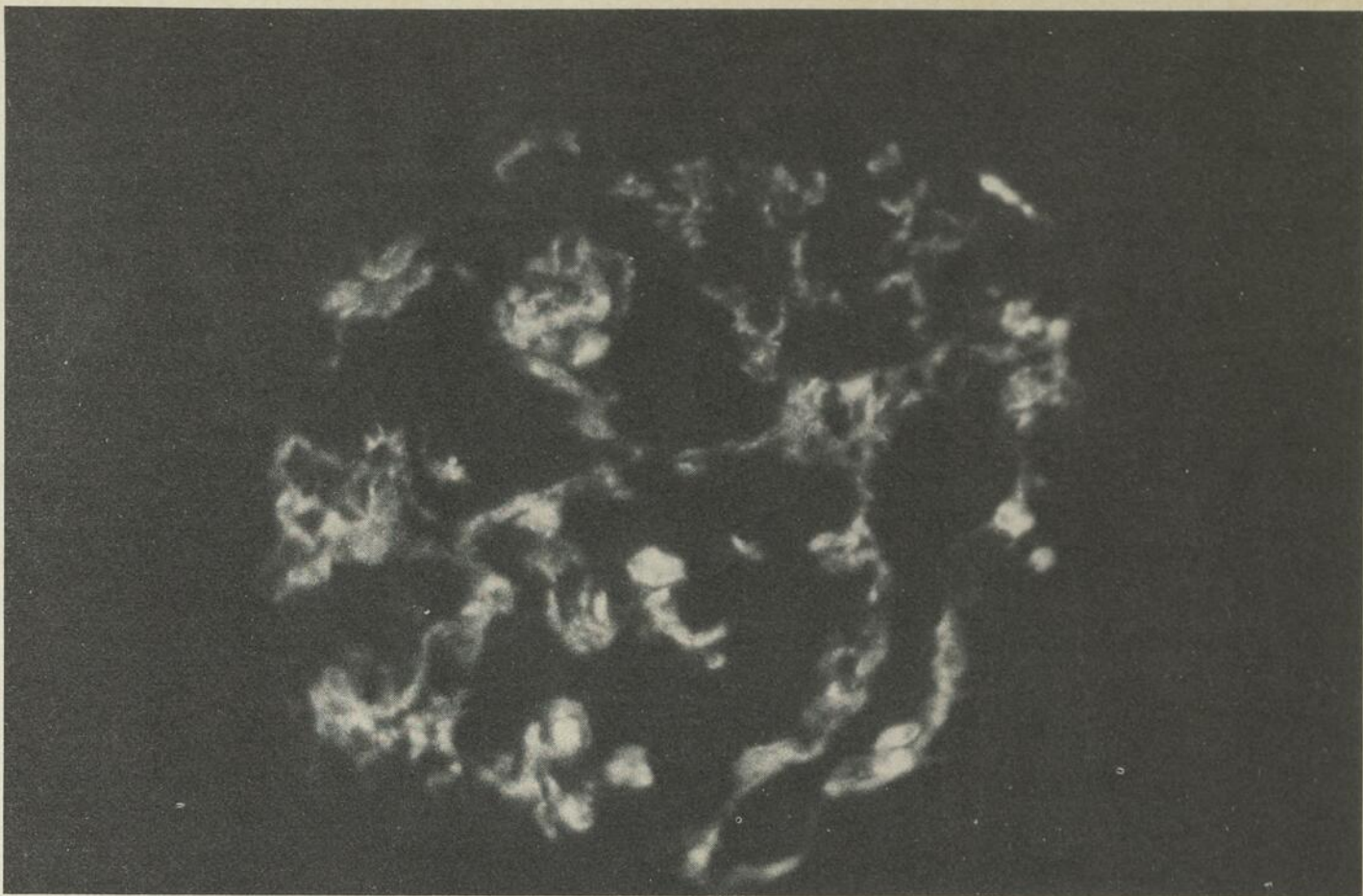


Fig. 8 — Lupus érythémateux disséminé. Dépôts mésangiaux d'IgM. X : 935.

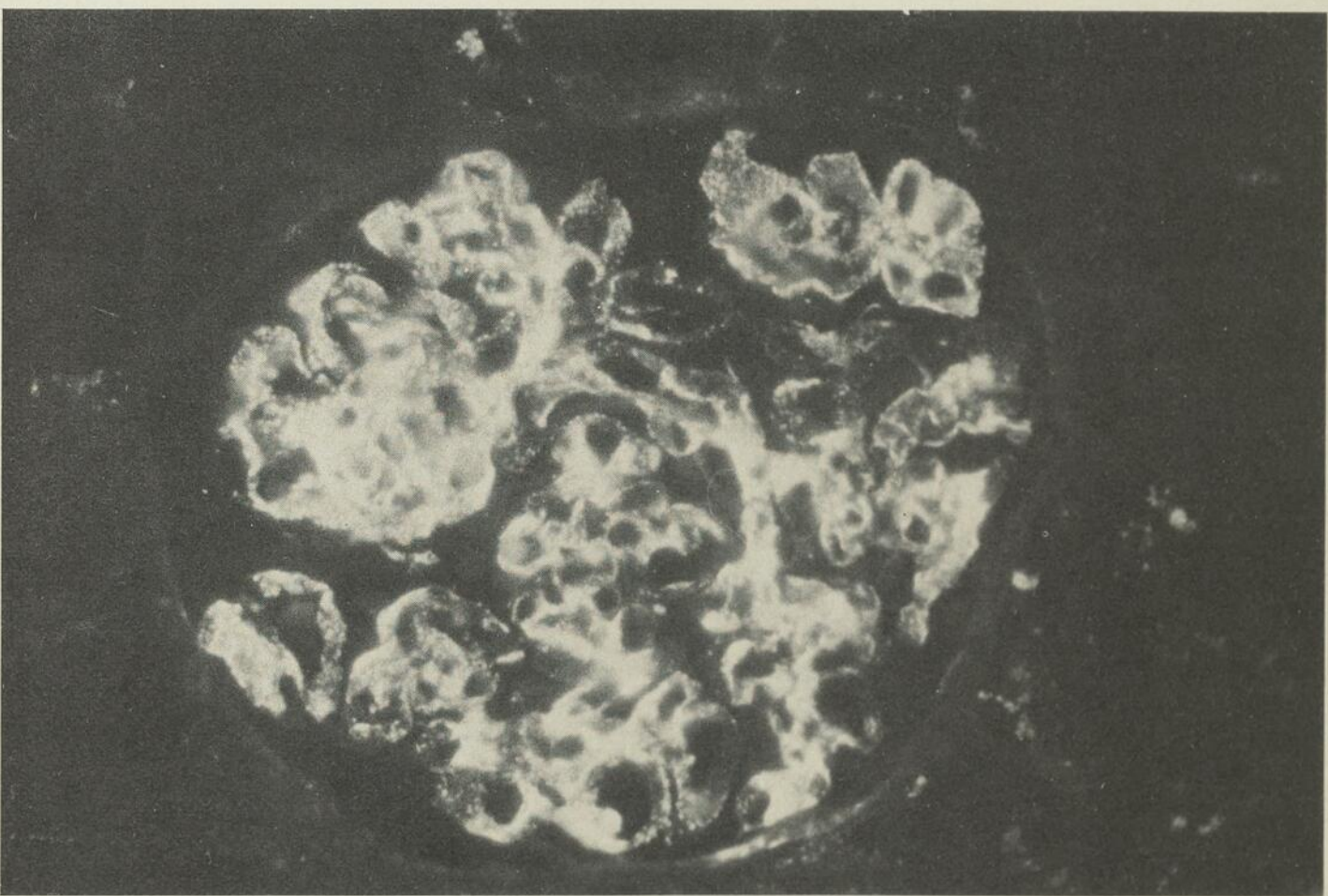


Fig. 9 — Lupus érythémateux disséminé. Dépôts granuleux, diffus d'IgG dans les espaces mésangiaux et dans la région sous-endothéliale le long des parois des capillaires glomérulaires. Présence également de dépôts extra-membraneux. X : 935.

Les risques  
de mort subite chez  
vos patients qui relèvent  
d'un infarctus du myocarde  
viennent d'être réduits  
de moitié.

Résultats d'une étude récente chez des malades

# ANTURAN A ABAISSÉ

## LE TAUX ANNUEL DES DÉCÈS PAR CARDIOPATHIE DE 48,5% PAR RAPPORT AU PLACEBO

### L'étude

Dans une étude prospective, randomisée, à double insu, multicentre et portant sur 1475 malades, on a comparé l'effet de l'Anturan 200 mg q.i.d. à celui d'un placebo dans la prévention de la mortalité par cardiopathie chez les patients relevant d'un infarctus du myocarde.

Vingt et un hôpitaux américains et 5 canadiens ont participé à la recherche.

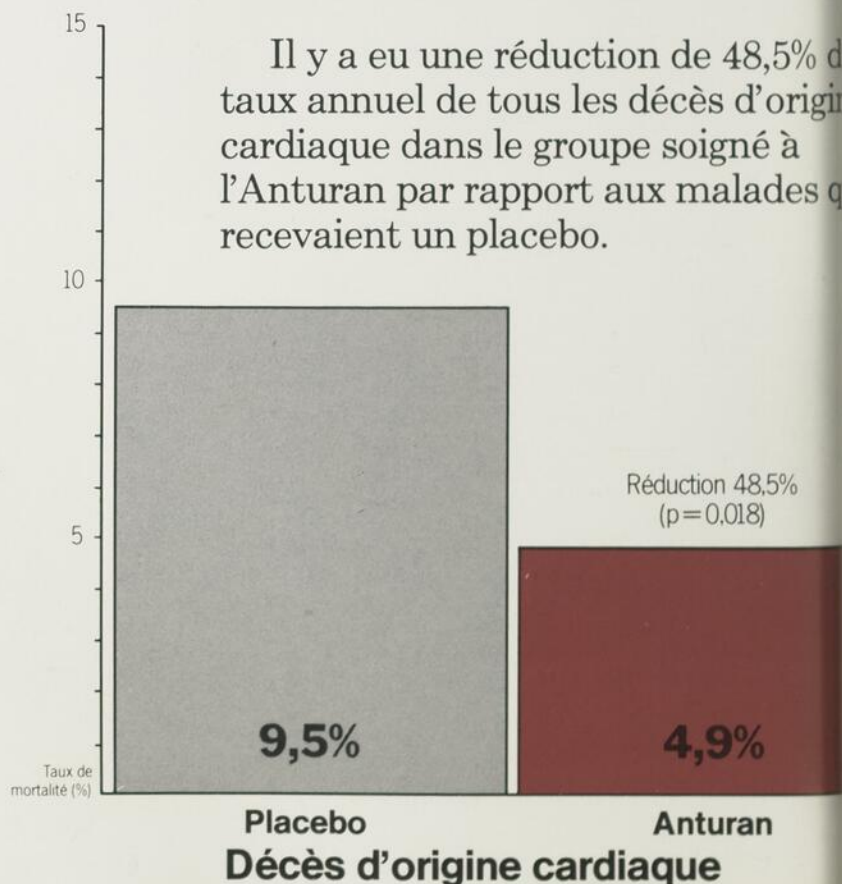
Des médecins, des épidémiologistes et des biostatisticiens canadiens et américains ont assuré la coordination du projet.

#### RÉFÉRENCE:

1. Sulfinpyrazone in the Prevention of Cardiac Death after Myocardial Infarction. The Anturan Reinfarction Trial. The Anturan Reinfarction Trial Research Group. In: New England Journal of Medicine, Vol. 298, No. 6, Feb. 9, 1978.

### Les résultats de l'étude

Il y a eu une réduction de 48,5% du taux annuel de tous les décès d'origine cardiaque dans le groupe soigné à l'Anturan par rapport aux malades qui recevaient un placebo.



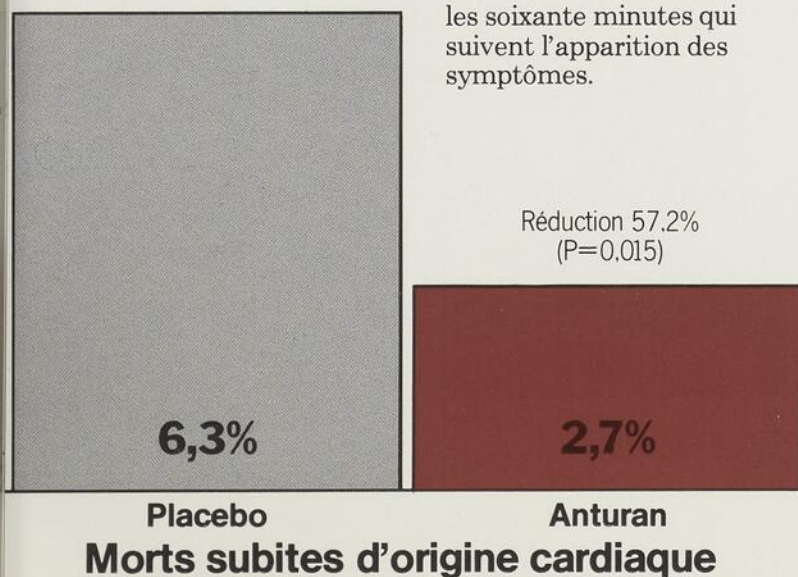
alaevant d'un infarctus du myocarde:<sup>1</sup>

# LE TAUX ANNUEL DE MORTS SUBITES D'ORIGINE CARDIAQUE\* DE 57,2% PAR RAPPORT AU PLACEBO

## Les résultats de l'étude

On a observé une diminution de 57,2% du taux des morts subites\* d'origine cardiaque chez les malades soignés à l'Anturan par rapport au groupe de contrôle.

\*Mort subite: décès dans les soixante minutes qui suivent l'apparition des symptômes.



“Comme le reflètent les données, la randomisation, l'observance du traitement et la tolérance au médicament ont été excellentes.”<sup>1</sup>

## Conclusion

“Il y a, aux États-Unis, environ 900 décès par semaine parmi les malades qui relèvent d'un infarctus aigu du myocarde. En admettant que les avantages du traitement à la sulfinpyrazone se maintiennent au cours des étapes subséquentes de l'étude, une interprétation conservatrice de l'ensemble des résultats obtenus à date laisse entrevoir la possibilité d'une réduction du nombre de décès par cardiopathie de 200 à 300 par semaine au cours de la première année suivant l'infarctus.”<sup>1</sup>

C'est une question de vie.

**ANTURAN**<sup>®</sup>  
**200mg** quatre fois par jour

## Résumé<sup>1</sup>

L'étude sur l'effet de l'Anturan sur les récives d'infarctus du myocarde est un essai clinique randomisé, à double insu, multicentre dans lequel on compare l'administration de la sulfapyrazone (200 mg quatre fois par jour) à celle d'un placebo dans la prévention des décès par cardiopathie chez des patients qui relèvent d'un infarctus du myocarde démontré. Les résultats représentent des données recueillies auprès des 1 475 patients retenus dans l'étude. Ces malades ont été admis dans l'étude de 25 à 35 jours après leur infarctus du myocarde et ont été suivis en moyenne pendant 8,4 mois. Comme le reflètent les données, la randomisation, l'observance du traitement et la tolérance au médicament ont été excellentes.

Les 69 décès enregistrés ont été dus à des causes cardiovasculaires (68 décès par cardiopathie et un d'origine cérébrovasculaire). Le taux annuel des décès par cardiopathie a été de 9,5% dans le groupe qui prenait un placebo et de 4,9% chez les malades soignés à la sulfapyrazone, soit une réduction de 48,5% (P=0,018). Le taux annuel des morts subites d'origine cardiaque a été de 6,3% dans le groupe recevant un placebo et 2,7% dans le groupe soigné à la sulfapyrazone, soit une baisse de 57,2% (P=0,015). La sulfapyrazone semble réduire efficacement le nombre de décès par cardiopathie au cours de la première année qui suit l'infarctus du myocarde. (N.Engl. J. Med. 298: 289-295, 1978)

## Guide de prescription

### INDICATIONS

1 Etats cliniques où le comportement plaquettaire anormal est un facteur causal ou un phénomène associé tel que démontré par:

- la thrombo-embolie chez les malades porteurs de prothèses cardiaques ou vasculaires
- la thrombose veineuse récidivante
- la thrombose en présence d'un shunt artérioveineux.

2 Goutte chronique, tant à la phase intercritique ou silencieuse qu'au stade de l'arthrite goutteuse.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### Etats thrombo-emboliques.

La posologie habituelle est de 600 à 800 mg par jour, en doses fractionnées. On recommande de ne pas dépasser la dose de 1000 mg par jour (soit 20 mg/kg pour un poids de 50 kg).

**Goutte.** La posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour, en doses fractionnées. On peut augmenter cette posologie moyenne jusqu'à 800 mg par jour, si nécessaire, ou la réduire à 200 mg une fois que l'urémie a été abaissée de façon satisfaisante. La dose minimale efficace doit être administrée indéfiniment et sans interruption, même pendant les crises qui devraient être traitées simultanément soit avec la Butazolidine, soit avec la colchicine.

Si l'on substitue Anturan à un autre agent uricosurique, on doit administrer au départ la dose entière.

Il est important de répartir le mieux possible la dose totale sur 24 heures. On recommande de prendre Anturan aux heures de repas.

### CONTRE-INDICATIONS

La sécurité de la sulfapyrazone chez la femme enceinte n'a pas encore été établie. Le produit ne doit donc pas être administré pendant la grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages à en attendre ne l'emportent sur les dangers éventuels pour le fœtus.

Ulcère gastro-duodéal en évolution.

Hypersensibilité à la sulfapyrazone et aux autres dérivés pyrazolés.

Affection hépatique ou rénale grave sauf dans les cas où l'agrégation plaquettaire est en cause.

### MISE EN GARDE

Eviter la salicylothérapie, si l'on ne peut exercer une surveillance étroite en cours de traitement, et ce, pour les raisons suivantes.

i) Les salicylates et les citrates antagonisent l'action uricosurique de la sulfapyrazone et peuvent de ce fait interférer avec l'élimination de l'acide urique.

ii) Les salicylates sont susceptibles de provoquer une prolongation imprévisible et parfois importante du temps de saignement. En association avec la sulfapyrazone, ils peuvent entraîner des épisodes hémorragiques. Par conséquent, si lors du traitement avec Anturan, on doit donner en même temps de l'aspirine ou un congénère chimique, les malades devront être avertis de signaler immédiatement tout épisode hémorragique anormal.

L'administration d'Anturan nécessite de la prudence chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal cicatrisé.

### PRÉCAUTIONS

Comme avec tous les composés pyrazolés on doit surveiller de près les patients traités avec Anturan, et il est conseillé d'effectuer des numérations globulaires périodiques en cours de traitement.

Des rapports récents ont indiqué qu'Anturan potentialise les effets des sulfamides tels que la sulfadiazine et le sulfisoxazole. D'autres composés pyrazolés, comme la phénylbutazone, potentialisent les effets hypoglycémiques des sulfonilurés. On a également signalé que la phénylbutazone intensifie les effets de l'insuline chez les diabétiques. Il est par conséquent recommandé d'user de prudence lorsque l'on administre Anturan conjointement avec l'insuline, les sulfamides, les agents hypoglycémiques sulfonilurés et d'une manière générale, avec tous les agents reconnus

pour leur capacité de se substituer ou d'être remplacés par d'autres substances aux sites de liaison sérumalbumine comme par exemple, la pénicilline.

En raison de sa puissance comme uricosurique, Anturan peut précipiter, chez les patients atteints d'hyperuricémie, une lithiase urinaire et des coliques néphrétiques, notamment au cours des premiers stades de traitement. C'est pourquoi il convient de prescrire des liquides en quantité suffisante, de même que des alcalins, à ces patients.

Etant donné qu'Anturan modifie le comportement des plaquettes et que, par conséquent, il interfère avec l'un des éléments du système de coagulation sanguine, il convient d'user de prudence si on l'administre conjointement avec certains antivitamines K, celles-ci inhibant aussi la coagulation par un mécanisme différent. On devra faire régulièrement des vérifications du temps de saignement.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors du traitement avec Anturan, les malaises gastriques ont été les réactions observées le plus fréquemment. Le médicament peut aussi aggraver ou réactiver l'ulcère gastro-duodéal. On a également signalé des cas d'hémorragie gastro-intestinale.

Des éruptions cutanées ont été signalées. Ces cas sont rares, mais s'ils se produisent, ils justifient un arrêt du traitement.

L'anémie, la leucopénie, l'agranulocytose et la thrombopénie sont rarement liées à l'administration d'Anturan.

### PRÉSENTATIONS

**Anturan 100 mg.** Chaque comprimé blanc, rainuré, monogrammé Geigy et portant les lettres d'identification FK, renferme 100 mg de sulfapyrazone, norme Geigy. Flacons de 100 et 1.000.

**Anturan 200 mg.** Chaque dragée blanche, monogrammée Geigy, renferme 200 mg de sulfapyrazone, norme Geigy. Flacons de 100 et 500. Monographie fournie sur demande.

G-8033

C'est une question de vie.

**ANTURAN<sup>®</sup>**  
**200** quatre fois  
**mg** par jour

**Geigy**

Dorval, Qué. H9S 1B1

sultats de l'immunofluorescence peuvent donc varier suivant le stade d'évolution de la GNP et l'image histologique.

1. Une absence de dépôts glomérulaires correspond toujours à une absence de lésions histologiques.
2. Des dépôts glomérulaires strictement mésangiaux correspondent à une absence de lésions histologiques ou à la présence d'une prolifération mésangiale relativement discrète. Dans ces cas, même si les dépôts peuvent être de nature variée et contenir à la fois de l'IgG, de l'IgA, de l'IgM, du C3 et du C4, souvent l'Ig prédominante est l'IgM (Fig. 8).
3. Des dépôts glomérulaires à la fois mésangiaux et sous-endothéliaux correspondent à une prolifération endocapillaire diffuse ou à des images histologiques de GNP membrano-proliférative. Dans tous ces cas, toutes les Ig sont présentes de même que le C3 et le C4 (Fig. 9). Souvent, ces cas s'accompagnent également de dépôts extra-membraneux.
4. Des dépôts glomérulaires extra-membraneux diffus sont retrouvés dans la forme membraneuse de la GNP lupique. Cependant, la GNP membraneuse lupique est parfois associée à une prolifération mésangiale.

Quelle que soit la forme histologique de la glo-

mérulopathie, des dépôts de fibrine peuvent être démontrés dans les lésions segmentaires nécrosantes.

*Purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein* – Dans cette pathologie, entre les formes histologiques mineures et les formes plus graves, la qualité et la disposition des dépôts demeurent essentiellement les mêmes. On note en effet la présence de dépôts mésangiaux prédominants d'IgA, accompagnés de dépôts d'IgG, de C3 et de dépôts importants de fibrine. Même dans les formes plus sévères, les dépôts débordent rarement le long des parois des capillaires glomérulaires et de toute façon ils prédominent nettement dans le mésangium. De plus, il n'y a pas de relation directe entre la quantité des dépôts et la sévérité des lésions.

En l'absence d'histoire clinique, il peut donc être difficile de distinguer un purpura rhumatoïde d'une maladie de Berger par l'immunofluorescence seule. Classiquement, la seule distinction est la présence de fibrine dans le purpura rhumatoïde (Fig. 10). Cependant, nous avons observé quelques cas de maladie de Berger avec dépôts relativement importants de fibrine.

*GNP associées aux cirrhoses* – Dans ce groupe, quelle que soit l'image histologique, l'IgA prédomine, mais la disposition des dépôts varie suivant la lésion morphologique. S'il s'agit d'une lésion strictement mésangiale, longtemps appelée glomérulosclé-

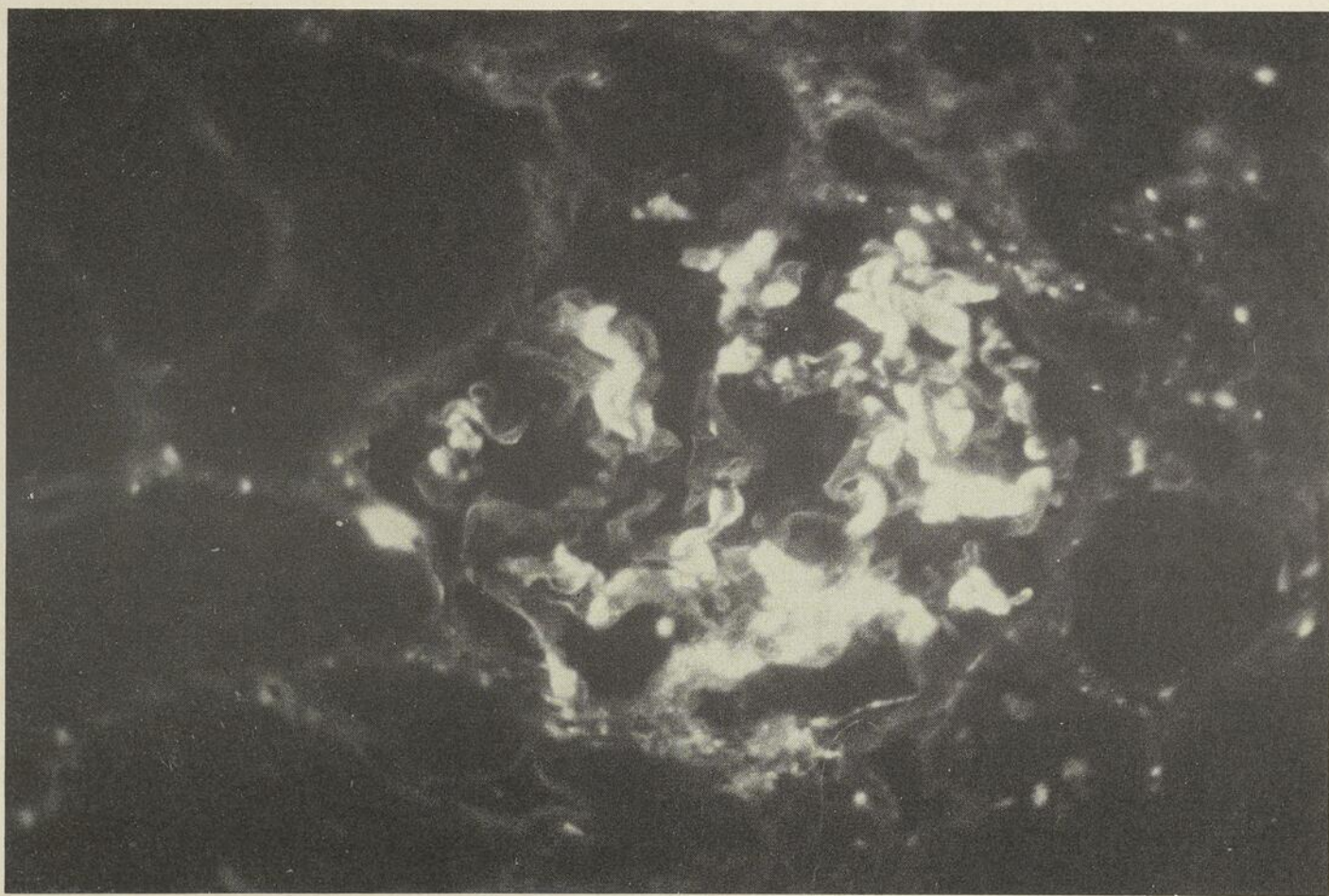


Fig. 10 — Purpura rhumatoïde. Dépôts mésangiaux, diffus de fibrine. X : 935.

rose cirrhotique, les dépôts d'IgA sont mésangiaux et accompagnés par des dépôts d'IgG et de C3<sup>23</sup>. S'il s'agit d'une GNP membrano-proliférative, les dépôts d'IgA, IgG et C3 sont à la fois mésangiaux et sous-endothéliaux<sup>24,25</sup>.

*Cryoglobulinémies mixtes IgG-IgM* – Dans cette lésion, quelques études par immunofluorescence<sup>26,27</sup> ont démontré la présence de dépôts d'IgG, d'IgM et de C3 dans les thrombi intra-capillaires, de même que des dépôts granuleux d'IgG IgM et C3, le long des parois des capillaires glomérulaires, suggérant qu'il s'agit de complexes immuns.

*Macroglobulinémie de Waldenström* – L'étude en immunofluorescence démontre la présence exclusive d'IgM sans C3 dans les thrombi intra-capillaires<sup>26</sup>, suggérant qu'il ne s'agit pas de complexes immuns mais plutôt d'un dépôt passif des IgM anormales circulantes. Cependant, d'autres auteurs ont rapporté la présence de dépôts d'Ig et de C3 le long des parois des capillaires glomérulaires, dépôts confirmés en ultrastructure<sup>28</sup>. Par contre, dans le myélome multiple, l'immunofluorescence glomérulaire est négative<sup>26,29</sup>. Dans les gammopathies bénignes, la présence de dépôts glomérulaires intra-capillaires d'IgG ou d'IgA, suivant la protéine anormale présente, est associée avec la présence de cryoglobulines<sup>26</sup>.

*Amyloïdose* – Dans l'amyloïdose, les résultats ont été souvent contradictoires, certains auteurs obtenant des résultats négatifs<sup>26</sup>, alors que d'autres observaient une fluorescence positive pour les Ig et le C3<sup>30,31</sup>. Nous avons personnellement étudié deux cas, dans lesquels nous avons observé une fluorescence faible des dépôts d'amyloïde dans les glomérules avec tous les antisérums utilisés.

*Micro-angiopathie thrombotique* – Classiquement l'immunofluorescence est positive avec un antisérum anti-fibrinogène ou anti-fibrine, à la fois dans les thrombi intra-capillaires et le long des parois des capillaires glomérulaires. Récemment, nous avons eu l'occasion d'étudier les biopsies rénales de 8 cas de syndrome hémolytique et urémique<sup>32</sup>. Dans les 8 cas, l'étude en immunofluorescence a démontré des dépôts d'IgM avec ou sans complément, suggérant la possibilité d'une maladie à complexes immuns.

*Diabète* – Dans la glomérulopathie diabétique, des dépôts linéaires d'Ig, en particulier d'IgG et parfois de complément, peuvent être visualisés le long des parois des capillaires glomérulaires. La signification de ces dépôts demeure obscure, puisque la recherche d'Ac anti-MBG s'est avérée négative à la fois dans le sérum et dans les éluats de tissu rénal<sup>33,34</sup>.

*Endocardite bactérienne sub-aiguë* – Les études par immunofluorescence de cas d'endocardite bactérienne sont rares. On a rapporté des dépôts granuleux diffus de C3 le long des parois des capillaires glomérulaires avec ou sans Ig<sup>35,36</sup>.

*Dépôts linéaires* – La présence de dépôts linéaires d'IgG et de C3 le long des parois des capillaires glomérulaires est suggestive d'une GNP à Ac anti-MBG. Cependant, il faut retenir que des dépôts linéaires, en particulier d'IgG, peuvent être observés dans certains cas de GNP membraneuse, de glomérulopathie diabétique et de rejet. De plus, dans des reins qui ont été perfusés avant transplantation avec certains liquides de perfusion, on peut démontrer la présence de dépôts linéaires d'IgG.

*Dépôts prédominants d'IgG avec C3* – Des dépôts finement granuleux, réguliers et diffus le long des parois des capillaires glomérulaires sont caractéristiques d'une GNP membraneuse. D'autre part, des dépôts grossièrement granuleux et irréguliers ayant l'aspect de «humps» du côté externe de la paroi des capillaires glomérulaires sont suggestifs d'une GNP aiguë. Par ailleurs, des dépôts massifs et diffus dans la région sous-endothéliale suggèrent une GNP membrano-proliférative à dépôts sous-endothéliaux. Des dépôts diffus d'IgG et de C3 dans le mésangium et le long des parois, accompagnés de dépôts importants d'IgA et d'IgM, sont fortement suspects d'une GNP lupique.

*Dépôts prédominants d'IgA* – Si ces dépôts sont strictement mésangiaux, trois maladies sont à éliminer: une maladie de Berger, un purpura rhumatoïde d'Henoch-Schönlein et une glomérulopathie mésangiale cirrhotique. Si ces dépôts sont localisés le long des parois des capillaires glomérulaires, il faut songer à une GNP membrano-proliférative associée à une cirrhose. Il faut également rappeler que dans la forme membrano-proliférative de la GNP lupique, des dépôts importants d'IgA sont généralement présents le long des parois.

*Dépôts exclusifs ou prédominants de C3* – Ces dépôts, surtout s'ils sont également présents sur les membranes basales tubulaires, sont fortement suggestifs d'une GNP membrano-proliférative à dépôts denses intra-membraneux. Cependant, il faut retenir que de rares cas de GNP membrano-proliférative à dépôts sous-endothéliaux peuvent n'avoir que des dépôts glomérulaires de C3. De plus, des dépôts exclusifs de C3 sous forme de «humps» peuvent se rencontrer dans les GNP aiguës en résolution et peuvent persister pendant plusieurs mois.

#### TUBULOPATHIES EXPÉRIMENTALES

Il existe deux formes principales de tubulopathies expérimentales: la tubulopathie à Ac anti-MBT et la tubulopathie à complexes immuns. La première est produite en immunisant des animaux par des préparations de MBT ou par des homogénats de reins<sup>37,38</sup>. Après quelques semaines, les animaux développent une néphrite tubulo-interstitielle caractérisée par une nécrose des cellules tubulaires, une infiltration inflammatoire interstitielle et la présence de dépôts linéaires diffus d'IgG et de C3 sur les

MBT. Plus tard, apparaît une GNP à complexes immuns. Le sérum de ces animaux contient des Ac anti-MBT qui réagissent avec les MBT d'une coupe de rein normal. De plus, le transfert d'un sérum provenant d'un animal immunisé à un animal normal produit la même maladie chez ce dernier. Il semble donc que dans ce protocole, la tubulopathie est secondaire aux Ac anti-MBT qui, se fixant sur cette dernière, activent le complément. Au cours de ce processus, des Ag de MBT peuvent être libérés et former avec les Ac anti MBT circulants des complexes immuns. Ces derniers peuvent être la cause de la GNP.

Dans d'autres protocoles expérimentaux, des animaux immunisés avec des homogénats de reins développent une tubulopathie caractérisée par une atteinte tubulaire, une infiltration inflammatoire discrète, une fibrose interstitielle et par la présence de dépôts granuleux irréguliers d'IgG et de C3 sur les MBT<sup>3,9</sup> des tubules proximaux. En microscopie électronique, on peut visualiser des dépôts électriquement denses le long des MBT. Dans le sérum des animaux immunisés, on peut démontrer la présence d'Ac réagissant avec un Ag intra-cytoplasmique des cellules tubulaires proximales. Il semble donc que cette tubulopathie soit secondaire à la déposition de complexes immuns, même si le mécanisme de formation des dépôts demeure inconnu.

L'hypothèse la plus valable est que les complexes sont formés localement au niveau des MBT par la rencontre de l'Ag qui est libéré en dehors de la cellule tubulaire et de l'Ac qui diffuse en dehors des capillaires périlitubulaires.

#### TUBULOPATHIES HUMAINES (TABLEAU I)

*Tubulopathies à Ac anti-MBT* — La présence d'Ac anti-MBT a été détectée dans quelques cas de syndrome de Goodpasture, dans lesquels des dépôts linéaires d'IgG et de C3 ont été démontrés sur les MBG et les MBT des tubules proximaux<sup>40</sup>. On a également observé la présence de dépôts linéaires diffus d'IgG et de C3 sur les MBT dans un cas de GNP aiguë post-streptococcique<sup>41</sup> et dans des allogreffes rénales<sup>40</sup>. Ces cas demeurent cependant rares et la signification pathologique de ces dépôts est difficile à préciser.

*Tubulopathies à complexes immuns* — Quelques cas de néphrites tubulo-interstitielles avec dépôts granuleux irréguliers d'IgG et de C3 (Fig. 11) sur les MBT ont été observés<sup>42,43</sup> et confirmés par la présence de dépôts électriquement denses à l'intérieur des MBT. Cependant, il s'agit rarement de néphropathies tubulo-interstitielles isolées, puisque dans la majorité des cas une lésion glomérulaire est associée. La signification clinicopathologique de ces dépôts est également difficile à préciser.

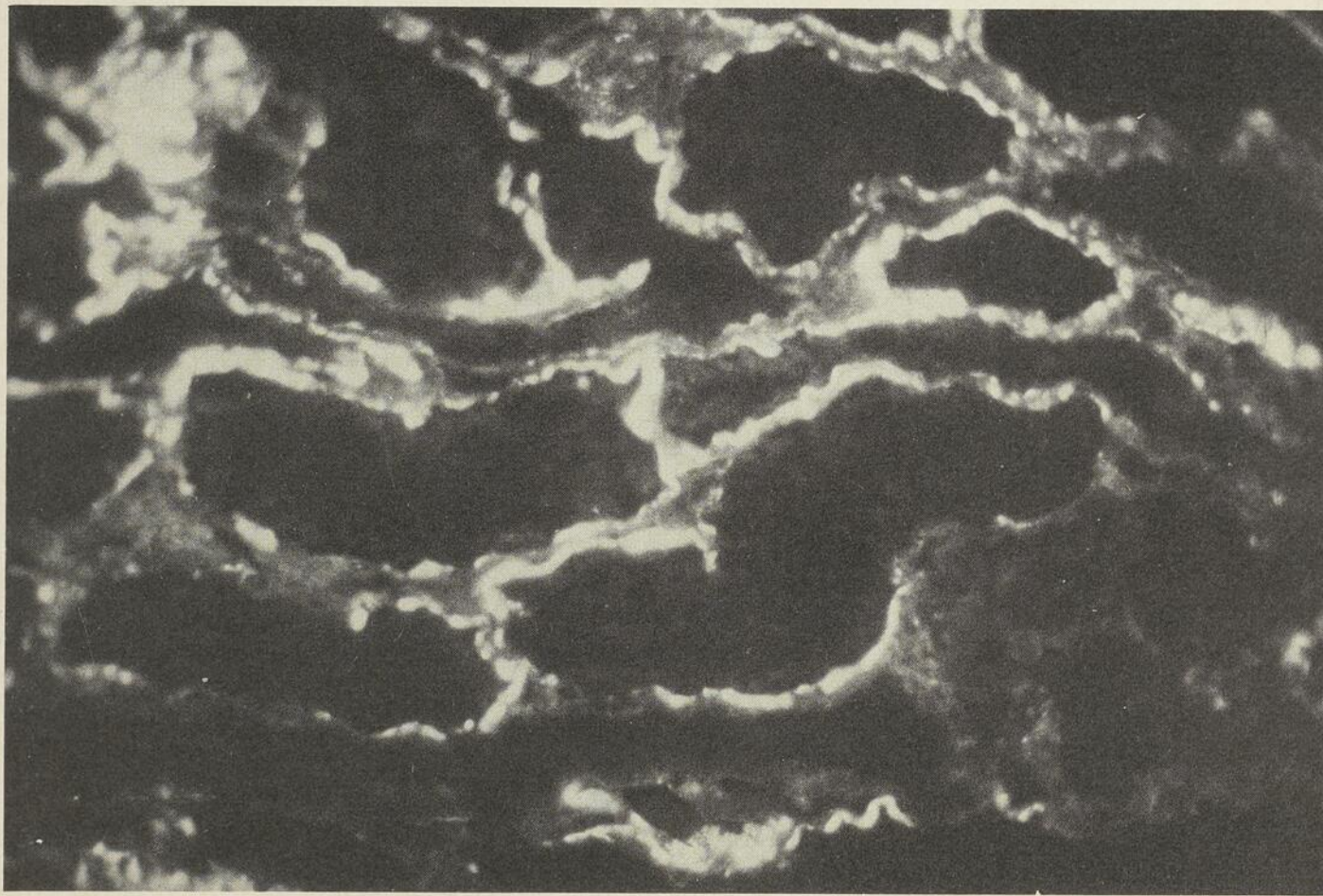


Fig. 11 — Dépôts irréguliers d'IgG le long des MBT dans un cas de GNP membraneuse. X : 935.

## CONCLUSION

Les études expérimentales ont permis de définir les mécanismes immuno-pathologiques responsables des glomérulopathies. L'examen des biopsies rénales humaines a confirmé ces résultats. Il est maintenant admis que l'étude immunohisto-chimique est un élément indispensable au diagnostic des glomérulopathies. En effet, la nature, la disposition et l'aspect des dépôts glomérulaires d'Ig et de complément permettent dans bien des cas de préciser un diagnostic qui demeure incertain après l'étude histologique seule. Il faut cependant préciser que les résultats de l'immunofluorescence, pour être concluants, doivent toujours être interprétés simultanément avec les données obtenues par les études cliniques et morphologiques et en fonction de ces dernières. Par ailleurs, les tubulopathies secondaires à des réactions immuno-pathologiques humorales sont rares et sont encore mal définies. Il est possible que des réactions à médiation cellulaire soient plus fréquemment impliquées dans la physiopathologie des tubulopathies. De nouvelles techniques devront donc être mises au point dans le but d'identifier certains de ces mécanismes à médiation cellulaire.

## Résumé

Divers modèles expérimentaux ont permis de définir les mécanismes immuno-pathologiques pouvant être responsables des glomérulopathies et des tubulopathies. Par la suite, il a été confirmé que les mêmes mécanismes immunologiques étaient impliqués dans certaines glomérulopathies et tubulopathies humaines. L'étude immunohisto-chimique des biopsies rénales humaines permettant de révéler la présence d'antigènes, d'immunoglobulines et de complément dans certaines structures est devenue un élément indispensable pour le diagnostic des lésions rénales. Nous avons défini, à l'aide d'une expérience personnelle et de

celle d'autres auteurs, les différents types de déposition des immunoglobulines et du complément et démontré que certains d'entre eux sont caractéristiques d'entités bien définies. Nous insistons sur la nécessité de tenir compte de l'aspect, de la localisation, de la qualité et de la distribution des dépôts et sur l'importance d'interpréter les résultats en fonction des données cliniques et morphologiques.

## Summary

Various experimental models had been proposed to determine the immunopathologic mechanisms responsible for glomerular and tubular lesions. It was confirmed that similar pathologic mechanisms may be responsible for human glomerular and tubular diseases. Immunohistochemical studies of human renal biopsies can detect the presence of antigens, immunoglobulins and complement in glomeruli or tubules. Immunofluorescence is then an essential technique for renal diseases diagnostic. We tried to define the various patterns of immunoglobulins and complement deposition and demonstrate that some of them are characteristic for specific diseases. Results must be interpreted in consideration with the aspect, localization, quality and distribution of deposits, the clinical information and the morphology of the lesion.

## REMERCIEMENTS

*Cette étude faite sur plus de 500 spécimens biopsiques a été possible grâce à la collaboration des membres du Département de Pathologie et du Service de Néphrologie des hôpitaux suivants: Hôpital Maisonneuve de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, Centre Hospitalier de Verdun, Hôpital Charles Lemoyne de Greenfield Park, Hôpital Hôtel-Dieu de Sorel, Hôpital Santa-Cabrini de Montréal. Nous les en remercions sincèrement.*

## BIBLIOGRAPHIE

L'auteur, à la demande du Comité de rédaction de L'Union Médicale du Canada et consciente du manque d'espace dans chaque livraison, accepte d'adresser aux lecteurs intéressés la bibliographie spécifique de cet article qui compte 61 références numérotées dans le texte 1 à 61.

N.D.L.R.



# Dans le traitement de l'asthme bronchique

**Elixophyllin<sup>®</sup>**  
**capsules 200 mg (théophylline)**

Une capsule à substance simple, commode,  
renfermant 200 mg de théophylline libre.

**Cooper**

Laboratoires Cooper Limitée, Boisbriand, Québec

Monographie du produit offerte sur demande ou consulter le Compendium.

# Recherche biomédicale

## POURQUOI INVESTIR DANS LA RECHERCHE BIOMÉDICALE?

James C. HUNT,<sup>1</sup> F.A.C.P., F.A.C.C.

Cette invitation à participer à la reconnaissance si méritée de l'Institut de Recherches cliniques de Montréal est un honneur pour la Direction de la Clinique et de l'École de médecine Mayo. C'est un plaisir personnel et une gratification pour Mayo de célébrer avec éclat et en votre compagnie ce 25<sup>e</sup> anniversaire d'existence.

Il s'est formé des liens solides et de longue date entre Québec et Mayo. Plusieurs de vos fils et filles ont fait des stages de préparation et de formation en recherche chez nous et même, bien que trop rarement, certains sont devenus des nôtres. De la même façon, plusieurs membres de notre faculté parmi les meilleurs ont travaillé à l'Hôtel-Dieu et à l'Institut de Recherches cliniques de Montréal. À notre avis, ces contacts suivis nous ont été profitables et nous en témoignons; ces échanges de personnel, de concepts et d'idées, ont contribué à élargir nos horizons.

Nous sommes réunis pour rendre hommage à cet Institut de Recherches cliniques de Montréal en même temps qu'à l'Hôtel-Dieu pour s'être consacrés avec imagination à la science biomédicale et avoir aidé par leurs travaux à l'avancement de la médecine dans le traitement des maladies. Vraiment, le docteur Jacques Genest, brillant pionnier aux ressources inépuisables qui a rendu possible cet Institut et, avec lui, ses assistants, méritent toutes nos félicitations pour leurs réussites. Nous sommes réunis pour promouvoir tout particulièrement l'urgence de la poursuite et de l'élargissement même des buts et projets futurs de cet Institut dans la recherche et l'enseignement. Dans mon optique, cela implique que chacun de nous comprenne mieux les motifs pour lesquels il faut étendre encore la recherche biomédicale, en quoi elle est nécessaire, par qui et de quelle manière il faut l'aider.

<sup>1</sup>Professeur et Directeur du Département de médecine, Clinique et École de médecine Mayo.

Allocution\* prononcée lors du banquet à l'occasion du 25<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> anniversaire de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, à l'Hôtel Le Quatre Saisons, le 16 septembre 1977.

\*Traduction du docteur Léo Ladouceur, Outremont.  
\*\*(article soumis le 10 octobre 1977)

### *Pourquoi investir dans la recherche biomédicale?*

Les apports de la recherche biomédicale ont été tels dans le domaine de la santé au cours des vingt-cinq dernières années que chacun de nous peut apporter des arguments en sa faveur. Le public tout d'abord en a profité, et même si chacun de nous n'en a pas bénéficié directement, nombreuses sont les raisons pour qu'individuellement et collectivement nous aidions de façon agissante la recherche et l'éducation médicales. J'en mentionnerai plusieurs et vous y ajouterez les vôtres.

1) Consacrer une part de notre vie, de nos ressources et de nos efforts à l'avancement de la connaissance et à l'amélioration de la santé et du bien-être de la population est une obligation de base de notre civilisation.

2) Les frères Mayo étaient convaincus que les meilleurs résultats en hygiène et les meilleurs soins en médecine s'obtiennent grâce à un personnel scientifique toujours en alerte. Ceci impliquait, selon eux, la nécessité d'une recherche et d'un enseignement capables d'augmenter nos connaissances en hygiène aussi bien que leurs applications. Après 60 ans d'expérience comme médecin, nous ne pouvons qu'admirer cette anticipation si juste des frères Mayo.

3) Les bénéfices et les récompenses de la recherche et de l'éducation dans la baisse du taux de mortalité et le soulagement des souffrances ne se comptent plus. L'économie réalisée dans le cadre des soins médicaux par suite de la prévention et de la guérison de nombre de maladies, grâce à des découvertes scientifiques est énorme. Le vaccin contre la poliomyélite est un exemple souvent cité des avantages dus à la recherche subventionnée. Le poumon d'acier aurait pu être perfectionné, sans doute, mais la prévention et la guérison de la poliomyélite n'ont été rendus possibles que par la découverte du vaccin.

4) Plusieurs maladies fatales dans le passé sont disparues, ou presque . . . ; la tuberculose en est une preuve. Cependant, le taux de mortalité des maladies de la dégénérescence, tout particulièrement, les maladies cardio-vasculaires, par thrombose cérébrale ou insuffisance rénale, reste très élevé. Plus de la moitié des décès annuels aux États-Unis et au Canada relèvent des seules maladies cardiaques ou vasculaires. La crise cardiaque et

l'hypertension qui la prépare sont parmi les causes prévalentes de décès. Plus de 15% de la population adulte, dans nos deux pays, souffre d'hypertension qui, le plus souvent, n'est pas traitée ou même reconnue. *Si nous voulons abaisser ce taux de mortalité par crise cardiaque, il nous faut des moyens nouveaux capables de prévenir, de traiter et de guérir cette maladie.* Seule, la recherche permettra de découvrir ces moyens, mais elle a besoin de votre aide à tous les paliers.

5) Avec l'affluence d'aujourd'hui, nos besoins matériels sont en général comblés; plusieurs ont vu cependant leur vie brusquement terminée par une crise cardiaque, une insuffisance rénale, un cancer, ou une thrombose cérébrale. Une vie meilleure et plus longue pourra résulter des nouveaux modes de traitement que seule la recherche parviendra à découvrir. Plus de cerveaux et d'argent sont nécessaires, si nous voulons plus de recherches et de résultats. Comment pouvons-nous ne pas investir dans la recherche si nous voulons plus de recherches et de résultats? Comment pouvons-nous ne pas investir dans la recherche si nous voulons que nous-mêmes, nos enfants, et nos petits-enfants aient une existence plus longue et plus agréable? Souvenons-nous qu'investir dans la recherche et l'éducation est un placement pour demain. Croyez-vous en un avenir meilleur? Moi, j'y crois.

#### *Où et par qui s'accomplit la recherche biomédicale?*

Dans ce siècle, l'homme peut aller dans la lune ou changer de véhicule dans la stratosphère et l'on pourrait croire que les découvertes pertinentes à la recherche sont tout de suite appliquées. L'on a tort. Nombre d'entre elles restent lettre morte pendant des mois et des années, même après qu'une publication médicale les ait fait connaître. La valeur d'une découverte n'est pas toujours reconnue par l'omnipraticien qui a vécu trop longtemps en circuit fermé. Il faut également faire le lien entre la découverte et son application à l'aide d'expériences sur l'homme et sur les animaux de laboratoire. Cela s'appelle «investigation clinique» et *l'expérience a prouvé que les meilleurs soins donnant les meilleurs résultats s'obtiennent dans les cliniques et les hôpitaux où ce procédé est de règle.*

1) Fini le temps où n'importe quel hôpital ou clinique pouvait fournir des soins médicaux de qualité à moins qu'on y consacre quelques heures à la recherche et à l'éducation.

2) Il faut des chercheurs pour ajouter à nos connaissances avec une foule de cliniciens et de professeurs avertis qui, à l'aide d'observations cliniques, contrôlées par le laboratoire, appliquent les découvertes de ces chercheurs.

3) Seul, l'homme de science qualifié, motivé, com-

pétént et intéressé dans la médecine biologique devrait aborder la recherche, déjà assez complexe mais dont les applications cliniques exigent plus encore. Il faut pour ce travail être d'abord un clinicien expérimenté et des plus avertis. Seuls, les mieux qualifiés osent danser sur «la corde raide» tendue entre le laboratoire et la clinique; une préparation longue et coûteuse dans les deux domaines est nécessaire aux cliniciens.

4) La recherche biomédicale prend du temps et de l'argent, mais la première obligation pour un centre de recherche valable est d'opter pour la spécialisation, puisque peu de chercheurs ont les ressources nécessaires pour se lancer ailleurs que dans une recherche déterminée et restreinte. Il vaut mieux exceller dans une sphère spécifique limitée à deux ou trois aires connexes que de se perdre dans une recherche trop étendue.

5) L'omnipraticien est plus apte et mieux préparé dans l'art et la science de la médecine et par obligation, plus exigeant. Il exercera rarement sa profession dans une agglomération privée d'un bon hôpital et des avantages d'une éducation continue. La possibilité pour les médecins de Montréal de fournir dans l'avenir des soins médicaux valables repose dans une large mesure sur l'existence et la poursuite de la recherche et de l'éducation médicales. Cet Institut, associé à l'hôpital Hôtel-Dieu, représente ces deux éléments.

#### *Comment soutenir financièrement la recherche biomédicale?*

La médecine scientifique est relativement nouvelle; au début de notre siècle, le médecin chez nous était une sorte de pionnier, sorti d'un moulin à diplômes ou formé par la pratique auprès d'un précepteur d'expérience. Il y avait peu de contact entre le médecin et l'université; en outre, il ne pouvait rien, face aux maladies infectieuses courantes. On insistait sur l'art plutôt que sur la science et ceux qui désiraient un bagage et une formation plus poussés devaient se rendre en France ou en Angleterre. Encore là, la malade courait souvent plus de risques à l'hôpital que chez elle, lors d'un accouchement, d'une intervention chirurgicale, ou d'autres soins. Pendant longtemps, il valait mieux accoucher dans la rue que dans les salles de la maternité la plus en renom de Vienne, où la fièvre puerpérale était transportée d'une accouchée à l'autre et emportait très souvent la parturiente. Il n'y a pas si longtemps que la médecine est devenue une science.

Le désir de meilleurs soins médicaux aux États-Unis a déclenché une enquête par la Commission Carnegie au début de l'année 1900 et le fameux rapport Flexner a suivi. La création des écoles de médecine associées aux universités reconnues et «la clôture des moulins à diplômes» en résultèrent. Com-

me la création d'une institution médicale suppose un centre de recherche, il s'avérait que l'aide financière fournie par des individus, des groupes d'individus, ou des fondations philanthropiques, était inadéquate pour subvenir au coût d'un enseignement et d'une formation suffisants, à la mise sur pieds de laboratoires et d'autres installations accessoires. Le public, devenu plus exigeant quant aux soins médicaux, des individus et des groupes d'individus pensèrent aux moyens de les obtenir et le besoin d'argent pour la recherche et l'enseignement devint évident.

Au cours des années 30, une modification et une répartition différentes de l'impôt aux États-Unis réduisit considérablement la possibilité d'amasser de grandes fortunes et réduisit les donations philanthropiques. Il s'avéra que la recherche et l'éducation médicales étaient du ressort fédéral et depuis plus de 40 ans, le gouvernement les subventionne, en partie tout au moins, ce qui inquiète les écoles médicales et les universités parce que cette dépendance risque de restreindre leur liberté académique et professionnelle. C'est pour cette raison que nombre d'institutions sollicitent des subventions de sources diverses pour échapper à cette dépendance.

La clinique Mayo, depuis sa fondation et jusqu'à il y a 20 ans, appliquait un pourcentage de ses revenus courants à la recherche et à l'enseignement. L'augmentation du coût de la recherche nous a obligés à solliciter des subventions de l'extérieur et, depuis lors, nous recevons pour la recherche une aide gouvernementale. Lorsque nous avons décidé d'ouvrir une école pour les aspirants à la médecine, nos ressources, étant déjà engagées, il nous fallut des revenus supplémentaires. *Aujourd'hui, 50% des budgets consacrés à la recherche et à l'enseignement médical nous viennent de sources extra-murales, des gouvernements local ou fédéral, des individus, des groupements, ou des fondations philanthropiques.* Notre expérience vécue nous porte à croire que vous devez suivre le même chemin, si vous tenez à des soins médicaux adéquats et à ce que la recherche et l'enseignement se poursuivent dans votre agglomération.

#### *Pourquoi aider l'Institut de Recherches cliniques de Montréal?*

Mon séjour parmi vous en cette joyeuse occasion sera court, puisque la réunion trimestrielle du Comité aviseur auprès des Instituts nationaux de la santé sur les maladies du coeur, du poumon, et du sang tient présentement ses assises. Les dernières réunions nous ont apporté des déboires. Des centaines de jeunes travailleurs pleins de promesse, aux États-Unis et à l'étranger, se sont adressés à l'Institut national afin d'obtenir des subventions pour des projets de recherche et d'éducation des plus intéressants. Bien que le Comité pour la recherche se soit

donné la peine de reviser chaque projet avec soin et à son mérite, il ressort que des subventions ne sont disponibles que pour 40% de ces projets et à 30% de chaque dollar requis. *Nous croyons que les subventions gouvernementales pour la recherche biomédicale resteront insuffisantes pour les années à venir à moins que les électeurs américains parviennent à convaincre leurs représentants qu'il faut augmenter les budgets pour la recherche et l'éducation et je crois qu'il en est de même pour vous.*

Ai-je besoin de m'étendre sur les motifs qui m'empêchent de douter de votre volonté à consacrer les heures, le travail, et les argents nécessaires à l'Institut de Recherches cliniques de Montréal?

1) La population de Montréal et du Québec reconnaît les avantages de soins hygiéniques et médicaux à la page et *pour tous à un coût raisonnable et encore meilleurs dès demain.*

2) L'histoire prouve qu'on est maître de sa destinée et que celle-ci dépend entièrement de nos agissements. En ami qui a eu l'avantage de travailler et d'étudier avec plusieurs d'entre vous, de vous rendre visite à maintes reprises, j'ai l'impression, à votre contact, que vous adhérez à cet héritage de liberté *qui suppose une responsabilité partielle, tout au moins, dans l'avenir de la recherche et de l'enseignement, afin que l'Hôtel-Dieu demeure l'un des meilleurs hôpitaux du Canada.*

3) C'est au foyer et chez vous que vos fils et vos filles trouveront les meilleures chances de succès; il est souhaitable, cependant, d'emprunter aux autres cultures tout en contribuant à leur épanouissement. Les consultants de la Clinique Mayo reçoivent des rémunérations moins élevées que leurs collègues en pratique, puisqu'ils contribuent la majeure partie de leurs honoraires au bénéfice des besoins de la recherche et de l'éducation et ce défi à former des étudiants, des Ph.D., et des médecins de valeur et enrichit notre vie. Nous espérons que quelques-uns de vos médecins parmi les meilleurs viendront étudier et travailler chez nous; en retour, nous souhaiterions que des aspirants à votre équipe hospitalière et à la faculté Mayo viennent ici profiter de l'expérience de vos professeurs et cliniciens les plus éminents. Déjà, nous avons profité de ces échanges et un jeune médecin des plus prometteurs, le *docteur Cameron Strong* à la tête d'un département dans mon Service, *a travaillé chez vous l'égide du docteur Genest et de ses assistants.*

4) La recherche médicale coûte cher; il s'ensuit qu'il ne faut encourager par tous les moyens que la plus valable. Les gouvernements ne couvriront pas toutes les exigences de la recherche et de l'éducation et nous avons établi que pour chaque dollar reçu de sources étrangères, Mayo doit ajouter une somme égale pour mener à bien chaque projet. *À mon avis, le fait de contribuer à un projet de recherche nous permet d'en contrôler la qualité et le*

déroulement et la participation financière nous oblige à établir des priorités et à ne garder que les plus valables. *Si vous favorisez par vos dons et vos efforts l'Institut de Recherches cliniques de Montréal, vous escompterez en retour des dividendes.*

5) On peut changer le mode de taxation pour que les gouvernements contribuent davantage à la recherche et à l'éducation, mais ce changement reste soumis aux avatars de la politique. Et pourtant, la démocratie reste valable et défendable et beaucoup, sinon la majorité de nos représentants, sont bien informés et dévoués aux intérêts de leurs électeurs. Il serait cependant exagéré de prétendre que les voies de la politique soient propres à réaliser des économies et les dollars que nous versons nous reviennent en petite monnaie. *Nous épargnons beaucoup lorsqu'un projet de recherche est subventionné par des contributions locales et non par le truchement des taxes.*

6) Il est préférable, sinon indispensable, qu'on évalue à l'échelle locale les buts et priorités d'un projet, mais il est utopique pour une institution de se lancer dans une recherche trop générale. L'Institut de Recherches cliniques de Montréal occupe aujourd'hui une place de choix dans le domaine de l'hypertension, de son traitement et des sciences de base qui s'y rattachent. Déjà nous avons mentionné l'extrême fréquence de cette maladie et ses conséquences les plus connues: la crise cardiaque, la thrombose cérébrale et l'insuffisance rénale, causes de plus de la moitié des décès dans notre monde occidental. Les pairs du docteur Genest à maintes reprises ont déjà témoigné de ses contributions à l'avancement de notre connaissance dans ce domaine et dans celui du coeur, des vaisseaux, des reins, et des glandes. *Le docteur Genest et ses collègues ont mis en priorité et de façon indiscutable votre bien-être présent et futur.*

7) L'investissement ne sera profitable qu'accordé à des institutions ou travailleurs hautement qualifiés et motivés, prêts à soumettre à leurs pairs leurs idées et concepts. Un mode efficace de contrôle est l'évaluation des résultats; chez nous, ce contrôle s'appelle «record de piste» et le record de piste pour l'Institut de Recherches cliniques de Montréal est des meilleurs. Plus de 200 candidats, hommes et femmes, ont fait ici leur stage de recherche, bien que cet Institut n'existe que depuis 25 ans. Plusieurs venaient d'autres pays riches de cultures différentes, témoignant par leur venue que l'excellence dans la recherche et la pratique se trouvait dans ces murs. Des hommes de science chevronnés des autres provinces du Canada et d'ailleurs ont choisi de venir travailler avec le docteur Genest et ses collègues. L'équipe de l'Institut a été invitée à donner des communications et à professer dans plusieurs institutions médicales à travers le monde. La valeur indiscutable de l'Institut a été récemment reconnue par un groupe de savants des autres provinces cana-

diennes, des États-Unis et de la Suisse. On a fait l'éloge du docteur Genest, de son habilité à diriger les travaux de cette foule de chercheurs qui trouvent ici une ambiance agréable et stimulante. Le fait même qu'une bonne part du budget, considérable bien que relativement modeste, vienne de contributions extramurales témoigne hautement de la valeur des réalisations de cet Institut. *À mon avis, le temps, les efforts et les dons à l'Institut de Recherches cliniques de Montréal représentent un investissement profitable propre à maintenir le statut d'excellence en médecine au présent et à l'avenir.*

En terminant, permettez-moi de dire que plusieurs membres de la clinique et de la faculté Mayo, qui connaissent le docteur Genest et plusieurs de ses assistants, considèrent cette équipe comme l'une des plus dynamiques au monde. Le docteur Genest serait surpris de savoir, combien il est admiré, estimé, et aimé par ses amis et collègues à travers le monde. Vous tous, citoyens de Montréal et du Québec, et nous mêmes, sommes privilégiés de compter cet homme de grande culture au nombre de nos amis et collègues.

Encore une fois, merci pour le plaisir d'être parmi vous ce soir.

## CONCOURS

### Bourses de voyages de l'OMS 1979

Chaque année, l'Organisation mondiale de la Santé alloue au Canada un certain nombre de bourses de voyage en vue d'encourager des programmes d'étude en pays étrangers d'une durée d'environ deux à trois mois.

Sont admissibles au concours, les citoyens canadiens qui travaillent à titre professionnel dans le domaine de la santé, soit dans le secteur enseignement ou dispensation des soins. Ne sont pas admissibles: les travailleurs en recherche pure, les étudiants d'un cours de diplôme universitaire ou supérieur et les personnes âgées de plus de 55 ans.

Les candidats seront choisis par un comité de sélection suivant leur éducation et expérience, le champ d'action où ils oeuvrent, le sujet qu'ils se proposent d'étudier, et la manière de mettre à profit les connaissances acquises. La décision finale relève de l'OMS.

Les projets de demande devront être soumis pour le 15 août 1978.

Prière d'adresser toute demande de renseignements à:

**Services internationaux d'hygiène,  
Immeuble Brooke Claxton,  
Parc Tunney,  
Ottawa, Canada K1A 0K9.**

Calme l'inflammation  
Combat l'infection

# Cortisporin\*

## gouttes otiques

(polymyxine B-néomycine-hydrocortisone) stériles

Soulage en plus, la démangeaison

À cause de son action à large spectre, les gouttes otiques Cortisporin réagit contre les organismes gram négatifs et gram positifs, y compris ceux qui sont les plus souvent associés aux otites: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et streptocoques.

L'approche de Cortisporin unissant un stéroïde et un antibactérien est valable aussi comme adjuvant à une thérapie d'ensemble dans l'infection secondaire des cavités après mastoïdectomie et fénestration.

Le flacon au format économique et commode de 7 ml permet aux patients de compléter entièrement le traitement sans avoir recours à un autre flacon.

Les gouttes otiques Cortisporin,  
chef de file dans le domaine du  
traitement otologique.



**Calmic Limited**  
LaSalle, Qué.

\*Nom déposé

Voir à la page 504

## IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS

Bernard LONGPRÉ,<sup>1</sup> et M. PLESZCZYNSKI<sup>2</sup>

### IMMUNOTHÉRAPIE DES CANCERS

#### INTRODUCTION

Les recherches menées au cours des dernières années, tant chez l'animal que chez l'homme, ont montré l'importance des facteurs immunologiques dans la résistance aux tumeurs. Une acquisition majeure a été la découverte des antigènes associés aux tumeurs et notamment les antigènes de surface, qui peuvent se comporter comme les antigènes de transplantation, contre lesquels l'hôte peut diriger une réaction de rejet. C'est à Foley<sup>1</sup> que revient le mérite d'avoir établi en 1953 la notion d'antigène de transplantation spécifique des tumeurs. En utilisant des souris de la même lignée pure, entre lesquelles les greffes sont tolérées, il a montré que l'on pouvait induire une résistance à une greffe isogénique de tumeur. Les travaux de Foley ont été repris et confirmés en 1957 par Prehn et coll.<sup>2</sup> et en 1961 par Sjögren et coll.<sup>3</sup> qui ont étendu cette notion aux tumeurs d'origine virale.

Parallèlement, de nombreuses données expérimentales et cliniques indiquaient que l'immunosuppression jouait un rôle important dans la cancérogénèse. Ainsi, la dépression du système immunitaire qui survient à la suite de la thymectomie néonatale, l'administration de certains agents chimiques ou de sérum antilymphocytaire élevaient la fréquence de divers cancers greffés ou induits chez l'animal. De même, l'insuffisance immunitaire qui s'installe avec l'âge accroît l'incidence des cancers chez l'homme. De plus, l'insuffisance immunitaire semblerait favoriser la promotion d'un cancer chez l'homme. Elle serait de 9% chez 2500 patients atteints d'insuffisance immunitaire congénitale<sup>4</sup>, 10% dans l'ataxie télangiectasique<sup>5</sup>. Chez des sujets soumis de façon chronique à un traitement immunodépresseur en vue d'une transplantation rénale (avec ou sans sérum antilymphocytaire), le risque est augmenté de 10 à

100 selon Penn<sup>6</sup>. Le risque de développer aussi un hématosarcome augmente-t-il de 30 à 40 fois chez 6297 malades qui ont subi une greffe rénale<sup>7</sup>. Les traitements de radiothérapie et les traitements de chimiothérapie pour une première tumeur s'accompagnent d'une incidence accrue de cancers<sup>8</sup>.

Les défenses immunitaires auraient pour fonction, selon Burnett<sup>9</sup>, d'éliminer les cellules anormales ou antigéniquement modifiées, particulièrement les cellules tumorales mais le nombre de cellules cancéreuses que peut éliminer un organisme grâce à ces mécanismes immunitaires est normalement faible, d'où l'idée d'amplifier les forces immunitaires dans le but d'élever le nombre de cellules tumorales qu'elles peuvent détruire.

Georges Mathé<sup>10</sup>, en 1968, a démontré que l'immunothérapie quelle que soit sa forme, est capable de retarder la mortalité chez des souris greffées avec des cellules leucémiques par rapport à celles des témoins, et même de guérir des animaux dont tous les témoins meurent. Ceci n'étant possible que chez les souris à qui on avait greffé  $10^5$  cellules tumorales ou moins; aucun effet n'étant obtenu chez celles qui étaient inoculées avec  $10^6$  cellules néoplasiques ou plus.

Pour amplifier les réponses immunitaires à l'égard d'un antigène, on fait appel à deux méthodes. La première potentialiserait les réactions immunitaires d'une façon non spécifique à l'égard de multiples antigènes (dont les antigènes tumoraux); ils sont appelés des agents adjuvants systémiques de l'immunité. Ce sont des bactéries, le BCG par exemple, des extraits préparés à partir de la paroi de bactérie, le MER (résidu de l'extraction par le méthanol), ou encore des molécules chimiques de synthèse. La deuxième méthode consiste à administrer les antigènes spécifiques. Les cellules tumorales conservées à basse température et ré-injectées après irradiation, préférentiellement près de la tumeur résiduelle, provoquent des réactions inflammatoires vives qui s'accompagnent de prolifération de lymphocytes. Le mode d'action de ces agents sur le plan cellulaire est encore à ce jour difficile à préciser.

Des épreuves permettant d'évaluer et de comparer l'effet préventif de l'agent, administré seul, sur la mortalité de la leucémie L1210 et sur la mortalité par la tumeur solide de Lewis, chez la souris, sont

<sup>1</sup> Bernard Longpré, m.d.: Professeur, département de médecine, Service d'hématologie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

<sup>2</sup> Marek Pleszczyński, m.d.: Assistant professeur, département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

utilisées par les chercheurs appartenant au groupe E.O.R.T.C.\*.<sup>11</sup> Cependant, peut-on vraiment comparer les effets prophylactiques d'un agent utilisé dans des expériences animales aux effets thérapeutiques désirés chez l'homme?

#### IMMUNITÉ ET CANCER

Avant d'utiliser les résultats obtenus par immunothérapie chez l'homme, il convient de revoir brièvement les mécanismes de défense de l'hôte contre le cancer et les mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires.

Au cours des dernières années on a pu mettre en évidence des anticorps spécifiques contre les antigènes associés aux tumeurs tant chez l'animal que chez l'homme. On a pu démontrer, en particulier, que l'activité des anticorps dépendant des cellules K (Killer) ou des cellules lymphoïdes ou phagocytaires, porteurs des récepteurs FC à leur surface, pouvaient être cytotoxiques contre les cellules tumorales lorsque ces dernières étaient recouvertes d'anticorps spécifiques. Cependant, il ne semble pas pour le moment que la réponse humorale aux antigènes tumoraux constitue un mécanisme de défense efficace contre les tumeurs. Au contraire, les réponses humorales sont souvent associées à une diminution de la résistance contre la tumeur et par suite à une facilitation de la croissance du cancer.

C'est à l'immunité à médiation cellulaire qu'on attribue un rôle primordial dans la défense de l'hôte contre le cancer. La démonstration d'une immunité à médiation cellulaire spécifique aux antigènes tumoraux a fourni plusieurs hypothèses concernant la «surveillance» immunologique qui constituerait une fonction naturelle importante du système immunitaire. Les cellules cancéreuses, bien que porteuses d'antigènes tumoraux, peuvent pour de multiples raisons échapper aux défenses immunitaires de l'hôte:

1. la population de cellules tumorales est faiblement antigénique. L'organisme ne reconnaît pas les premières cellules tumorales. Aussi la réponse immunitaire est insuffisante et n'empêche pas la croissance rapide de la tumeur.
2. La tumeur peut se développer dans un «site» immunologiquement privilégié. On sait que des greffes peuvent prendre sans conditionnement si elles sont placées dans certains organes, tels le cerveau ou la chambre antérieure de l'oeil. Il en va de même des cellules tumorales.
3. L'insuffisance immunitaire peut favoriser la promotion d'un cancer. Certaines observations cliniques supportent cette hypothèse. Ainsi, on assiste à une augmentation de la fréquence des néoplasies aux deux pôles de la vie ou chez des sujets atteints de déficits immunitaires congénitaux surtout lorsqu'il s'agit d'un déficit immunitaire

\* Organisation européenne pour la recherche contre le cancer.

médiation cellulaire, et enfin chez les sujets soumis de façon chronique à un traitement immunodépresseur pour transplantation rénale.

4. La tolérance immunitaire résulterait de l'inertie du système immunitaire spécifique par absence de réaction et déjà observé chez des animaux chez qui on avait greffé des cellules incompatibles le jour de leur naissance.
5. Une faible réponse immune a tendance à stimuler plutôt qu'inhiber la croissance tumorale.
6. La facilitation immunologique constitue un autre moyen par lequel la tumeur peut échapper à la surveillance de l'hôte. Elle est liée à la présence de facteurs bloquants qui se fixeraient sur les «sites» antigéniques des cellules tumorales sans les tuer. Ainsi, les anticorps, paradoxalement, protégeraient les cellules tumorales des cellules du système à médiation cellulaire.

Bien que les ou les mécanismes par lesquels la tumeur échappe au contrôle immunitaire demeurent imprécis dans la plupart des cas, le fait clinique n'en demeure pas moins réel; c'est ainsi que la manipulation de la réponse immunitaire dans le but de stimuler l'activité antitumorale est devenue une partie intégrante de l'approche thérapeutique multidisciplinaire de certains cancers. Notre ignorance des mécanismes exacts régissant la réponse immune face aux tumeurs doit cependant être prise en considération dans l'analyse des résultats plus ou moins favorables de telle ou telle approche immunothérapeutique. C'est ainsi qu'on désirerait stimuler une réponse immune à médiation cellulaire qui soit spécifique, vigoureuse, avec le minimum de réponse humorale, surtout du type des facteurs bloquants. La diversité des agents utilisés, des doses et des modes d'administration proposés montrent bien notre ignorance dans ce domaine.

#### LES AGENTS

Les cellules tumorales de malades atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (L.A.L.), de leucémies aiguës myéloblastiques (L.A.M.) et de cancer endobronchique ont été utilisées. Il va sans dire que les cellules doivent être irradiées ou traitées avec la mitomycine C pour réduire leur potentiel prolifératif. Bekesi<sup>12</sup> et coll. ont obtenu de meilleurs résultats chez les animaux porteurs d'une leucémie AKR et chez les malades atteints d'une L.A.M. lorsqu'ils ont traité les cellules leucémiques avec la neuraminidase du vibrio cholerae, qui augmenterait leur antigénicité (par l'élimination de l'acide sialique à la surface cellulaire).

Pas moins de 60 agents adjuvants systémiques de l'immunité ont été employés dans les expériences humaines et animales. Les agents les plus fréquemment utilisés sont le BCG frais, vivant, de l'Institut Pasteur, le MER, le levamisol (vermifuge) et le *coryne bacterium parvum*.

Il n'y a pas de données expérimentales ou cliniques valables qui indiquent que la combinaison de deux agents actifs est plus efficace que l'application du meilleur des deux administré à dose optimale. Cependant, Mathé et coll.<sup>13</sup> ont clairement démontré que la combinaison de cellules tumorales irradiées et d'un agent adjuvant systémique de l'immunité, le BCG, guérit une proportion notable des animaux alors que chacun de ces agents donné isolément n'est que faiblement efficace. Les études cliniques semblent confirmer ces données.

#### LE FACTEUR DOSE ET LA FRÉQUENCE D'ADMINISTRATION

Le BCG, comme les cellules tumorales irradiées, ne saurait être appliqué à n'importe quelle dose. Il est dans chaque circonstance, une dose optimale et des doses infra ou supra-optimales non actives. Gutterman et coll.<sup>14</sup> ont obtenu une prolongation significative de la durée de rémission chez des patients atteints d'un mélanome au stade III par une application de  $6 \times 10^8$  unités viables de BCG mais aucun effet bénéfique lorsqu'ils avaient appliqué  $6 \times 10^7$  unités viables. McKneally<sup>15</sup>, s'appuyant sur les travaux de Zbar<sup>16</sup>, a traité des malades atteints d'un cancer endobronchique et a établi que la dose de BCG déposée dans la cage thoracique à la suite de la résection de la tumeur primitive devait être d'au moins  $10^7$  micro-organismes pour être efficace. Également pour le MER, la dose optimale serait étroite. Malheureusement, pour beaucoup de cancers, la dose optimale n'a pas été établie.

Les études menées par Sokal<sup>17</sup> ont montré que l'injection d'une à trois doses de BCG prolongeait la période de rémission des malades atteints d'un lymphome non-hodgkinien. Par ailleurs, Mathé<sup>18</sup> a choisi de traiter ses malades atteints d'une L.A.L. toutes les semaines pendant un (1) mois puis tous les mois pendant 5 ans. L'utilisation d'agents adjuvants durant de longues périodes peut peut-être entraîner une réaction immunitaire adverse d'où l'idée proposée par Gutterman d'employer plusieurs agents adjuvants de façon séquentielle.

#### LE LIEU D'ADMINISTRATION

Chez les malades atteints d'une leucémie aiguë ou chez ceux qui sont porteurs d'une tumeur solide sans métastase viscérale, le caractère intra-dermique de l'injection paraît essentiel. Les techniques les plus utilisées sont les suivantes:

a) celle dite par scarification: 20 scarifications cutanées, chacune de 5 centimètres de long, disposées en carré sont faites à la racine des membres, en rotation. La suspension de BCG est déposée sur l'aire scarifiée à intervalles réguliers pendant une heure, le but étant de favoriser la pénétration dans le sang de micro-organismes vivants, de façon à obtenir une bactériémie et une pénétration lymphatique.

b) la deuxième utilise le fusil de Heaf et permet l'administration de la suspension de BCG d'une façon automatique. Les réactions étant morphologiquement et chronologiquement les mêmes que celles observées après l'application du BCG sur des scarifications, bien qu'elles soient habituellement moins intenses.

L'administration d'un agent adjuvant par voie endoveineuse est intéressante mais dangereuse. Son administration dans une cavité comme la cage thoracique mérite d'être explorée davantage. Enfin, la voie orale s'est avérée le plus souvent inefficace.

Pour beaucoup de tumeurs, la voie d'administration idéale n'a pas encore été établie.

#### L'IMMUNOTHÉRAPIE LOCALE

L'immunothérapie locale provoque, au niveau de la tumeur, une inflammation et une réaction d'hypersensibilité retardée. Les premiers essais cliniques sont dus à Morton et coll.<sup>19</sup> qui ont surtout traité des mélanomes. D'autres néoplasies ont également été l'objet d'injections locales de BCG, notamment des hépatomes primaires et des cancers de la prostate. De même, la tuberculine a été utilisée par Klein et coll.<sup>20</sup>, le dinitrochlorobenzène par le même auteur en application sur des cancers de la peau, le streptodornase et la streptokinase par Steward et coll.<sup>21</sup> et le virus de la vaccine par Hunter-Craig et coll.<sup>22</sup> en injection dans les mélanomes.

Les indications de l'immunothérapie ne ressortent pas clairement des données actuellement acquises. Elles s'adressent en effet à des tumeurs qui sont facilement accessibles à la chirurgie ou la radiothérapie.

#### L'IMMUNOTHÉRAPIE SYSTÉMIQUE

##### *Leucémie aiguë lymphoblastique (L.A.L.):*

C'est Georges Mathé<sup>18</sup> qui, le premier, a montré les effets bénéfiques de l'immunothérapie systémique chez les malades atteints d'une L.A.L. Trente malades, dont les âges variaient de 3 à 80 ans reçurent du BCG sur des scarifications après un traitement qui comportait l'induction de la rémission et une chimiothérapie complémentaire cytoréductrice. La durée totale de l'immunothérapie a été de 5 ans. Dix sur dix malades laissés sans traitement rechutèrent rapidement après l'arrêt de la chimiothérapie. Par ailleurs, 7/20 malades sont toujours en rémission, 6 depuis plus de neuf (9) ans et 1 depuis plus de treize (13) ans après l'arrêt de la chimiothérapie. Cette expérience, critiquée dans certains milieux nord-américains, démontrait hors de tout doute l'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement des leucémies aiguës chez l'homme.

Mathé<sup>18</sup> a aussi montré: 1) que l'immunothérapie appliquée aux malades atteints d'une L.A.L. du type microlymphocytaire (c'est-à-dire là où les cellules ne mesurent pas plus de 11 microns de diamètre), après seulement 9 mois d'une chimiothérapie

d'entretien, était efficace puisque 85% d'entr'eux étaient encore en rémission à 5 ans. 2) les rechutes tardives (après 4 ans) n'ont pas été observées chez des malades soumis à une immunothérapie au long cours, alors que les rechutes sont notées jusqu'à 8 ans chez ceux qui sont soumis à la chimiothérapie d'entretien seule. 3) la fréquence des secondes rémissions induites par la chimiothérapie est aussi élevée chez les patients qui rechutent sous immunothérapie que celle des sujets traités pour la première phase de la maladie (92%).

Malheureusement, ces études intéressantes n'ont pas encore été confirmées ou infirmées par d'autres chercheurs. Powles<sup>23</sup>, reprenant les expériences de Mathé, n'a pas confirmé ces résultats mais ses malades n'ont pas reçu une chimiothérapie cytoréductrice complémentaire et n'ont pas été traités avec la même préparation de BCG.

#### *Leucémie aiguë myéloblastique (L.A.M.):*

Les résultats d'une vingtaine d'essais comparatifs sont maintenant disponibles. La moitié de ces études ont montré des résultats favorables; l'autre moitié, des résultats négatifs. Aucun essai n'a illustré d'effet défavorable, ce qui semblerait sous-entendre que la croissance tumorale n'a pas été facilitée par l'immunothérapie.

Les résultats favorables dans cette maladie peuvent être reliés au fait que l'on ait retrouvé régulièrement des antigènes spécifiques des tumeurs à la surface des cellules.

Voici quelques résultats positifs:

Vogler et coll.<sup>24</sup>, en 1974, ont rapporté les résultats du traitement de 41 malades qui avaient reçu d'abord une chimiothérapie d'induction puis une chimiothérapie dite de consolidation. La moitié reçurent une chimiothérapie d'entretien et du BCG pendant une courte période de temps, l'autre moitié de la chimiothérapie seule. La médiane de durée des rémissions depuis leur obtention a été de 39.4 semaines pour le groupe qui a reçu du BCG et de 26 semaines pour le groupe témoin.

Gutterman et coll.<sup>25</sup>, ont publié les résultats de l'immunothérapie pratiquée chez 14 malades traités avec le BCG Pasteur associé à une chimiothérapie d'entretien qu'ils ont comparés à un groupe de 21 malades traités par chimiothérapie seule. Dix (10) des 14 patients soumis à la chimio-immunothérapie demeuraient en rémission avec une médiane de 72 semaines contre 9 de 21 témoins avec une médiane de 60 semaines.

Weiss et coll.<sup>26</sup>, en 1975, ont comparé les résultats du traitement de 7 malades traités avec une chimiothérapie d'entretien et du MER administré de façon alternée et 7 malades traités avec de la chimiothérapie seule. La survie médiane dans le premier groupe a été de 18 mois, 4 malades étaient encore vivants. Par ailleurs, la survie médiane du

deuxième groupe était de 11 mois et aucun malade n'était vivant.

Guttner et coll.<sup>27</sup>, en 1975, ont soumis cinq (5) patients à une chimiothérapie associée à des injections de MER, six (6) patients à une chimiothérapie seule. Les sujets du premier groupe ont rechuté du 92e au 193e jour, et les témoins du 63e au 162e jour.

Bekesi et coll.<sup>12</sup>, en 1975, ont rapporté les résultats du traitement des malades soumis à une immunothérapie active par des myéloblastes allogéniques traités par la neuraminidase. Pour 5 malades sur 7 traités par immunothérapie, la rémission a duré de 56 à 97 semaines. Par ailleurs, la médiane des durées des rémissions chez les témoins a été de 20 semaines.

Hamilton Fairley<sup>28</sup> a publié, en 1975, les résultats d'une étude qui illustre les effets favorables du BCG administré en même temps que les cellules tumorales irradiées sur la survie des malades. Les rechutes survinrent chez 5 de 13 malades traités par immunothérapie au lieu de 8/10 chez les témoins. De plus, Hamilton Fairley a noté que la moitié des malades en rémission partielle survivaient 78 semaines après l'administration du BCG et de cellules tumorales non irradiées au lieu de 45 semaines pour ceux qui avaient été traités par immunothérapie et qui avaient atteint une rémission complète et, 29 semaines pour ceux qui étaient restés en rémission partielle et qui avaient été traités par chimiothérapie uniquement. Ces résultats semblent contredire l'hypothèse selon laquelle l'immunothérapie serait inactive lorsqu'il y a plus de  $10^5$  cellules tumorales en circulation.

Enfin Powles<sup>29</sup> a rapporté en 1975 les résultats d'une étude où des malades atteints d'une L.A.M. en rémission et divisés en trois groupes; le premier et qui avaient été traités par immunothérapie uniquement, le deuxième une chimiothérapie associée à l'immunothérapie et le troisième par immunothérapie seule. La survie médiane des malades du 1er groupe a été de 350 jours, du 2e groupe de 375 jours et du 3e groupe de 560 jours.

Ainsi, l'immunothérapie active systémique offre déjà à ceux qui sont atteints d'une L.A.M. l'espoir d'une plus longue rémission bien qu'à ce jour on ne puisse parler d'une survie plus longue.

#### *Les mélanomes:*

C'est l'étude conduite par Bluming<sup>30</sup>, publiée en 1972 qui suscita l'intérêt des chercheurs. Elle montrait que des sujets traités par le BCG à la suite de la résection de la tumeur primitive bénéficiaient d'une rémission qui atteignait à ce moment-là 60 semaines alors que les témoins rechutaient après 30 semaines.

Par la suite, plusieurs essais thérapeutiques ont été menés avec le BCG chez des malades opérés et ne présentant plus de signe résiduel perceptible de leur maladie. Gutterman et coll.<sup>14</sup>, Morton et

coll.<sup>19</sup>, Ikonopisov<sup>31</sup>, ont publié les résultats montrant les effets bénéfiques du BCG administré à titre adjuvant. Le traitement entraînait toujours un allongement significatif des médianes de rémission et de survie surtout si la tumeur primitive était localisée aux membres inférieurs, surtout si les ganglions envahis étaient peu nombreux, ou lorsque le BCG était appliqué au pourtour de la lésion initiale. L'encéphale étant souvent la localisation la plus fréquente et parfois la seule d'une rechute. Malheureusement, les auteurs ont utilisé des témoins historiques et non des témoins contrôles.

De plus rares études, conduites par une association d'une polychimiothérapie et d'une immunothérapie active systémique chez des malades qui présentaient des lésions disséminées ont montré tantôt un allongement de la durée de rémission, tantôt un allongement de la survie.

Malgré ces résultats encourageants, les essais opératifs récents chez des malades atteints d'un mélanome au stade II et III n'ont pas corroboré ces résultats.

#### *Le cancer pulmonaire:*

Les travaux cliniques consacrés au cancer du poumon ont permis d'accumuler des renseignements extrêmement utiles concernant l'immunité générale et le cancer et, d'établir du moins d'une façon provisoire la place de l'immunothérapie comme traitement adjuvant des cancers pulmonaires.

Un certain nombre d'essais ont montré qu'en utilisant un agent adjuvant de l'immunité associé ou pas à la chimiothérapie, on pouvait obtenir un allongement de la durée de rémission et plus rarement de la survie. Mentionnons les travaux de Israel et coll.<sup>32</sup> et de Pouillard et coll.<sup>33</sup>.

Les deux études qui méritent notre attention sont celles de McKneally et coll.<sup>15</sup>, qui ont laissé du BCG dans la cage thoracique à la suite de la résection d'une tumeur primitive. Ils ont noté une seule rechute chez 19 malades traités contre 9 chez 25 témoins; aussi, celle de Stewart et coll.<sup>34</sup>, qui ont comparé dans une étude randomisée l'incidence des rechutes et la survie des malades au stade I, traités à la suite d'une résection chirurgicale, par chimiothérapie seule, par immunothérapie seule, et par immunochimiothérapie. Ces auteurs ont choisi d'utiliser deux agents, un spécifique et un nonspécifique (l'adjuvant de Freund et les antigènes spécifiques de la tumeur). Les résultats préliminaires indiquent qu'il y a un avantage en faveur de ceux qui ont été traités par chimio et immunothérapie ou immunothérapie seule. Cette étude est en cours et les conclusions sont attendues avec impatience.

#### *Les autres tumeurs*

Des essais sont présentement menés pour déterminer la place de l'immunothérapie adjuvante dans

l'approche thérapeutique multidisciplinaire de certains cancers.

Pour la phase imperceptible de la maladie, mentionnons les travaux de Sokal<sup>17</sup> dans les lymphomes non-hodgkiniens, de Hoerni<sup>35</sup> dans la maladie de Hodgkin, de Mavligit<sup>36</sup> dans le cancer du côlon, de Southam<sup>37</sup> dans le sarcome ostéogénique. Pour la phase perceptible de la maladie, mentionnons ceux de Gutterman<sup>38</sup> dans le cancer du sein, Donaldson<sup>39</sup> pour les cancers de la tête et du cou.

Il va sans dire que les résultats de ces expériences sont plus aléatoires qu'elles ne devraient pas être répétées en dehors des structures rigides établies par les groupes coopérateurs.

#### ÉVALUATION IMMUNOLOGIQUE DU PATIENT CANCÉREUX

Une batterie d'épreuves permet maintenant d'évaluer la compétence immune générale non-spécifique à la tumeur de même que l'activité du système immun dirigé spécifiquement contre les cellules tumorales.

Les épreuves dites non-spécifiques sont nombreuses, bien standardisées, relativement faciles à reproduire. Cependant, elles ont un intérêt limité dans le bilan pré-thérapeutique et pour le pronostic des malades atteints d'un cancer à cause de l'absence de corrélation entre ces différentes épreuves.

Cette évaluation comprend: 1) la numération lymphocytaire dans le sang périphérique; 2) les cutiractions de type retardé avec le PPD, le Candida, le Trichophyton, la Streptokinase-streptodornase et les lysats staphylococciques; 3) les épreuves de transformation lymphoblastique en présence de mitogènes comme la PHA, la ConA, le PWM ou d'antigènes tels le PPD, le Candida et autres; 4) les dosages des immunoglobulines sériques par immunodiffusion radiale; 5) la numération des lymphocytes T (rosettes totales actives ou hyperactives) en employant des globules rouges de mouton; 6) la numération des lymphocytes B par immunofluorescence de surface; 7) la numération des cellules porteuses de récepteur pour Fc et C3 qui forment des rosettes EA et EAC; 8) l'évaluation de l'activité phagocytaire et du chimiotactisme.

Pouillard et coll.<sup>33</sup>, Israel et coll.<sup>32</sup> ont pu établir les corrélations entre le pronostic et les résultats de certaines épreuves. Cochran et coll.<sup>40</sup> ont récemment étudié 111 malades atteints de diverses formes de cancer et ont noté une élévation des taux d'IGG et d'IGA sériques, une augmentation des lymphocytes formant des rosettes T actives et des hyper-rosettes. Chez les malades qui présentaient des métastases, on a retrouvé un taux plus élevé de cellules porteuses de récepteurs Fc et des cutiractions de type retardé négatives aux antigènes de Candida et de Streptokinase-Streptodornase.

Les épreuves qui évaluent l'activité spécifique du système immunitaire, dirigées contre les cellules tumorales présentent plus d'intérêt. Cependant, la variabilité dans la méthodologie rend leur interprétation plus difficile.

Ces épreuves mesurent: 1) la production de lymphoquines par des leucocytes mis en présence de cellules tumorales (facteur d'inhibition de la migration des macrophages, lymphotoxine, facteur blastogénique, etc.); 2) l'activité cytotoxique des lymphocytes et des monocytes-macrophages dirigés contre les cellules tumorales en culture ou provenant directement de l'excision de la tumeur du patient; 3) l'activité inhibitrice ou bloquante du sérum des patients. Ainsi, Cochran et coll.<sup>40</sup> ont pu démontrer, grâce à des épreuves de sensibilisation spécifiques, des différences importantes entre les malades qui étaient porteurs de cancer et ceux qui ne l'étaient pas et entre les malades qui présentaient des métastases et ceux qui n'en présentaient pas.

Malgré les difficultés inhérentes à l'interprétation des résultats, le bilan préthérapeutique des malades atteints d'un cancer devrait inclure une évaluation immunologique complète, surtout si le malade doit être traité par immunothérapie.

#### LES EFFETS SECONDAIRES RELIÉS À L'EMPLOI DU BCG

La tolérance au BCG à la dose généralement préconisée est bonne. Cependant, il faut savoir reconnaître les complications reliées à l'utilisation du BCG et leur fréquence<sup>41</sup>:

##### 1. Les lésions loco-régionales:

L'injection intradermique de BCG provoque toujours une réaction inflammatoire d'abord peu prononcée qui augmente pendant les deux ou trois premiers mois. Ces lésions, souvent ulcérées et suintantes deviennent croûteuses après quelques semaines. Elles incommodent beaucoup plus l'entourage du malade que le malade lui-même. Exceptionnellement, l'intensité de la réaction locale est préoccupante.

Une adénopathie régionale apparaît chez environ 20% des malades traités. Les ganglions augmentent de volume et deviennent douloureux mais ils fistulisent rarement. Des biopsies ont montré des lésions de BCGite typique.

##### 2. Les réactions systémiques:

###### A) Réactions bénignes:

Les malades développent:

a) des malaises généraux (22%), b) des frissons (9%), c) de la température (26%) qui oscille entre 38 et 40° pendant 48 heures, d) et occasionnellement une éruption cutanée (65%). Ces symptômes correspondent à la pénétration dans le

sang de micro-organismes vivants. Ils sont plus prononcés lorsque le BCG est introduit directement dans la tumeur [a) 36%, b) 80%, c) 72%]. Les réactions bénignes sont peut-être les témoins d'une réaction immunitaire favorable.

###### B) Réactions plus sérieuses:

Elles sont heureusement exceptionnelles. Mentionnons:

a) le dysfonctionnement hépatique tel que mesuré par l'élévation des transaminases et de la phosphatase alcaline; les biopsies hépatiques pratiquées chez un certain nombre de malades ont montré des lésions granulomateuses dans lesquelles on a rarement pu mettre en évidence le mycobactérium. b) une infection disséminée au BCG; le malade présentant des malaises généraux persistants, des nausées, des vomissements. c) une réaction d'hypersensibilité systémique qui survient le plus souvent à la suite d'une injection intratumorale de BCG; ce syndrome se manifeste brusquement par des frissons, une hypotension, une oligurie, des symptômes et des signes compatibles avec une coagulation intravasculaire disséminée. Deux malades au moins seraient décédés de complications reliées à l'hypersensibilité systémique. d) mentionnons aussi quelques complications comme l'arthrite, la conjonctivite, la leucopénie, la pancytopenie.

###### C) Le phénomène de facilitation:

La facilitation immunitaire désigne un phénomène de potentialisation de la croissance tumorale que l'on attribue le plus souvent à la présence d'antigènes libérés ou d'anticorps bloquants dans la circulation. Le phénomène n'a jamais été démontré d'une façon définitive chez l'homme. Cependant, certains auteurs traitant des malades atteints de mélanome ont attribué l'exacerbation qui survenait en cours de traitement à ce mécanisme.

Georges Mathé, qui a traité 277 malades en rémission complète de leur leucémie aiguë avec du BCG Pasteur vivant frais appliqué sur des scarifications pendant 5 ans n'a rencontré qu'une seule complication grave nécessitant l'arrêt du traitement, soit une kératoconjonctivite.

#### Conclusion et résumé

L'existence d'un déficit immunitaire capable de promouvoir une tumeur cancéreuse et la possibilité de corriger partiellement ce déficit d'une façon artificielle constituent la base des essais immuno-thérapeutiques en oncologie humaine.

L'efficacité de l'immunothérapie des cancers humains, si l'on veut l'évaluer d'une façon globale, est modeste. Cependant, les résultats publiés à ce jour ont montré qu'il était possible d'obtenir un allongement de la durée de rémission pour certains cancers, notamment la leucémie

myéloclassique aigue et les mélanomes. L'augmentation de la durée de vie des malades n'est pas encore significative.

L'ignorance dans laquelle nous nous trouvons quant aux facteurs responsables de la résistance naturelle ou acquise au cours de l'évolution des cancers nuit à la préparation de protocoles appropriés au traitement de chaque tumeur.

Les essais thérapeutiques publiés ne répondent pas à un certain nombre de questions fondamentales concernant le choix de l'agent, la dose, le mode et la fréquence d'administration, la durée du traitement et le «monitoring» immunologique, pourtant nécessaires à la poursuite des essais.

L'immunothérapie avec le BCG est bien tolérée. Les effets loco-régionaux sont parfois impressionnants mais ils ne requièrent pas de traitement particulier. Les effets systémiques sont en général peu prononcés et facilement contrôlables.

### Summary — Immunotherapy of cancer

The basis of immuno-therapeutic trials presently used in human oncology is the partial correction, by artificial means, of an immune defect that allows neoplastic growth. In general, the efficacy of immunotherapy in the treatment of human cancers is modest. However, published results show that it is possible to increase the period of remission of some cancers, notably acute myelogenous leukemia and melanoma; yet, this type of treatment has not significantly affected the survival rates of these patients.

Our ignorance of the factors responsible for the natural or acquired resistance against cancer complicates the development of appropriate immunotherapeutic protocols of individual tumors. Published therapeutic trials, concerning the proper choice of agent, dosage, mode, frequency of administration, length of treatment and immunological monitoring necessary in the pursuit of these protocols, have not answered certain fundamental questions.

Immunotherapy with BCG is well tolerated. Local reactions are impressive but do not require any particular treatment; systemic effects, as a rule, are not serious and are easily controlled.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Foley, E.J.: *Cancer Res.*, 13: 835, 1953.
2. Prehn, R.T., Main, J.M.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 18: 769, 1957.
3. Sjögren, H., Hellström, I., Klein, G.: *Exp. Cell Res.*, 23: 204, 1961.
4. Good, R.: (Symposium on Lymphomas — Paris, juin 1977). Rapporté dans *British Med. Jour.*, 10 sept. 77: 654.
5. Kirkpatrick, C.H.: *Original Article Series*, 12: 61, 1976.

6. Penn, I.: *Cancer (suppl.)* 34: 858, 1974.
7. Hoover, R., and Fraumeni, J.F.: *Lancet*, 2: 55, 1973.
8. Belpomme, D., Carde, P., Oldham, R.K., Mathe, G., Jacquilat, C., Chelloul, N., Weil, M., Auclerc, G., Weisberger, G., Tanzer, T., Bernard, J.: in: G. Mathé, R.K. Oldham, *Complications of cancer chemotherapy*. Heidelberg, Springer Verlag, vol. 49 R.R.C.R.: 115, 1974.
9. Burnet, F.M.: Oxford, Pergamon Press, 1970.
10. Mathé, G.: *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, 13: 881, 1968.
11. Mathé, G., Halle-Pannenko, O., Florentin, I., Bruleu-Rosset, M., Kamel, M., Hiu, I.J., and Bourut, C.: *Europ. J. Cancer*, Vol. 11: 801, 1975.
12. Bekesi, J.G., Holland, J.F., Yates, J.W., Henderson, E., Fleminger, R.: *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, 16: 121, 1975, (abstract no 481).
13. Mathé, G., Pouillart, P., Lapeyroue, F.: *Brit. J. Cancer*, 23: 814, 1969.
14. Gutterman, J.U., Mavligit, G.M., McBride, C.M., et al.: *Lancet*, 1: 1208, 1973.
15. McKneally, M.G., Maver, C., Kausel, H.W.: *Lancet* 1: 377, 1976.
16. Zbar, B. — In: G. Mathé, R. Weiner: *Investigation and stimulation of immunity in cancer patients*, vol. 47 R.R.C.R., p. 350, Heidelberg, Springer Verlag, 1974.
17. Sokal, J.E., Aungst, C.W., and Snyderman, M.: *New Eng. J. Med.*, 291: 1266, 1974.
18. Mathé, G.: *Immunothérapie active des cancers*, chapitre 3:100. Expansion scientifique française, 1976.
19. Morton, D.L., Eilber, F.R., Holmes, E.C., et al.: *Ann. Surg.*, 180: 635, 1974.
20. Klein, E., Holterman, O.A., Papermaster, B., Milgrom, H., Rosner, D., Klein, L., Walker, M.J. et Zbar, B.: *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 39: 229, 1973.
21. Stewart, T., et Tolnai, G.: *Cancer* 24: 117, 1969.
22. Hunter-Craig, I., Newton, K.A., Westbury, G. et Lacet, B.W.: *Brit. Med. J.*, 2: 512, 1970.
23. Powles, R.L., Crowther, D., Bateman, C.J.T., Beard, M.E.J., MacElwain, T.J., Russel, J., Lister, T.A., Withehouse, J.M.A., Wrigley, P.F.M., Pike, M., Alexander, P., Hamilton-Fairley, G.: *Brit. J. Cancer*, 28: 365, 1973.
24. Vogler, W.R. and Chan, Y.K.: *Lancet*, 2: 128-131, 1974.
25. Gutterman, J.U., Rodriguez, V., Mavligit, G.M. et al.: *Lancet*, 2: 1405, 1974.
26. Weiss, D.W., Stupp, Y., Many, N., et al.: *Transplant. Proc.*, 7: 545, 1975.
27. Cutner, J., Holland, J.F., Bekesi, J.G., et al.: *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 16: 264, 1975.
28. Hamilton-Fairley, G.: *Brit. J. Haematol.*, 31: 181, 1975.
29. Powles, R.L.: *Brit. J. Haematol.*, 32: 145, 1976.
30. Bluming, A.Z., Vogel, C.L., Ziegler, J.L., et al.: *Ann. Intern. Med.*, 76: 405, 1972.
31. Ikonopisov, R.L.: *Behring Inst. Mitt.*, 56: 206, 1974.
32. Israel, L., Depierre, A.: *Ann. Med. interne*, 1976, 127 no 1, 39.
33. Pouillart, P., Mathé, G., Palangie, T., Schwarzenberg, L., Huguenin, P., Morin, P., Gautier, M., and Parrot, R.: *Cancer Immunol. Immunother.*, 1: 271, 1976.
34. Stewart, T.H.M., Hollinshead, A.C., Harris, J.E., Bélanger, R., Crépeau, A., Hooper, G.D., Sachs, H.J., Klaassen, D.J., Hirte, W., Rapp, E., Crook, A.F., Orizaga, M., Sengar, D.P.S. and Raman, S.: *Annals New York Academy of Sci.*, 436: 465, 1977.
35. Hoerni, B., Chauvergne, G., Hoerni-Simon, G., et al.: *Acta Haemat.*, 52: 214-219, 1974.
36. Mavligit, G.M., Gutterman, J.U., Burgess, M.A., et al.: *Cancer*, 36: 2421, 1975.
37. Southam, C.M., Marcove, B.C., Levin, A.G., et al.: *Clinical trial of autogenous tumor vaccine for treatment of osteogenic sarcoma*. In: *Proceeding of the Seventh National Cancer Conference*. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1972.
38. Gutterman, J., Mavligit, G., Hersh, E.: *Immunotherapy of breast cancer, malignant melanoma and acute leukemia with BCG: Prolongation of remission and survival with BCG*. In: *Cancer Immunology and Immunotherapy*, Vol. 1, 1976.
39. Donaldson, R.C.: *Amer. J. Surg.*, 124: 527, 1972.
40. Cochran, A.J., Mackie, R.M., Grant, R.M., Ross, C.E., Connell, M.D., Sandilands, G., Whaley, K., Hoyle, D.E., Jackson, A.M.: *Int. J. Cancer*, 18: 298, 1976.
41. Sparks, F.C.: *Hazards and Complications of BCG Immunotherapy*. *Medical Clinics of North America*, Vol. 60, no 3: 499, May 1976.

## UNE APPROCHE CLINIQUE DU DIAGNOSTIC DES AMÉNORRHÉES SECONDAIRES\*

Pierre BLANCHET,<sup>1</sup> F.R.C.S.(C) et  
Jacques VAN CAMPENHOUT,<sup>2</sup> F.R.C.S.(C)

### INTRODUCTION

L'aménorrhée secondaire n'est pas une maladie, mais un symptôme pouvant être associé à une gamme de lésions diverses. De plus, le facteur causal de l'aménorrhée peut être multiple et le diagnostic en est alors très compliqué.

La classification classique exposée dans les volumes, certes très rationnelle, stigmatise le niveau anatomique de la déficience ou de la lésion responsable de l'aménorrhée; c'est la classification étiologique. Complexe, elle est peu utile dans la première démarche diagnostique qui est habituellement faite au bureau.

L'étude rétrospective de 300 cas d'aménorrhée secondaire nous a amené à classer les aménorrhées en fonction des circonstances associées.

Les antécédents, les symptômes, les signes physiques et autres facteurs associés que révèlent l'histoire de cas et l'examen physique permettent de définir diverses situations cliniques accompagnant le symptôme aménorrhée.

Onze situations cliniques seront décrites et pour chacune d'entre elles, nous étudierons les diverses étiologies possibles ou retrouvées après investigation et conséquemment nous tenterons de préciser le type d'investigation appropriée. Cette classification circonstancielle constitue une approche clinique facile du diagnostic des aménorrhées secondaires.

### MATÉRIEL ET MÉTHODE

Trois cents dossiers de patientes ayant présenté une aménorrhée secondaire de plus de 6 mois entre 1970 et 1976 furent étudiés.

Ces patientes furent classées, à l'aide de l'histoire de cas et de l'examen physique, en onze groupes suivant la circonstance principale accompagnant l'aménorrhée (Tableau I).

<sup>1</sup> Département d'obstétrique-gynécologie, Section infertilité et endocrinologie gynécologique, Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal.

\* Adresse actuelle: Département d'obstétrique-gynécologie, Hôpital St-Sacrement, Chemin Ste-Foy, Québec.

<sup>2</sup> Jacques Van Campenhout, M.D., Département d'Obstétrique-Gynécologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal. Adresse pour les demandes de tirés à part.

\*(article soumis le 1<sup>er</sup> novembre 1977)

Les diagnostics étiologiques furent ensuite comparés à l'intérieur de ces groupes.

Les examens de laboratoire, qui ont permis d'établir le diagnostic, furent les suivants:

- dosage plasmatique des FSH et LH par la méthode radioimmunologique à double anticorps de Midgley<sup>1</sup>
- dosage plasmatique de la prolactine selon la méthode radioimmunologique de Hwang et coll.<sup>2</sup>
- dosage radioimmunologique du 17B oestradiol plasmatique<sup>3</sup>
- dosage des 17-Ceto et 17-hydroxy-stéroïdes sur les urines de 24 heures<sup>4,5</sup>
- dosage sérié du cortisol plasmatique<sup>6</sup>
- évaluation thyroïdienne par PBI, T3, T4, captation thyroïdienne de l'iode 131 et cartographie
- étude de la réserve en ACTH par test à la métopyrone<sup>7</sup> ou par hypoglycémie à l'insuline avec dosage du cortisol<sup>6</sup>
- étude de la réserve en hormone de croissance par dosage radioimmunologique<sup>8</sup> sous hypoglycémie provoquée à l'insuline<sup>6</sup>

TABLEAU I

CLASSIFICATION CIRCONSTANTIELLE DE 300 CAS D'AMÉNORRHÉE SECONDAIRE.

1 - AMÉNORRHÉE AVEC MÉDICAMENTS	(60)
2 - AMÉNORRHÉE AVEC AGENTS PHYSIQUES	( 1)
3 - AMÉNORRHÉE POST-CHIRURGICALE	( 2)
4 - AMÉNORRHÉE POST-PARTUM OÙ POST-ABORTUM	(14)
5 - AMÉNORRHÉE PONDÉRALE	(35)
6 - AMÉNORRHÉE AVEC PROBLÈME ÉMOTIONNEL	(20)
7 - AMÉNORRHÉE AVEC TUMEUR OVARIENNE	( 1)
8 - AMÉNORRHÉE AVEC HIRSUTISME	(18)
9 - AMÉNORRHÉE AVEC GALACTORRHÉE	(77)
10 - AMÉNORRHÉE AVEC BOUFFÉES DE CHALEUR	(16) (+16)
11 - AMÉNORRHÉE SANS HISTOIRE	(56)

TABLEAU II

AMÉNORRHÉE MÉDICAMENTEUSE (60 CAS)

		<i>Etiopathogénies</i>	
- AVEC USAGE DE:	- CONTRACÉPTIFS ORAUX		
	- PROGESTOGÈNES		
	- ANABOLISANTS	(1)	
	- NEUROLEPTIQUES		
	- ANTIGONADOTROPHINES		
	- CYTOTOXIQUES		
- APRÈS USAGE DE:	- PROGESTOGÈNES	(4)	
	- CONTRACEPTIFS ORAUX	(55)	
		. hypersuppression hypothalamique	(39)
		. ménopause précoce	(3)
		. tumeur hypophysaire	(1)
		. psychogène	(7)
	. autres causes d'aménorrhée	(5)	

- étude de la réserve en gonadotrophines par stimulation hypophysaire au LH-RH, 100 mcg<sup>9</sup>
- hystérosalpinographie
- RX du crâne et études tomographiques de la selle turcique en balayage hypocyloïdal de face et de profil<sup>10</sup>

## RÉSULTATS ET CONDUITE À TENIR

## 1. Aménorrhée avec médicaments (Tableau II).

Le premier groupe comprend 60 patients dont l'aménorrhée fut associée à l'usage de médicaments.

## A. La première partie du tableau nous montre les causes possibles d'aménorrhée pendant la prise de médicaments.

Les contraceptifs oraux, surtout de type combinés, en plus d'inhiber la libération des gonadotrophines hypophysaires, provoquent une diminution du flux menstruel par hypotrophie de l'endomètre. Celle-ci est parfois tellement importante que la patiente ne présente plus de saignement de retrait et ce phénomène purement local, appelé «silent menstruation», ne requiert aucune investigation.

Certains progestatifs à longue action, en particulier l'acétate de médroxy-progestérone (Depo-Provera), sont de puissants inhibiteurs de la libération des gonadotrophines et ainsi provoquent une aménorrhée concomitante à leur utilisation. Les médicaments anabolisants genre tonique (durabolin, oratestin, métaboline, géritonique, etc.) contiennent tous des androgènes et peuvent provoquer une aménorrhée par inhibition des gonadotrophines et aussi par leur effet anti-oestrogénique inhibant l'action proliférative des oestrogènes sur l'endomètre. Les neuroleptiques peuvent amener une aménorrhée par inhibition hypothalamique. Les antigonadotrophines, dérivées de la testostérone, dont l'isoxazole ethistérone ou Danazol (Cyclomen), ont une ac-

tion très sélective au niveau hypothalamique et l'aménorrhée est habituelle pendant cette thérapie. Enfin, les agents cytotoxiques peuvent provoquer la dégénérescence des follicules ovariens et entraîner une aménorrhée transitoire ou définitive.

## B. L'aménorrhée que l'on rencontre après l'usage des contraceptifs oraux ou des progestatifs suscite plus d'intérêt. Cinquante-neuf patientes de notre étude entrent dans cette catégorie. Quatre d'entre elles avaient reçu des injections de Depo-Provera aux quatre semaines pendant 6 à 9 mois comme traitement d'une endométriose pelvienne. Leur investigation élimina une cause organique et on diagnostiqua chez elles une hypersuppression hypothalamique persistante. Les cinquante-cinq autres patientes de ce groupe avaient pris des contraceptifs oraux combinés pendant une période variant de 3 à 108 mois (moyenne: 29 mois). La durée de leur aménorrhée au moment de l'investigation variait de 6 à 144 mois (moyenne: 17.5 mois).

Trente-neuf (70.9%) de ces 55 patientes présentaient un syndrome d'hypersuppression hypothalamique dû aux anovulants; la radiographie de la selle turcique et les taux de prolactine étaient normaux, tandis que les taux de gonadotrophines plasmatiques étaient bas ou normaux.

Par contre, chez trois d'entre elles (5.5%) des gonadotrophines élevées (FSH > 70 mUI/ml et LH > 80 mUI/ml) et l'absence de follicules résiduels sur les biopsies ovariennes bilatérales nous permirent de poser le diagnostic de ménopause précoce. Une patiente (1.8%) avait des dosages de prolactine sérique à plus de 800 ng/ml et une selle turcique agrandie (stade IIA). L'opération confirma la présence d'un adénome à prolactine. À noter que cette patiente ne présentait pas de galactorrhée. Dans 7 cas (12.7%), un facteur psychogène évident, concomitant au début de l'aménorrhée, fut confirmé par une

TABLEAU III

AMÉNORRHÉE AVEC AGENT PHYSIQUE (1 CAS)

- RADIOTHÉRAPIE	- HYPOPHYSAIRE	(1)
	- OVARIENNE	
- TRAUMATISME	- HYPOTHALAMOPITUITAIRE	

consultation en psychiatrie. L'investigation était normale par ailleurs.

Les 5 dernières patientes (9.1%) présentaient respectivement une cirrhose alcoolique avec hyponutrition, une maladie d'Addison, un hypopituitarisme en ACTH, GH et gonadotrophines, une obésité avec diabète et enfin une obésité simple. Ces diagnostics furent considérés comme étant la cause de l'aménorrhée.

L'analyse de ce groupe d'aménorrhée post-contraceptifs nous incite à souligner les points suivants: certaines médications peuvent être cause directe d'aménorrhée; les aménorrhées après contraceptifs oraux ne sont pas toujours des syndromes d'hypersuppression; en l'absence de galactorrhée détectable à l'examen clinique, les chances d'avoir une tumeur hypophysaire sont faibles (<2%); un problème psychologique peut être concomitant à l'arrêt de la contraception et doit être mis en évidence; près de 6% des patientes ont une ménopause précoce qui a été masquée par les contraceptifs oraux.

Considérant d'une part la très faible incidence des tumeurs hypophysaires dans les aménorrhées post-contraceptifs sans galactorrhée cliniquement décelable et d'autre part que la majorité de ces cas guérissent spontanément dans la première année, nous croyons, sur un plan pratique que l'on peut, en l'absence de galactorrhée, tranquilliser la patiente et attendre une année d'aménorrhée avant de procéder à l'investigation endocrinienne<sup>11</sup>.

### 2. Aménorrhée par agents physiques.

Dans le groupe II (Tableau III), l'aménorrhée s'explique facilement et de façon évidente. La radiothérapie hypophysaire employée parfois dans les tumeurs du sein métastatiques peut léser les cellules hypophysaires.

La radiothérapie abdominale, pour lymphome par exemple, peut entraîner une stérilisation de l'ovaire, mais une dose d'au moins 2 à 4,000 roentgens est nécessaire<sup>12</sup>. Un traumatisme crânien grave peut entraîner une lésion hypothalamo-hypophysaire, témoin cette jeune fille de 16 ans chez qui une fracture de la selle turcique entraîna un hypogonadotrophisme et un diabète insipide de plusieurs mois.

### 3. Aménorrhée post-chirurgicale.

Dans le groupe III (Tableau IV), l'aménorrhée est reliée à la chirurgie. Toute chirurgie hypothalami-

TABLEAU IV

AMÉNORRHÉE POST-CHIRURGICALE (2 CAS)

- CHIRURGIE HYPOTHALAMIQUE ET HYPOPHYSAIRE	(1)
. HYPOPHYSECTOMIE	
. RÉSECTION SÉLECTIVE DE TUMEUR HYPOPHYSAIRE	
. CHIRURGIE HYPOTHALAMIQUE	
- CHIRURGIE OVARIENNE	(1)
. OVARIECTOMIE TOTALE OU PARTIELLE	
. RÉSECTION CUNÉIFORME	
. RÉCIDIVE DE STEIN-LEVENTHAL	
- CHIRURGIE UTÉRINE	(1)
. HYSTÉRECTOMIE SUBTOTALE	
. CURETAGE	
OU TOUTE AUTRE CAUSE D'AMÉNORRHÉE SANS HISTOIRE	

que ou hypophysaire extensive peut entraîner un hypogonadotrophisme en relation avec la destruction plus ou moins extensive des cellules hypothalamiques ou hypophysaires.

L'ovariectomie partielle, si elle est trop élargie, peut amener une diminution assez importante du stock folliculaire et provoquer une ménopause chirurgicale. Cela est illustré par un de nos cas qui présente une aménorrhée un an après avoir subi une résection cunéiforme pour un syndrome de Stein-Leventhal; des taux de gonadotrophines très élevés et une laparoscopie montrant des fragments d'ovaires résiduels confirmèrent le diagnostic. Cependant, il faut noter qu'une aménorrhée après résection cunéiforme peut également être due à une récurrence du syndrome de Stein-Leventhal.

Une de nos patientes présentait des synéchies utérines complètes (syndrome d'Asherman) après avoir subi un curetage en dehors d'une grossesse; l'hystérosalpingographie est ici diagnostique.

### 4. Aménorrhée post-partum ou post-abortum (Tableau V).

Quatorze patientes avaient une aménorrhée post-partum ou post-abortum. Parmi elles, cinq avaient subi un curetage après leur avortement ou leur accouchement. L'investigation démontra un syndrome d'Asherman (synéchies utérines complètes) dans tous ces cas.

Une patiente ayant fait une hémorragie profuse lors d'un accouchement à domicile fut adressée huit ans plus tard pour aménorrhée secondaire post-partum; la symptomatologie clinique et l'investigation démontrèrent un syndrome de Sheehan classique.

Une patiente, ayant présenté une menace d'avortement au début de la grossesse, reçut du Depo-Provera à fortes doses; l'aménorrhée subséquente fut attribuée, après investigation, à une hypersuppression hypothalamique.

TABLEAU V

AMÉNORRHÉE POST-PARTUM OU POST-ABORTUM (14 CAS)

		<i>Etiopathogénies</i>	
CURETAGE	(5)	- Synéchies utérines	(5)
HÉMORRAGIE	(1)	- Nécrose hypophysaire . Sheehan	(1)
PRISE DE PROGESTATIFS PENDANT LA GROSSESSE	(1)	- Inhibition hypothalamique persistante	(1)
GROSSESSE SANS PROBLÈME	(7)	- Inhibition hypothalamique persistante	(2)
		- Synéchies utérines	(1)
		- Ménopause précoce	(3)
		- Hypopituitarisme en ACTH, LH et FSH	(1)

Sept patientes eurent des grossesses normales. L'investigation fut complètement négative chez deux d'entre elles qui furent classées comme ayant une hypersuppression hypothalamique persistante post-gravidique. L'hystérosalpingographie démontra un syndrome d'Asherman chez une patiente qui avait subi une césarienne pour rupture des membranes de plus de 24 heures et dystocie foeto-pelvienne. Des dosages élevés de gonadotrophines nous firent conclure à une ménopause précoce dans trois cas. La dernière patiente présentait un déficit sélectif en ACTH, LH et FSH sans altération des autres fonctions hypophysaires et sans lésion organique décelable.

Donc, dans les aménorrhées du post-partum sans galactorrhée, la notion d'un curetage antérieur doit faire penser à une synéchie utérine complète, tandis qu'une histoire d'hémorragie puerpérale évoque d'emblée la possibilité d'un syndrome de Sheehan. Lorsqu'aucune circonstance ne peut être mise en évidence, l'investigation comprenant un dosage des gonadotrophines et de la prolactine, des tomographies de la selle turcique de même qu'une étude des autres fonctions hypophysaires est indiquée.

##### 5. Aménorrhée pondérale (Tableau VI).

###### a. sous groupe avec prise de poids:

Parmi les 9 patientes ayant rapporté une augmen-

tation importante de poids concomitante au début de l'aménorrhée, une seule avait une maladie de Cushing confirmée par une absence de rythme nyctéméral de la cortisolémie et une augmentation importante de l'excrétion urinaire des 17 hydroxystéroïdes. L'investigation des 8 autres patientes fut normale et l'obésité fut chez elles considérée comme la cause de l'aménorrhée.

Lorsque l'obésité est associée à l'aménorrhée, une investigation s'impose pour éliminer un diabète, une hypothyroïdie et un Cushing. Il faut aussi éliminer une tumeur hypophysaire et une ménopause précoce par des examens appropriés, c'est-à-dire: dosages de gonadotrophines et de prolactine de même qu'une tomographie de la selle turcique. Une consultation en maladie métabolique et en psychiatrie sont indispensables au traitement.

###### b. sous groupe avec perte de poids:

Chez 26 patientes, le début de l'aménorrhée coïncida avec une diminution d'au moins 20% de leur poids habituel. Huit d'entre elles ne présentaient pas de problème psychologique évident et la perte de poids était reliée directement à une cure d'amalgissement volontaire.

Chez 8 autres cependant, un problème émotionnel particulier fut mis en lumière par une consultation en psychiatrie et ce problème fut considéré comme

TABLEAU VI

AMÉNORRHÉE PONDÉRALE (35 CAS)

		<i>Etiopathogénies</i>	
PRISE DE POIDS	( 9)	- Obésité exogène	(8)
		- Hypothyroïdie	
		- Hyperplasie surrénalienne: Cushing	(1)
		- Diabète sucré	
		- Autre cause d'aménorrhée	
PERTE DE POIDS	(26)	- Nutritionnelle pure	(8)
		- Psychogène	(8)
		- Anorexie nerveuse	(9)
		- Maladies chroniques ou systémiques	(1)
		- Autre cause d'aménorrhée	

TABLEAU VII

AMÉNORRHÉE AVEC PROBLÈME ÉMOTIONNEL (20 CAS)

<i>Etiopathogénies:</i>	
- Psychogène	(16)
- Médicamenteuse: neuroleptique	
- Autre cause d'aménorrhée	(4)

responsable de la perte de poids et de l'aménorrhée. Neuf patientes rencontraient les critères d'anorexie nerveuse<sup>13</sup>. Enfin dans un cas la dénutrition fut consécutive à une maladie de Crohn.

Par conséquent, quand on est en présence d'une aménorrhée avec perte de poids: Il faut éliminer une maladie systémique, chronique ou débilitante; les autres causes possibles d'aménorrhée doivent être recherchées (tumeurs, ménopause précoce, ovaires polykystiques); une consultation en psychiatrie doit être faite afin de diagnostiquer précocement l'anorexie nerveuse, pathologie grave dont le traitement est la plupart du temps désespérant et dont la mortalité est d'environ 10%.

#### 6. Aménorrhée coïncidant avec des problèmes émotionnels (Tableau VII).

Vingt patientes relatèrent un événement malheureux ou un problème psychologique important coïncidant avec le début de l'aménorrhée. L'investigation en vue d'éliminer une lésion organique fut négative chez 16 patientes, alors que les 4 autres présentaient un hypergonadotrophisme démontrant une ménopause précoce et la biopsie ovarienne confirma l'absence de follicule. À noter qu'aucune de ces patientes ne prenait de médication psychotrope. La première démarche diagnostique consiste à éliminer une cause organique, principalement une tumeur hypophysaire ou une insuffisance proto-ovarienne. La plupart du temps, la solution du problème psychologique entraîne la reprise des cycles menstruels; le recours à la consultation psychiatrique permet souvent d'accélérer la guérison.

#### 7. Aménorrhée avec tumeur ovarienne (Tableau VIII).

Cette éventualité est très rare. Les tumeurs ovariennes sécrétant des oestrogènes comme les granu-

TABLEAU VIII

AMÉNORRHÉE AVEC TUMEUR OVARIENNE (1 CAS)

<i>Etiopathogénies:</i>	
- Tumeur sécrétante	(1)
- Tumeur non sécrétante avec thécalisation du stroma	
- Tumeur destructive (endométriase, kyste dermoïde, cancer...)	
- Autre cause	

TALBEAU IX

AMÉNORRHÉE AVEC HIRSUTIMSE (18 CAS) :

<i>Etiopathogénies:</i>	
- Ovaires polykystiques: Stein-Leventhal	(13)
- Hyperplasie surrénalienne . syndrome adrénogénital	(2)
	· syndrome de Cushing
- Tumeur surrénalienne	
- Tumeur ovarienne	
- Médicaments: androgènes, anabolisant...	
- Hirsutisme idiopathique avec autre cause d'aménorrhée	(3)

lothécomes et celles sécrétant des androgènes comme les arrhénoblastomes, les tumeurs des cellules hilaires ou des cellules surrénaliennes sont connues comme causes d'aménorrhée.

Il faut noter aussi que même les tumeurs reconnues comme non sécrétantes (kyste dermoïde, Krukenberg et autres) peuvent amener une thécalisation du stroma ovarien avec hypersécrétion d'oestrogènes ou même d'androgènes.

D'autres tumeurs peuvent en outre détruire complètement le stroma ovarien et provoquer ainsi une ménopause précoce.

Dans notre série, la seule patiente était atteinte d'un thécome ovarien féminisant.

L'investigation, dans ces cas, se limite donc à une laparotomie exploratrice avec identification de la masse et traitement approprié.

#### 8. Aménorrhée avec hirsutisme (Tableau IX).

L'hirsutisme est plus souvent associé à l'oligoménorrhée qu'à l'aménorrhée. Cependant, 18 patientes se présentèrent avec ce syndrome et 13 d'entre elles étaient atteintes de la maladie des ovaires polykystiques (Stein-Leventhal). L'investigation révéla deux cas de syndrome adrénogénital. Les 3 autres patientes furent classées comme ayant un hirsutisme idiopathique sans relation avec l'aménorrhée. En effet, une d'elles présentait de l'oligo-aménorrhée ovulatoire prouvée par plusieurs biopsies de l'endomètre et par des ovaires cicatriciels à la laparoscopie. La seconde présentait une aménorrhée secondaire à une augmentation très rapide de poids; les 17 Céto et 17-hydroxystéroïdes urinaires, les cortisols plasmatiques sériés et la testostérone plasmatique étaient dans les valeurs normales. La dernière fut trouvée atteinte d'une tumeur à prolactine sur la foi d'une tomographie anormale stade II et d'une prolactinémie très élevée.

L'investigation de base de l'aménorrhée avec hirsutisme demande donc la détermination des 17-Céto et 17-hydroxystéroïdes urinaires, de la testostérone plasmatique et du cortisol plasmatique. Si ces valeurs sont élevées, on doit évidemment procéder à des tests plus poussés de stimulation et de freination, car il faut exclure une maladie surrénalienne ou une tu-

TABLEAU X

AMÉNORRHÉE AVEC GALACTORRHÉE (77 CAS)

		<i>Etiopathogénies:</i>	
- POST-PARTUM	(15)	- Dysfonction hypothalamo-hypophysaire:	Chiari-Frommel (10)
		- Adénome hypophysaire	: Forbes Albright (3)
		- Tumeur ou lésion hypothalamique ou parahypophysaire	(1)
		- Hypothyroïdie primaire	(1)
- NON POST-PARTUM	(27)	- Dysfonction hypothalamo-hypophysaire:	Argonz-del Castillo (10)
		- Adénome hypophysaire	: Forbes Albright (15)
		- Tumeur ou lésion hypothalamique ou parahypophysaire	(1)
		- Hypothyroïdie primaire	(1)
- POST-CONTRACEPTIFS ORAUX	(34)	- Dysfonction hypothalamo-hypophysaire	(20)
		- Adénome hypophysaire	(13)
		- Tumeur ou lésion hypothalamique ou parahypophysaire	(1)
		- Hypothyroïdie primaire	(1)
- POST-NEUROLEPTIQUES OU PORGESTATIFS	(1)		

meur ovarienne. Si les valeurs sont normales, on est alors en présence la plupart du temps du syndrome de Stein-Leventhal qui peut être documenté de façon plus certaine par l'aspect lisse et blanc nacré des ovaires augmentés de volume à la laparoscopie, à moins qu'il ne s'agisse d'un hirsutisme idiopathique avec une autre cause d'aménorrhée comme le témoignent 3 de nos cas.

#### 9. Aménorrhée avec galactorrhée (Tableau X).

Chez 77 patientes une galactorrhée fut mise en évidence. Cette galactorrhée était spontanée et remarquée par la patiente (grade III) dans 45 cas. Par contre, elle ne fut trouvée que lors de l'examen physique à la pression des mamelons chez 32 patientes. Vingt et une d'entre elles présentaient une galactorrhée bilatérale de moins de 1 ml (grade I) alors que chez les 11 autres, l'écoulement laiteux était plus abondant bien que non spontané (grade II)<sup>14</sup>.

On trouva chez 31 patientes une tumeur hypophysaire sécrétant de la prolactine. Les taux de prolactine sérique étaient élevés (> 30 ng/ml) et les tomographies de la selle turcique permettaient de mettre en évidence la lésion tumorale dans tous les cas; il est intéressant de noter cependant que la radiographie simple de la selle turcique était normale chez 15 patientes.

Un méningiome et une crâniopharyngiome furent trouvés. Trois patientes présentaient des examens de laboratoire compatibles avec une hypothyroïdie primaire et une seule prenait des neuroleptiques. Aucune n'avait pris de progestatif de synthèse tel que le Depo-Provera<sup>15</sup>. Aucune cause organique ne fut trouvée chez les 40 autres patientes; nous les avons classées comme dysfonction hypothalamo-hypophysaire. Toutefois, 24 d'entre elles avaient des prolactinémies variant entre 30 et 100 ng/ml.

L'analyse de ce groupe de patientes nous permet de constater la fréquence des adénomes hypophysaires à prolactine, lorsqu'une galactorrhée est associée à l'aménorrhée. Il est important de souligner que

dans 41% de ces cas, la patiente n'était pas consciente de cette galactorrhée, mise en évidence à l'examen clinique. Il en résulte donc que: la recherche de la galactorrhée fait partie obligatoirement de l'examen physique de toute patiente aménorrhéique; toute aménorrhée-galactorrhée doit être investiguée sérieusement en vue d'exclure une tumeur hypophysaire; le minimum d'investigation comprend une radiographie du crâne avec tomographie de la selle turcique, une prolactinémie, des FSH, LH plasmatiques et des tests thyroïdiens; ces examens devraient être contrôlés au moins annuellement s'ils sont négatifs et que l'aménorrhée persiste, car nous croyons que plusieurs des patientes cataloguées dans les dysfonctions seront trouvées porteuses de tumeur dans quelques années; l'investigation des autres fonctions hypophysaires est complémentaire, surtout si une tumeur est mise en évidence.

Il est intéressant de noter que la fréquence des tumeurs hypophysaires à prolactine se situe à 20% dans l'aménorrhée-galactorrhée post-partum, aux environs de 38% dans les aménorrhées-galactorrhées post-contraceptifs oraux et qu'elle s'élève à 55% dans les aménorrhées-galactorrhées qui ne sont reliées ni à une grossesse ni à la prise d'anovulants.

#### 10. Aménorrhée avec bouffées de chaleur (Tableau XI).

Nous avons classé dans ce groupe 32 patientes qui présentaient des bouffées de chaleur assez typiques de la ménopause.

Seize d'entre elles ne présentaient aucune autre circonstance associée à leur aménorrhée avec bouffées de chaleur. Quatorze de ces patientes avaient de fait une ménopause précoce (âgées de moins de 38 ans), tandis que l'une était atteinte d'hémochromatose et l'autre avait une aménorrhée hypogonadotrophique d'origine psychogène. Par contre, chez 16 patientes se plaignant de bouffées de chaleur, l'aménorrhée était associée à une autre des circonstances cliniques énumérées dans le Tableau XI; ces pa-

TABLEAU XI  
AMÉNORRHÉE AVEC BOUFFÉES DE CHALEUR (32 CAS)

		<i>Etiopathogénies:</i>	
A) SANS AUTRE HISTOIRE	(16)	- . Ménopause précoce	(14)
		- . Hémochromatose	( 1)
		- . Psychogène	( 1)
*B) AVEC AUTRE CIRCONSTANCE	(16)		
1 - POST-CONTRACEPTIFS ORAUX	( 3)	- . Psychogène	( 1)
		- . Hypersuppression	( 2)
2 - PROBLÈMES ÉMOTIONNELS	( 3)	- . Ménopause précoce	( 3)
3 - AVEC HIRSUTISME	( 1)	- . Hyperplasie surrénalienne	( 1)
4 - PONDÉRALE	( 2)	- . Anorexie nerveuse	( 1)
		- . Psychogène	( 1)
5 - AVEC GALACTORRHÉE	( 3)	- . Tumeur à prolactine	( 2)
		- . Dysfonction hypothalamo-hypophysaire	( 1)
6 - AVEC PRISE DE MÉDICAMENTS	( 1)	- . Anabolisants	( 1)
7 - POST-PARTUM	( 3)	- . Ménopause précoce	( 3)

\*Ces 16 patientes furent classées ailleurs en fonction de la circonstance associée.

tientes ont été classées en fonction de la circonstance associée. Il est intéressant de noter que dans ce groupe, nous ne retrouvons que 6 cas de ménopause précoce: 3 avec aménorrhée post-partum et 3 associées à des problèmes émotionnels. Pour les 10 autres patientes, l'étiologie retrouvée correspond nettement à la circonstance associée. Par exemple, les 3 aménorrhées post-contraceptifs présentant des bouffées de chaleur étaient en fait hypogonadotrophiques, l'une psychogène, les autres dues à une hypersuppression hypothalamique.

Par ailleurs, dans notre série de 300 cas d'aménorrhée secondaire, nous relevons un total de 30 cas de ménopause précoce. Vingt d'entre elles présentaient des bouffées de chaleur (Tableau XI), tandis

que 10 n'en ont jamais présentées; ce sont 3 cas d'aménorrhée post-contraceptifs oraux, 1 cas d'aménorrhée post-résection cunéiforme, 1 cas d'aménorrhée associée à des problèmes émotionnels et 5 cas d'aménorrhée sans histoire.

On remarque donc que: les bouffées de chaleur ne sont pas pathognomoniques d'une ménopause précoce et ont probablement une composante psychogénique marquée; l'aménorrhée secondaire avec bouffées de chaleur sans association avec une autre circonstance clinique a bien des chances de se révéler être une ménopause précoce; l'association d'une autre circonstance doit nous orienter vers une lésion en rapport avec la circonstance associée plutôt qu'avec la présence des bouffées; un tiers des ménopauses précoces n'ont pas présenté de bouffées de chaleur.

TABLEAU XII  
AMÉNORRHÉES SANS HISTOIRE (56 CAS)

		<i>Etiopathogénies:</i>	
- Hypothalamique:			
. Tumeurs (méningiome...)			
. Lésions (Arachnoïdite...)			
. Psychogène	(10)		
. Insuffisance sélective en gonadotrophines idiopathique	(12)		
- Hypophysaire:			
. Tumeurs - adénome: .. à prolactine .. chromophobe	( 1)		
. Lésions (hypophysite...)			
- Tumeur ou lésions parahypophysaire	( 1)		
- Ovariennne:			
. Ménopause précoce	( 5)		
. Ovaires résistants			
- Dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien:			
. Oligoaménorrhée ovulatoire	( 7)		
. Oligoaménorrhée anovulatoire	(18)		
- Utérine - tuberculose			
- Thyroïdienne:			
. Hypothyroïdie			
. Hyperthyroïdie	( 1)		
- Maladie chronique ou systémique	( 1)		

#### 11. Aménorrhée sans histoire (Tableau XII).

En revisant l'histoire de cas des 300 patientes de cette étude, nous en avons 56 dont l'aménorrhée n'était en aucune façon associée à une des circonstances cliniques étudiées plus haut. L'investigation complète de ces patientes démontra une origine hypothalamique dans 22 cas dont 10 psychogènes frustrés et 12 idiopathiques. Comme causes hypophysaires et parahypophysaires, nous trouvâmes un adénome chromophile et un kyste de la poche de Rathke.

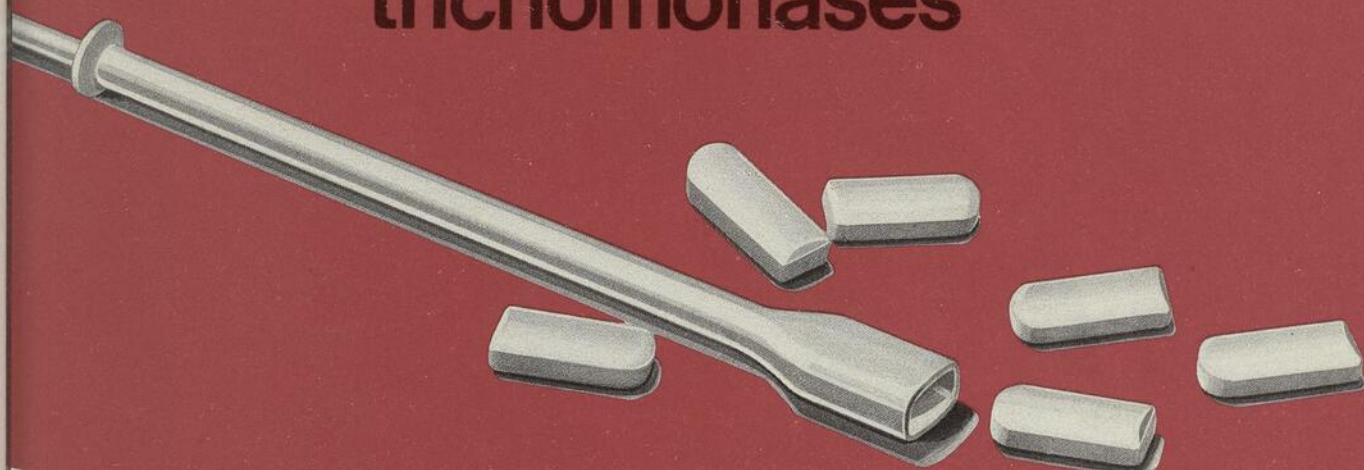
On trouva 5 cas de ménopause qui n'avait pas présenté de bouffées de chaleur. L'investigation démontra en outre un certain nombre de patientes qui présentaient des aménorrhées de plus de 6 mois, entrecoupées de menstruations spontanées parfois ovulatoires (7 patientes) (oligo-ovulation) parfois anovulatoires (18 patientes) (forme frustrée du syndrome de Stein-Leventhal?). Chez ces patientes aucune autre anomalie ne fut mise en évidence et nous avons conclu à un problème fonctionnel en les

gynécologie



**MAINTENANT 6 jours de traitement**

**pour les candidoses vaginales et les trichomonases**



# Canesten®

**comprimé vaginal**

**même large spectre d'activité dans vaginites causées par le Candida, trichomonas ou les infections mixtes.**

propriétés fongicides et trichomonacides

traitement commode 1 fois par jour pendant 6 jours

pour toutes les femmes, même les femmes enceintes

absence de récurrences

aucune résistance croisée à d'autres médicaments

aucune contre-indication connue

très bien toléré

conforme aux normes esthétiques: non salissant, non gras, inodore;

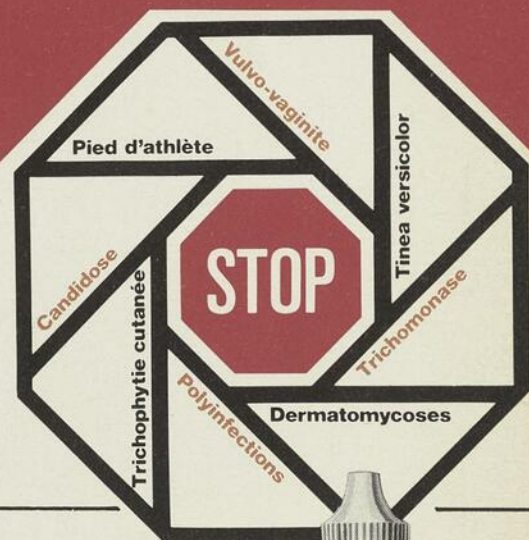
le comprimé vaginal se délite facilement et complètement

en dermatologie

**Crème/Solution**

thérapie instantanée

- pour le traitement topique des "tinea" et candidoses
- pour le malade dont l'état ne peut attendre l'identification des champignons pathogènes.



**Maintenant —  
pour vos asthmatiques**



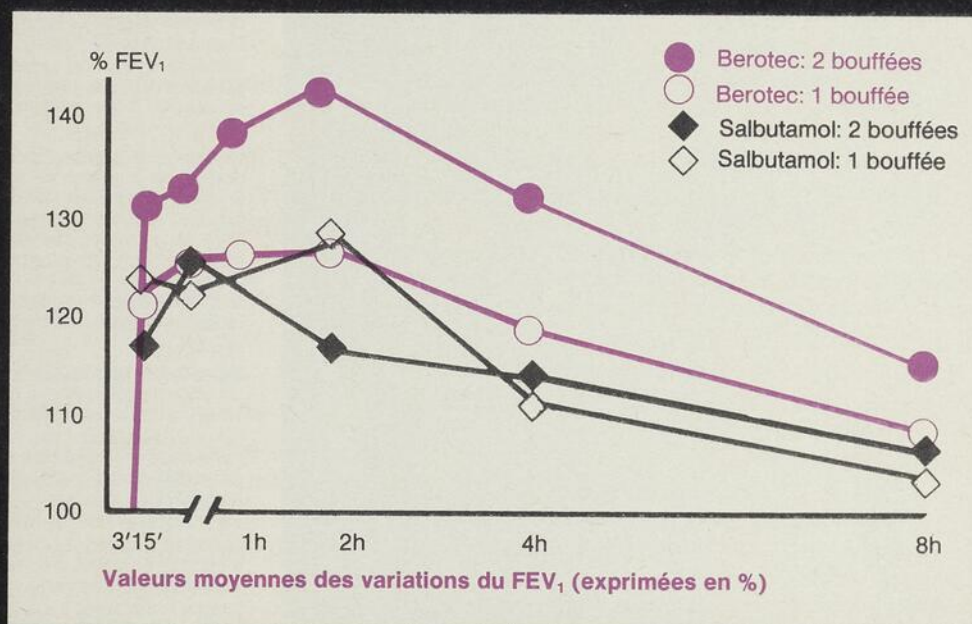
**UNE NOUVEAUTÉ**

**Berotec**

# Berotec<sup>®</sup>

## Inhalateur

Efficacité



### Durée d'action

“Relativement à son intensité d'action et sa durée d'effet bronchodilatateur, Berotec en aérosol-doseur est nettement supérieur au salbutamol en aérosol-doseur; tous deux ayant été administrés aux doses thérapeutiques de 1 et de 2 inhalations. La durée moyenne de l'effet de Berotec se situe au-delà de 8 heures. Selon les résultats, deux (2) inhalations de salbutamol semblent avoir le même effet qu'une (1) inhalation de Berotec. On peut donc considérer une (1) seule inhalation de Berotec comme la dose thérapeutique unique.”

Int. J. Clin, Pharmacol, 4:129, 1972



Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

# fénotérol HBr Berotec® Inhalateur

Bronchodilatateur sympathicomimétique  
à durée d'action prolongée.

## Guide thérapeutique

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Berotec est indiqué pour le traitement symptomatique de l'asthme bronchique et de diverses affections broncho-pulmonaires dans lesquelles un broncho-spasme réversible constitue une complication, comme par exemple la bronchite chronique ou l'emphysème.

### CONTRE-INDICATIONS

Comme toutes les amines sympathicomimétiques, Berotec est contre-indiqué aux malades souffrant de tachycardie ou aux sujets accusant une sensibilité connue aux amines sympathicomimétiques. Les agents bêta-bloqueurs, comme par exemple le propranolol, entravent l'activité de Berotec; l'emploi concomitant de ces deux substances est donc contre-indiqué.

### MISE EN GARDE

Il faut administrer le produit 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:** Nous ne possédons pas de renseignements nous permettant de déterminer les effets ou l'innocuité du fénotérol chez les femmes enceintes.

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

### PRECAUTIONS A PRENDRE

Berotec devrait être administré avec prudence aux malades souffrant d'asthme ou d'emphysème, atteints également d'hypertension systémique, de troubles coronariens, d'insuffisance cardiaque congestive aiguë et récidivante, de diabète sucré, de glaucome ou d'hyperthyroïdie. Berotec doit également être administré avec précaution lorsqu'il est associé avec d'autres amines sympathicomimétiques ou des inhibiteurs de la MAO.

Comme pour tous les autres médicaments sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'une dose auparavant efficace s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration dans la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de n'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 préparation sympathicomimétiques. Des décès ont été rapportés à la suite de l'abus de médicaments contenant des amines sympathicomimétiques administrées en aérosol; cependant, la cause exacte de ces décès n'est pas connue.

### EFFETS SECONDAIRES

Aux doses thérapeutiques (1 à 2 bouffées), on a parfois signalé les effets nuisibles suivants: tremblements, surexcitation, palpitations, étourdissements, céphalées, nausées, vertiges et faiblesse. Parmi les autres rares effets médicamenteux indésirables, il faut citer des vomissements, des malaises épigastriques, de la sudation, de la nervosité, un goût désagréable, de la fatigue, des sensations de fourmillement et de picotement dans les membres et de l'agitation.

### SYMPTOMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage, énumérés au paragraphe "Effets secondaires" sont ceux provoqués par une stimulation excessive des récepteurs-bêta-adrénergiques. En présence d'une intoxication, l'emploi d'un agent bêta-bloqueur pourrait être envisagé.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### Berotec Inhalateur

Une dose unique, d'une ou deux inhalations (0,2 à 0,4 mg) supprime habituellement le broncho-spasme. Cette posologie de 1 ou 2 inhalations peut être répétée au besoin jusqu'à 4 fois par jour, au maximum. Si le médicament est administré en doses fractionnées, il devrait y avoir un intervalle d'au moins 4 heures entre chaque dose. Les malades ne devraient pas dépasser la dose de 8 inhalations par jour. (voir: Précautions à prendre)

### PRESENTATION

#### Berotec inhalateur

Chaque abaissement de la cartouche libère 0,2 mg de Berotec, sous forme d'une poudre micronisée. L'inhalateur renferme 200 doses unitaires de 0,2 mg de Berotec.



Berotec®

### BIBLIOGRAPHIE

Riedel-Dibbern, E., et LeBlanc, K., Int. J. Clin. Pharmacol., 4:129, 1972.  
Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Berotec ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

# clotrimazole Canesten®

Antifongique et trichomonacide

## Guide thérapeutique

### INDICATIONS

**La crème et la solution Canesten:** Traitement topique des dermatites suivantes: pied eczéma marginé de Hebra et trichophytie cutanée provoqués par le *T. rubrum*, le *T. phlyes*, l'*Epidermophyton floccosum*; candidose causée par le *Candida albicans*; versicolor provoqué par le *Malassezia furfur*.

**Le comprimé vaginal Canesten:** Traitement de la candidose et de la trichomonose vaginale. Le comprimé vaginal Canesten peut être administré à toutes les femmes, même les femmes et celles prenant des contraceptifs oraux. (Voir précautions à prendre)

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Crème et solution:** Appliquer, matin et soir, sur la région atteinte et aux alentours, la couche de Canesten en solution ou en crème et masser légèrement.

**Dans les cas de vulvites, la crème Canesten devrait être appliquée sur la vulve, jusqu'à l'anale. Dans les cas de balanites et comme moyen de prévenir l'infection vaginale réinfection exogène de la part du partenaire, la crème Canesten devrait être appliquée sur le partenaire.**

**Comprimé vaginal:** 1 comprimé vaginal pendant 6 jours consécutifs, de préférence au soir. Introduire le comprimé vaginal, profondément dans le vagin à l'aide de l'applicateur. Afin de faciliter le traitement pendant les règles, on suggère de commencer la thérapie au moins six jours avant le début des menstruations.

### DUREE DU TRAITEMENT

**La crème et la solution:** La durée du traitement varie selon la gravité et le siège de l'affection. On peut observer une nette amélioration, avec soulagement du prurit, au cours de la première semaine de traitement. La plupart des dermatomycoses requièrent environ deux semaines de traitement; la candidose, par contre, cède le plus souvent à une thérapie de quatre à six semaines. Si aucune amélioration ne se produit après 4 semaines, on devra repenser le diagnostic. Pour éviter toute rechute ou si la guérison n'est pas confirmée par des examens mycologiques, le traitement devra en général se poursuivre pendant 2 semaines (surtout dans les mycoses chroniques) après disparition des symptômes.

**Comprimé vaginal:** Le traitement initial de six jours peut être répété si nécessaire.

### REMARQUES

**Crème et solution:** L'adjonction de mesures d'hygiène revêt une importance toute particulière dans le traitement des mycoses du pied, souvent rebelles. Après nettoyage, on asséchera soigneusement le pied — surtout entre les orteils — pour éviter toute trace d'humidité.

Les onychomycoses, par suite de leur siège et des facteurs physiologiques, ne sont généralement influencées que médiocrement par les antimycosiques topiques seuls en raison de leur difficile pénétration dans la couche cornée.

Canesten s'emploie parfois dans les cas de paronychie et comme traitement d'appoint des onychomycoses après extraction ou ablation de l'ongle.

**Comprimé vaginal:** Au traitement local, il est très important d'associer certaines mesures d'hygiène; à cet effet, il est recommandé de prendre des bains 2 fois par jour et d'éviter les sous-vêtements trop serrés.

Lorsque le diagnostic d'une trichomonose est clairement établi, surtout si cette infestation a des endroits difficilement accessibles au traitement local, tels l'urètre et les glandes de Bartholin, il est essentiel d'instituer une thérapie concomitante avec un trichomonacide oral.

### CONTRE-INDICATIONS

A l'exception d'une éventuelle hypersensibilité, il n'existe aucune contre-indication à l'emploi de la crème, de la solution et du comprimé vaginal Canesten.

### PRECAUTIONS A PRENDRE

Comme avec tout autre topique, il peut se produire une sensibilisation de la peau. Le cas échéant, on devra cesser l'application de Canesten topique et instituer le traitement approprié.

La crème et la solution Canesten ne sont pas destinées à un usage ophtalmique.

Les comprimés vaginaux Canesten ne sont pas destinés à une administration per os.

**Emploi au cours de la grossesse:** Les expériences recueillies jusqu'ici ont montré que le clotrimazole en application intravaginale n'était pratiquement pas absorbé ni par une femme enceinte, ni par une muqueuse enflammée. Toutefois, les comprimés vaginaux Canesten ne devraient pas être utilisés durant les trois premiers mois de la grossesse à moins que le médecin juge le traitement essentiel au bien-être de la patiente. De même, l'utilisation de l'applicateur ne pas être souhaitable pour certaines femmes enceintes; le cas échéant, on devra éviter l'introduction digitale.

### EFFETS INDESIRABLES

Les essais cliniques effectués sur une grande échelle ont révélé que Canesten était bien toléré, en application topique et vaginale.

**Crème et solution:** En de rares cas, l'application a entraîné les phénomènes suivants: sensation de brûlure, apparition d'ampoules, desquamation, oedème, prurit, urticaire et cutanée.

**Comprimés vaginaux:** Eruption cutanée, crampes abdominales, légère incontinence d'urine, sensation de brûlure ou d'irritation de la part du partenaire sexuel sont des effets indésirables rarement signalés. En aucun cas, ces effets n'ont commandé l'arrêt de la médication.

### PRESENTATION

**La solution Canesten** à 1 p. 100 est présentée en flacons de plastique de 20 ml. Un renferme 10 mg de clotrimazole dans un excipient non aqueux.

**La crème Canesten** à 1 p. 100 est présentée en tubes de 20 g. Un gramme contient 10 mg de clotrimazole dans un excipient à base de crème pénétrante.

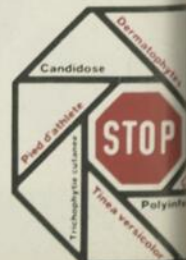
**Le comprimé vaginal Canesten** à 100 mg de clotrimazole est présenté dans une ampoule plastique scellée sur une plaquette. Chaque boîte de six comprimés contient un applicateur-feuille de directives pour la malade.

Pour plus amples renseignements, veuillez consulter votre monographie Canesten ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

**BIBLIOGRAPHIE** 1. Lohmeyer (H.) Postgrad. Med. J., 50 Suppl. 78, 1974 / 2. Schnell (J.D.) Ibid. p. 79 / 3. Legal (H.P.) Ibid. p. 81 / 4. Widholm (O.) Ibid. p. 85 / 5. Couchman (J.M.) Ibid. p. 93 / 6. Highton (B.K.) Ibid. p. 95 / 7. Oates (J.K.) Ibid. p. 99 / 8. Masterton (M.B.) et coll. Curr. Med. Res. Opin., 3, 83, 1975 / 9. Sawyer (P.R.) et coll. Drugs, 9:424, 1975 / 10. Postgrad. Med. J., 50 Suppl., 54-76, 1975.



FBA Pharmaceuticals Ltd.  
Distribué par  
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
2121, Transcanadienne  
Dorval, Québec H9P 1J3



classant sous le diagnostic de dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien. Chez une patiente aménorrhéique depuis 2 ans et hyperthyroïdienne, les cycles menstruels réguliers réapparurent spontanément après traitement au propylthiouracile. L'investigation complète de la dernière patiente nous permit de trouver notre second cas d'hémochromatose. Il convient donc de souligner que l'absence de circonstance associée à l'aménorrhée nous oriente plutôt vers un problème fonctionnel. Cependant, il est indiqué dans ces cas de rechercher et d'exclure les causes hypothalamiques, hypophysaires, ovariennes, utérines et systémiques.

#### DISCUSSION ET CONCLUSION

Plusieurs études ont démontré les relations existant entre l'aménorrhée secondaire d'une part et les modifications brusques du poids corporel<sup>16,17</sup>, le déséquilibre émotionnel<sup>17</sup>, la prise de contraceptifs oraux<sup>18,19,20,21</sup> la galactorrhée<sup>11,22,23</sup>, l'hirsutisme<sup>24,25</sup> et les autres circonstances. Il est intéressant de constater que, dans les études récentes portant sur les aménorrhées secondaires, la circonstance la plus fréquemment associée à l'aménorrhée est la galactorrhée. Ainsi le pourcentage de 25.7% d'aménorrhée-galactorrhée que nous avons trouvé se compare très bien aux 26.7% et au 33% rapporté respectivement par Wentz et coll.<sup>26</sup> ainsi que par Shearman et Fraser<sup>27</sup>. Dans ces cas, la fréquence des tumeurs hypophysaires à prolactine est élevée: 12.5% selon Wentz et coll.<sup>26</sup>, 26.7% dans la série de Shearman et Fraser<sup>27</sup>, 34% selon Kleinberg et coll.<sup>28</sup> et 40.3% dans notre série. On voit donc l'importance de rechercher la galactorrhée. Lorsque celle-ci est présente, nous avons retrouvé une hyperprolactinémie dans 80% des cas, tandis que Shearman l'a retrouvé dans 97% de ses cas. Par contre, sur 124 patientes aménorrhéiques sans galactorrhée détectable chez lesquelles nous avons dosé la prolactine, nous avons trouvé une hyperprolactinémie dans 8.1%; 3 de ces patientes (2.4%) avaient une volumineuse tumeur à prolactine; ces chiffres se comparent très bien au 10% d'hyperprolactinémie et au 3.3% de tumeur retrouvée par Shearman dans les cas d'aménorrhée sans galactorrhée. De plus, dans une étude que nous avons faite des aménorrhées post-contraceptifs-orales, nous avons retrouvé 32% de tumeur hypophysaire à prolactine lorsque l'aménorrhée était accompagnée de galactorrhée et moins de 2%, lorsqu'il n'y avait pas de galactorrhée détectable<sup>11</sup>. Toutes ces données concourent à démontrer l'importance de rechercher la galactorrhée. Lorsque celle-ci est présente, le risque de processus tumoral hypophysaire est élevé, tandis qu'il est très faible lorsque la galactorrhée n'est pas détectable à l'examen soigneux des seins. Cette étude portant sur 300 cas d'aménorrhée secondaire démontre l'importance de rechercher systématiquement lors de la

toute première entrevue, la ou les circonstances cliniques associées à l'aménorrhée.

La recherche de cette circonstance nous permet de restreindre le diagnostic différentiel et de limiter la batterie des tests de laboratoire.

En outre il est intéressant de noter que les circonstances cliniques qu'on doit rechercher parce qu'elles sont les plus fréquentes sont la prise de contraceptifs, les troubles psychiques, les problèmes pondéraux fréquemment liés eux-mêmes à des problèmes psychologiques et enfin la galactorrhée. La recherche de la circonstance associée à l'aménorrhée constitue donc à notre avis la première démarche diagnostique.

#### Résumé

Les auteurs ont fait une étude rétrospective de 300 cas d'aménorrhée secondaire de plus de 6 mois en les groupant en onze catégories selon la circonstance clinique accompagnant l'aménorrhée. Ces circonstances cliniques, tirées de l'histoire de cas et de l'examen physique sont: l'usage de médicaments, les agents physiques, la chirurgie, le post-partum ou post-abortum, la prise ou la perte de poids exagérée, les problèmes émotifs, la tumeur ovarienne, l'hirsutisme, la galactorrhée, les bouffées de chaleur et l'absence de l'une ou l'autre des situations énoncées plus haut.

Les diagnostics étiologiques retrouvés après investigation, sont discutés à l'intérieur de ces groupes et des conclusions pratiques sur l'investigation minimum de base sont tirées.

Cette classification circonstancielle constitue une approche clinique facile du diagnostic des aménorrhées secondaires.

#### Summary

A retrospective study of 300 cases of secondary amenorrhea of more than 6 months, was done by the authors.

Eleven groups were defined according to the clinical circumstances concomitant with the amenorrhea. Those clinical circumstances, based upon the case history and physical examination, were: drug intake, physical agents, surgery, post-partum or post-abortum, excessive weight gain or loss, emotional problems, ovarian tumors, hirsutism, galactorrhea, hot flushes and the absence of any of the above.

In each group, differential diagnosis is discussed and practical guidelines for investigation are presented.

It is the belief of the authors that this circumstantial classification is a useful tool in the diagnostic approach of secondary amenorrhea.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Mlle Mireille Bergeron pour le travail dactylographique.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Midgley, A.R.: Radioimmunoassay: A method for human chorionic gonadotropin and human luteinizing hormone. *Endocrinology* 79: 10, 1966.
2. Hwang, P., Guyda, H., et Friesen, H.: A radioimmunoassay for human prolactin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68: 1902, 1971.
3. Hotchkiss, J., Atkinson, L.E., et Knobil, E.: Time course of serum estrogen and luteinizing hormone (LH) concentrations during the menstrual cycle of the Rhesus monkey. *Endocrinology* 89: 177, 1971.

4. Lanthier, A.: Urinary 17-ketosteroids in the syndrome of polycystic ovaries and hyperthecosis. *J. Clin. Endocrinol.* 20: 1587, 1960.
5. Reddy, W.J.: Modification of Reddy-Jenkins-Thorn method for estimation of 17-hydroxycorticoids in urine. *Metabolism* 3: 489, 1954.
6. Greenwood, F.C., Landon, J. et Stamp, T.C.: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin. *J. Clin. Invest.* 45: 429, 1966.
7. Liddle, G.W., Estep, H.L., Kendall, J.W., Williams, W.C. et Townes, A.W.: Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J. Clin. Endocrinol.* 19: 875, 1959.
8. Boden, G., et Soeldner, J.S.: A sensitive double antibody radioimmunoassay for human growth hormone. *Diabetologia* 3: 413, 1967.
9. Borreman, E., Wyman, H., Rochefort, J.G., et Van Campenhout, J.: The responses to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in patients with primary selective pituitary deficiency in gonadotropins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123: 580, 1975.
10. Vezina, J.L., et Maltais, R.: La selle turcique dans l'acromégalie. *Neurochirurgie* 19: supp. 2: 35, 1973.
11. Van Campenhout, J., Blanchet, P., Beaugard, H. et Papas, S.: Amenorrhea following the use of oral contraceptives. *Fertil. Steril.* 28: 728, 1977.
12. Parsons and Sommers: *Gynecology*. Saunders, 986, 1962.
13. Halmi, K.A., Powers, P. et Cunningham, S.: Treatment of anorexia nervosa with behavior modification. *Arch. Gen. Psychiat.* 32: 93, 1975.
14. Tolis, G., Somma, M., Van Campenhout, J. et Friesen, H.: Prolactin secretion in sixty-five patients with galactorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118: 91, 1974.
15. Tyson, J.E. et Zacur, H.A.: Diagnosis and treatment of abnormal lactation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 18: 65, 1975.
16. Warren, M.P., et Van de Wiele, R.L.: Clinical and Metabolic features of anorexia nervosa. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117: 435, 1973.
17. Fries, H., Nillius, S.V., et Petterson, F.: Epidemiology of secondary amenorrhea. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 118: 473, 1974.
18. MacLeod, S.C., Parker, A.S., et Perlin, I.A.: The over suppression syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106: 359, 1970.
19. Golditch, I.M.: Post-contraceptive amenorrhea. *Obstet. Gynecol.* 39: 903, 1972.
20. Evrard, J.R., Buxton, B.H. et Enickson, D.: Amenorrhea following oral contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124: 88, 1976.
21. Shearman, R.P.: Secondary amenorrhea after oral contraceptives. *Contraception*, 2: 123, 1975.
22. Argonz, J. et del Castillo, E.B.: A syndrome characterized by estrogenic insufficiency, galactorrhea and decreased urinary gonadotropins. *J. Clin. Endocr.* 13: 79, 1953.
23. Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C. et Albright, F.: Syndrome characterized by galactorrhea, amenorrhea and low FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J. Clin. Endocr.* 14: 265, 1954.
24. Stein, I.F., et Leventhal, M.L.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 29: 181, 1935.
25. Berger, M.J., Taymor, M.L. et Patton, W.C.: Gonadotropin levels and secretory patterns in patients with typical and atypical polycystic ovarian disease. *Fertil. Steril.* 26: 619, 1975.
26. Wentz, A.C., Seegar Jones, G., Rocco, L. et Matthews, R.R.: Gonadotropin response to luteinizing hormone releasing-hormone administration in secondary amenorrhea and galactorrhea syndromes. *Obstet. Gynecol.* 45: 256, 1975.
27. Shearman, R.P. et Fraser, I.S.: Impact of new diagnosis methods on the differential diagnosis and treatment of secondary amenorrhea. *Lancet* 8023: 1195, 1977.
28. Kleinberg, D.L., Noël, G.L. et Frantz, A.G.: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. *N. England J. Med.* 296: 589, 1977.



Les gouttes otiques Cortisporin,  
chef de file dans le domaine du  
traitement otologique.

## **Cortisporin\*** **gouttes otiques**

(polymyxine B-néomycine-hydrocortisone) stériles

**INDICATIONS:** Otite externe, otite moyenne avec perforation du tympan, infection des cavités après mastoïdectomie et fénestration.

**CONTRE-INDICATIONS:** Ce médicament est contre-indiqué dans les cas de lésions tuberculeuses, fongiques et virales (herpès simple, vaccine, varicelle) et chez ceux qui manifestent une allergie à l'un ou l'autre de ses composants.

**MISE EN GARDE:** Ce médicament devrait être utilisé avec prudence dans les cas de perforation du tympan et dans les cas prolongés d'otite moyenne chronique, à cause du danger d'oto-toxicité. L'usage prolongé de ce médicament, comme avec n'importe quel antibiotique, peut provoquer la croissance de microorganismes résistants y compris des champignons. Dans ce cas, il faut prendre immédiatement les mesures qui s'imposent.

**POSOLOGIE:** 3 ou 4 gouttes trois ou quatre fois par jour ou plus fréquemment si nécessaire.

**PRÉSENTATION:** Chaque ml renferme: 10 000 unités de sulfate de polymyxine B, 5 mg de sulfate de néomycine et 10 mg (1%) d'hydrocortisone dans un véhicule aqueux stérile; flacons de 7 ml en plastique avec stilligoutte.

**Aussi disponible:** L'onguent **CORTISPORIN** en tube de 3,5 g.

Renseignements posologiques supplémentaires disponibles sur demande.

 **Calmic Limited**  
LaSalle, Qué.

\*Nom déposé



C-6011

### LA STÉRILISATION DES ARRIÉRÉES MENTALES DE SEXE FÉMININ

Lise FORTIER

La discussion qui suit ne s'applique qu'à la stérilisation des arriérées mentales de sexe féminin, car quelle que soit leur condition, il se trouvera toujours un homme prêt à avoir des relations sexuelles avec elles et par conséquent, elles deviendront enceintes. Les arriérés mentaux de sexe masculin, d'autre part, trouveront rarement des partenaires féminines, à moins qu'elles soient, elles aussi, arriérées mentales, ou devront les violer ce qui survient rarement.

Les juges et les curateurs publics sont souvent hésitants à donner aux médecins la permission de stériliser des personnes déficientes au point de vue mental. Cette hésitation fait que les administrateurs hospitaliers et les médecins eux-mêmes sont inquiets de permettre ou de poser des gestes chirurgicaux qui pourraient entraîner des poursuites légales. Dans un pays comme les États-Unis, où l'habitude de poursuivre les médecins devient une façon facile de faire de l'argent et rend la pratique médicale difficile, et où le département de la Santé et du Bien-Être est sujet à des pressions de groupes d'extrême droite, toute opinion négative sur la stérilisation sera probablement acceptée de façon favorable.

De plus, on comprend la répugnance de certains à substituer leur décision à celle d'un arriéré mental et à priver cette personne à tout jamais du droit d'avoir des enfants, bien qu'on pourrait adopter l'attitude de Kingsley Davis, à savoir que, dans le futur, ce ne sera pas un droit, mais un privilège d'avoir des enfants dans notre monde surpeuplé.

Toutefois, pour ces mêmes personnes arriérées mentales qui ne peuvent prendre soin d'elles-mêmes et qui doivent être confiées soit à leurs parents naturels, soit à des gardiens légaux, soit à l'État, on n'a jamais hésité à décider qu'elles avaient besoin d'une appendicectomie ou de traitements dentaires. Quand il est parfaitement évident qu'elles ne peuvent pas prendre soin d'un enfant, parce qu'elles ne peuvent même pas prendre soin d'elles-mêmes, la décision de les stériliser ne devrait pas être si difficile à moins que la fertilité soit encore regardée avec émerveillement comme une bénédiction pour tous, ce qu'elle n'est définitivement pas.

Deux auteurs canadiens Bernard Green et Rena Paul<sup>1</sup> écrivant sur le sujet ont exprimé une opinion très commune que la stérilisation d'une personne

arriérée mentale est une opération élective, en ce sens que sa santé physique ne souffrirait pas, si elle ne subissait pas cette opération. Ceci est de toute évidence l'opinion médicale de personnes qui ont peu de connaissances médicales. Restreindre le sens de santé à celui de «santé physique» c'est-à-dire un rein qui secrète de l'urine, un cœur qui bat avec régularité, un intestin qui digère est une façon infantile de penser. Si cela était, il n'y aurait pas de maladie mentale, les psychiatres n'auraient aucune utilité et tous les hôpitaux mentaux devraient être fermés. Bien que personne ne sache ce qui cause les maladies mentales telles la schizophrénie ou la manie, il semble que nous nous éloignons des causes attribuées à l'environnement, puisque seules les drogues ont eu quelques succès dans leur traitement. Les maladies mentales ne peuvent plus être considérées séparément des maladies physiques; il n'y a pas de maladies de «l'âme» par opposition aux maladies du «corps», à moins que nous croyons encore à la possession du démon que seule la prière pourrait aider.

L'organisation Mondiale de la Santé considère que la santé n'est pas seulement une absence de maladies ou d'infirmités, mais un état de bien-être complet physique, mental et social. Pour ceux qui douteraient de l'importance des aspects sociaux de la santé, il est important de se souvenir que la malnutrition et les maladies qui en résultent sont presque exclusivement le lot des classes socio-économiques moins favorisées et que les morsures de rats sont une maladie particulière à la pauvreté.

Du seul point de vue «physique», les indications de la stérilisation dans les cas d'arriération mentale sont indubitables. Il faut se rendre compte que toute grossesse même dans les meilleures conditions, est une menace à la santé d'une femme. Même si la médecine, particulièrement en Europe et en Amérique du Nord, est devenue de plus en plus sophistiquée, la mortalité maternelle demeure à un chiffre voisin de 14 par 100,000 accouchements (la mortalité due à l'avortement étant exclue). La grossesse dans ces régions est traitée comme une maladie sérieuse exigeant des visites mensuelles et souvent plus fréquentes, chez l'obstétricien et un accouchement à l'hôpital avec la possibilité de consultation avec

d'autres spécialistes. De plus, la grossesse s'accompagne d'une importante morbidité qui se manifeste par des douleurs abdominales, des vomissements, de la fatigabilité, de la dorsalgie, des problèmes urinaires, des saignements, de la toxémie, des maladies tromboemboliques, des psychoses post-partum (en relation avec le stress psychologique de la grossesse). D'autres complications exigeront des césariennes ou se manifesteront plus tard par des veines variqueuses, des prolapsus génitaux; finalement la grossesse va exacerber une longue liste de maladies concomitantes. La morbidité de la grossesse est énorme même si elle ne peut être évaluée avec précision. Dans les pays sous-développés, la mortalité des femmes pendant leur période de reproduction est de 25% plus haute que celle des hommes du même âge, ceci étant dû presque uniquement à la grossesse ou aux phénomènes qui en découlent. En résumé, la grossesse est un risque sérieux qu'une femme peut prendre seulement, si elle a pleine connaissance de ces conséquences et si cette grossesse doit lui apporter des compensations émotives importantes.

Une arriérée mentale qui souvent ne sait pas quand, comment, pourquoi ou par qui elle est devenue enceinte, ne peut tirer aucune compensation de cette situation, considérant qu'on lui enlèvera l'enfant puisqu'elle sera incapable d'en prendre soin. Il y a aussi des chances que cet enfant soit un arriéré mental et les possibilités qu'il soit adopté sont minimes. À la fin, l'arriérée mentale aura mis sa santé en danger sans aucune raison valable.

La santé mentale d'une arriérée est aussi menacée quand elle est enceinte, puisque son équilibre avec le milieu environnant est très fragile et que tout incident majeur comme une grossesse peut le rompre définitivement, par exemple, en la faisant expulser de sa famille à cause de cette grossesse.

Comme il est évident que la grossesse est indésirable pour une arriérée mentale, quelles sont les alternatives à la stérilisation? Il y a l'usage à long terme des moyens de contraception réversibles. Christopher Tietze,<sup>2</sup> le biostatisticien de la contrac-

tion, a montré que les contraceptifs oraux comportent une mortalité et une morbidité qui ne peut pas être ignorée, spécialement passé 40 ans, mis à part le fait qu'ils demandent une surveillance constante et que leur usage s'accompagne d'intolérance fréquente. Au Canada, le Comité des experts qui ont étudié les contraceptifs oraux ont affirmé que lorsqu'un individu est certain que lui ou elle ne voudra jamais plus avoir d'enfant, la stérilisation chirurgicale est le procédé de choix. Après 40 ans, la mortalité associée avec les contraceptifs oraux est de 24.9 par 100,000 usagères par année; celle de la grossesse et de l'accouchement est de 69.1 par 100,000 naissances vivantes par année. Après 40 ans, même la stérilisation a des risques plus élevés que chez une jeune personne et comme avec les contraceptifs oraux le risque est calculé pour chaque année et pour la grossesse pour chaque naissance vivante, ceci s'additionne avec le temps. Le risque de la stérilisation n'est couru qu'une fois.

En conséquence, c'est une erreur de maintenir que la stérilisation n'est pas pour la santé physique ou mentale des arriérés mentaux. S'il n'y a pas stérilisation, le médecin devra prescrire des contraceptifs oraux ou insérer et surveiller des appareils intra-utérins jusqu'à la fin de la période de reproduction des femmes arriérées mentales. Quelle différence y-a-t'il en réalité entre cette stérilisation non-chirurgicale et l'autre? Le résultat final est le même sauf que les premières méthodes sont plus dangereuses au point de vue santé.

Il semble que quand une personne arriérée mentale est jugée incapable de s'occuper d'un enfant, et quand l'opération a été recommandée, après avoir pris des précautions raisonnables, par deux médecins compétents, le curateur public ne devrait pas s'interposer dans cette décision basée sur une connaissance médicale qu'il ne possède point.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Green, Bernard et Rena, Paul: «Parenthood and the Mentally Retarded».
2. Tietze, C., Bongaarts, J., Scheerer, B.: «Mortality Associated with the Control of Fertility». *Family Planning Perspectives*, 86, 1976.

## LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

### EXAMENS

Les examens du Collège royal ont lieu en septembre de chaque année. Les candidats qui espèrent se présenter aux examens devront noter les points suivants:

1. Chaque candidat éventuel doit soumettre une demande d'appréciation préliminaire de sa formation.
2. Les candidats qui poursuivent leur formation au Canada devraient soumettre une demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins un an avant la date des examens auxquels ils désirent se présenter, c.a.d. avant le 1er septembre de l'année précédente. Les candidats qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur devraient soumettre leur demande d'appréciation préliminaire de leur formation au moins dix-huit mois avant la date des examens, c.a.d. avant le 1er mars de l'année précédente. Seuls les candidats dont la formation a été appréciée pourront se présenter aux examens.
3. Les candidats qui ont fait apprécier leur formation de la façon indiquée ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront faire part au Collège de cette intention, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis le Collège obtiendra les rapports d'appréciation en cours de formation au sujet du candidat et les ajoutera dans son dossier. Les candidats seront avisés par la suite s'ils sont éligibles aux examens et si oui, ils recevront la formule d'inscription.
4. On peut obtenir la documentation suivante du bureau du Collège:
  - a) la formule de demande d'appréciation préliminaire de la formation;
  - b) le livret de renseignements généraux au sujet des normes de formation et des examens;
  - c) les feuillets décrivant les normes de formation et les examens au sujet de chaque spécialité. Les candidats devront mentionner la(les) spécialité(s) qui les intéresse(nt);
  - d) la liste des programmes de formation au Canada qui sont agréés par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

**Division de la formation et de l'évaluation**

**Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,**

**74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4**

**Tél.: (613) 746-8177**

### L'UNION MÉDICALE DU CANADA

sollicite des candidatures  
au poste de rédacteur en chef  
de sa revue.

**Les intéressés sont priés  
de s'adresser par écrit  
avant le 1er mai 1978 au**

**Docteur Michel Dupuis, président,  
L'Union Médicale du Canada,  
5064, avenue du Parc,  
Montréal, P.Q. H2V 4G2.**

**Les conditions seront discutées  
au cours d'une entrevue.**

### OFFRE DE SERVICE POUR UN PSYCHIATRE

The St. Mary's General Hospital de Timmins, Ontario, recherche un psychiatre ayant une connaissance de l'anglais et du français pour faire partie de son service médical à titre d'associé dans l'équipe des professionnels de la santé mentale chargée des soins d'urgence et de la consultation communautaire aux malades hospitalisés et aux patients externes.

La rémunération se fait sur une base sessionnelle de participation avec l'équipe.

La population de Timmins, une communauté dynamique du Nord-Est de l'Ontario, compte 45,000 habitants et un voisinage de 20,000. En toutes les saisons, on y trouve des activités de récréation de plein air.

**QUALIFICATIONS:** Le candidat doit posséder son permis de pratique médicale en Ontario. Tout certificat de compétence du C.R.M. et C. (Canada) ou d'un autre organisme comparable sera considéré.

La candidature doit être adressée à:

**Docteur W. G. Tobin, directeur,  
St. Mary's General Hospital,  
41, Pine Street North,  
Timmins, Ontario P4N 6K7**

# Nouvelles

(suit de la page 437)

---

## LE DOCTEUR PETER W. SCHILLER, CONFÉRENCIER INVITÉ AUX INDES

Le docteur Peter W. Schiller, directeur du laboratoire de biologie chimique et des polypeptides de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, a été invité à donner une conférence sur «l'interaction des hormones polypeptidiques avec leurs récepteurs» dans le cadre d'un symposium international sur la structure, la conformation, la fonction et l'évolution des biopolymères à l'Université de Madras, Inde. Ce symposium, sous la présidence du professeur D.C. Hodgkin, prix Nobel de médecine d'Oxford, Angleterre, a fait partie des célébrations du 25<sup>ième</sup> anniversaire du département de physique de cette université, du 4 au 7 janvier 1978.

Le docteur Peter W. Schiller, avec l'Institut depuis 1975, l'auteur d'une trentaine de publications scientifiques et conférencier fréquemment invité voit ainsi la reconnaissance de l'importance internationale de ses travaux dans ce domaine.

(Communiqué)

---

## CONGRÈS DE L'ASSOCIATION DES CHIRURGIENS GÉNÉRAUX DU QUÉBEC

Le prochain congrès aura lieu à Montréal, à l'Hôtel La Régence Hyatt, les 4 et 5 mai 1978.

(Communiqué)

---

## LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LAVAL SOUHAITE DÉVELOPPER SES LIENS SÉCULAIRES AVEC LA FRANCE

«Rien n'est plus précieux pour la Faculté de médecine que les liens qu'elle entretient avec la France», a déclaré le doyen Yves Morin, en remerciant le Gouvernement français du prix annuel qu'il décerne chaque année à l'étudiant en médecine de Laval qui obtint la meilleure moyenne cumulative à la fin des études du premier cycle. Cette remise d'ouvrages médicaux français importants est une tradition qui date de plus de 30 ans . . . et qui a des racines plus anciennes encore, puisque le doyen rappelait qu'il y a exactement 125 ans, un professeur de la Faculté de médecine, Étienne Landry, était dépêché à Paris pour s'y procurer des livres au profit de la bibliothèque qui en était fort dépourvue, et le doyen ajoutait avec humour, «aujourd'hui, rien n'est changé, ni la générosité de la France, ni les besoins de notre bibliothèque.»

La cérémonie qui marque la remise annuelle du prix du Gouvernement français revêtait plus d'importance cette année puisque, au lauréat de 1977, M. Jean Voyer, s'était joint celui de 1976, le docteur Jacques Caron, qui en raison des événements, n'avait pu recevoir son prix l'an dernier. Y assistaient également l'attaché à la coopération technique du Consulat de France, Jean Pelletier, le vice-recteur exécutif, André Dufour, la présidente du Comité des bourses et prix, Jeanine Pinet, et le Consul de France, Marcel Baud.

(Au Fil des Événements, 6-1-78)

---

## CHANGEMENT DE FACTURE DE DEUX PÉRIODIQUES MÉDICAUX

Il nous fait plaisir de signaler à nos lecteurs que L'Union Médicale du Canada n'est pas la seule revue à modifier en 1978 la présentation des travaux scientifiques qui lui sont confiés.

Le Journal Canadien de chirurgie et The Bulletin of the American College of Surgeons ont complètement renouvelé leur livraison de janvier 1978.

---

## POLITIQUE DE COOPÉRATION AU DÉVELOPPEMENT INTERNATIONAL

La direction générale de la coopération internationale du Ministère des Affaires gouvernementales du Gouvernement du Québec annonce qu'elle poursuit pour son propre compte avec certains organismes internationaux et en collaboration avec l'Agence canadienne du développement international (ACDI) une politique de coopération au développement international.

Pour compléter le tableau des ressources humaines québécoises intéressées à coopérer au développement international, un questionnaire a été préparé qui s'adresse aux professionnels qui oeuvrent dans des sections d'activités que les pays en développement ont identifiés.

Ce questionnaire peut être obtenu du responsable de la recherche, M. Claude Lessard.

(Communiqué)

---

## UNE RÉUNION MÉDICO-CHIRURGICALE SUR LE CANCER DU SEIN

Le 13 avril 1978 eut lieu, sous les auspices de l'Hôtel-Dieu de Montréal, une réunion médico-chirurgicale consacrée au cancer du sein: diagnostic, épidémiologie, traitement chirurgical palliatif, adjuvants et réhabilitation des opérés.

Le responsable de cette réunion était le docteur Jacques Cantin.

---

## LES JOURNÉES OPHTALMOLOGIQUES DE LAVAL

Les 7<sup>e</sup> Journées ophtalmologiques de l'Université Laval ont eu lieu à l'Hôtel Québec-Hilton les 19 et 20 janvier 1978.

Le thème des journées portait sur la mise au point du diagnostic et du traitement des uvéites.

Les invités d'honneur étaient les docteurs Richard O'Connor de San Francisco, Robert S. Coles de New York et Conrad L. Giles du Michigan.

Le docteur Alain P. Rousseau était l'organisateur de ces journées.

---

## UNE CAMPAGNE ANTI-TABAC

Le docteur Jean-Guy Hébert, directeur du service de santé de l'Université de Montréal, président du Comité anti-tabac, annonce que la campagne anti-tabac inaugurée durant la semaine d'accueil du 12 au 16 septembre 1977 se continuera durant toute l'année 1978.

(Communiqué)

## LA GÉRIATRIE À L'UNIVERSITÉ LAVAL

L'Université Laval songe à se doter d'un programme régulier de gériatrie et de gérontologie en vue de former des spécialistes du troisième âge qui sont de plus en plus en demande. À cette fin, le vice-recteur à l'enseignement et à la recherche, M. Jacques Desautels, vient de former un «comité d'exploration en gériatrie-gérontologie» qui aura pour mandat d'étudier l'opportunité de créer un tel programme et d'en définir les modalités.

Ces deux disciplines sont déjà enseignées à l'Université Laval, mais il n'y existe pas de programme cohérent destiné à former des spécialistes du troisième âge. Pourtant, ces spécialistes sont de plus en plus demandés dans les nombreux établissements publics et parapublics qui s'occupent des personnes âgées. Beaucoup d'organismes et de représentants du milieu demandent d'ailleurs instamment à l'université québécoise de pallier cette carence.

Le comité, présidé par le professeur Nicolas Zay, directeur du laboratoire de gérontologie à la Faculté des Sciences sociales, est formé de personnes choisies tant à l'Université qu'à l'extérieur de l'Université et compte des représentants du secteur des sciences de la santé et du secteur des sciences humaines. Outre M. Zay, il est composé de madame Marie Bernier du CHUL, du docteur Jean Beaudoin de l'Hôtel-Dieu, de M. Roland Doyon de l'extension de l'enseignement, de M. Jacques Dumas, de l'École de Pharmacie, de M. Jean Fournier, de la Faculté de Théologie, et de M. Georges-Louis Huot, de l'Association des fonctionnaires à la retraite.

En vertu de son mandat, le comité étudiera les questions suivantes: les besoins de la société et du milieu, les fonctions et les tâches qu'appelle la satisfaction de ces besoins; l'orientation du programme et les objectifs généraux de formation; le cycle et le type de programme; l'insertion dans le réseau universitaire; la composition du programme lui-même; la clientèle probable et les ressources exigées.

Un premier rapport concernant l'opportunité d'un tel programme devrait être remis au vice-recteur en juin 1978. Si les conclusions du comité étaient favorables, un programme régulier de gériatrie et de gérontologie pourrait voir le jour à Laval en septembre 1980.

*(Communiqué)*

## LA CLINIQUE DU MÉLANOME DE L'HÔPITAL ROYAL VICTORIA DE MONTRÉAL

On nous souligne que la clinique du mélanome et la recherche sur le mélanome de l'Hôpital Royal Victoria de Montréal poursuivent des études très poussées.

L'équipe est composée des docteurs A.R. Shibata, directeur-oncologie, soins de jour, G. Dorval, R. Wilkinson C. Vera, S.L. Poisson et de G. Marquis, R.N., coordinateur immunothérapie.

*(Communiqué)*

## PROFESSEURS-CHERCHEURS DE L'INTÉRIEUR DE LAVAL EN 1977-78

À la Faculté, ces professeurs-chercheurs sont les docteurs André Parent en anatomie, Julien Vallières en physiologie, Michel Pagé en biochimie, Jacques Landry en médecine expérimentale.

*(Au Fil des Événements, 19-1-78)*

## COURS POST-UNIVERSITAIRE NATIONAL SUR L'ENDOCRINOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE ET L'INFERTILITÉ

Ce cours, parrainé par l'American College of Obstetricians and Gynecologists et l'Université de Montréal, aura lieu les 4, 5 et 6 mai à Montréal, avec le concours de l'Association des Obstétriciens et Gynécologues du Québec.

Le docteur Jacques Van Campenhout est le directeur du programme; le docteur Jacques Lorrain en est le co-ordonnateur avec le docteur Claude Duchesne.

*suite à la page 510*



Appel  
de candidatures  
mixtes

Fonction publique Canada  
Public Service  
Canada

## MÉDECIN — SANTÉ ET MODE DE VIE

Traitement : \$35 542 — \$40 902

No de référence : 78-PSTP-18-114 (UM)

Santé et Bien-être social Canada

Direction générale de la planification à long terme (Santé)  
Ottawa (Ontario)

Le candidat reçu élaborera des plans en vue de prévenir à la base l'usage du tabac, l'abus de l'alcool, la malnutrition, l'inactivité physique et d'autres grands facteurs de morbidité et de mortalité. Cette planification consiste en grande partie à concevoir des moyens d'encourager les enfants à développer pour la vie de saines habitudes. Le candidat reçu devra également faire les recherches nécessaires pour mettre au point des techniques visant à amener les Canadiens à améliorer leurs habitudes de santé ainsi que participer aux travaux d'une équipe multidisciplinaire en qualité de conseiller sur les aspects médicaux des problèmes sanitaires liés au mode de vie.

### Conditions de candidature

Le candidat reçu doit être titulaire d'un permis d'exercer la médecine dans une province canadienne et avoir acquis une expérience élémentaire dans le domaine de la médecine préventive, de préférence en hygiène infantile. Une expérience de la recherche constitue un atout. La connaissance de l'anglais ou du français suffit.

### Comment se porter candidat

Envoyez votre demande d'emploi ou votre curriculum vitae à :

J. Knox

Commission de la fonction publique du Canada

16ième étage, L'Esplanade Laurier

Ottawa (Ontario) K1A 0M7

Date limite : le 31 mai 1978

*Prière de toujours rappeler le numéro de référence approprié.*

# Motrin (ibuprofène)

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

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

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

**Indications et usage clinique:** L'ibuprofène est indiqué dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéo-arthrite.

**Contre-indications:** Ne pas utiliser l'ibuprofène au cours de la grossesse et chez l'enfant, étant donné que sa sécurité n'a pas été établie dans ces cas. L'ibuprofène ne doit pas non plus être utilisé chez les malades ayant des antécédents de bronchospasme provoqué par l'acide acétylsalicylique.

**Précautions:** Être prudent chez les malades ayant des antécédents d'ulcération gastro-intestinale.

Il a été rapporté que l'ibuprofène a été associé à une amblyopie toxique. Il importe donc d'avertir les sujets traités à l'ibuprofène de consulter leur médecin, en cas de troubles de la vue, quels qu'ils soient, pour subir un examen ophtalmologique complet. Discontinuer le traitement en cas de signe d'amblyopie toxique.

**Réactions défavorables:** Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez certains malades traités à l'ibuprofène.

**Appareil gastro-intestinal:** Nausées, vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, douleur épigastrique et selles positives au gaïac. Il y a eu quelques cas d'ulcération gastrique ou duodénale, dont certains avec complication de saignement ou perforation.

**Système nerveux central:** Vertige, étourdissement, céphalée, anxiété, confusion mentale et dépression.

**Réactions ophtalmologiques:** Certains malades prenant l'ibuprofène ont eu la vue trouble et d'autres, rares du reste, ont eu des hallucinations visuelles. De plus, trois cas d'amblyopie toxique associée à l'ibuprofène ont été publiés. Bien que les médecins responsables n'aient pas pu établir un rapport définitif entre la cause et l'effet, ils ont considéré ces cas comme étant reliés à la médication. La condition se caractérisait par une diminution de l'acuité visuelle et une difficulté à distinguer les couleurs. D'autres troubles (généralement un scotome central de la rétine) ont été observés au cours de l'examen du champ visuel. Ces symptômes sont disparus après que le traitement fut discontinué.

**Réactions cutanées:** Eruptions maculo-papuleuses, urticaire et prurit généralisé ont été signalés au cours du traitement à l'ibuprofène. Des cas d'oedème ont également été signalés de temps à autre.

**Epreuves de laboratoire:** Des anomalies sporadiques dans les épreuves de la fonction hépatique ont été observées chez des malades traités à l'ibuprofène (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline), mais il n'y a eu aucune tendance définitive à la toxicité. De semblables anomalies furent constatées dans les formules leucocytaires et les déterminations de l'urée sanguine. Une légère baisse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite a été signalée chez certains malades.

**Symptômes et traitement du surdosage:** Un cas de surdosage fut rapporté. Un enfant âgé d'un an a ingéré 1200 mg d'ibuprofène et n'a subi aucune réaction fâcheuse, sauf une somnolence le lendemain. Les niveaux sanguins d'ibuprofène ont atteint 711 µg/ml, ce qui est considérablement supérieur à ceux de 90 µg/ml qui ont été enregistrés auparavant comme étant les niveaux les plus élevés chez des adultes ayant reçu une dose orale unique de 800 mg. Le niveau de la TGPS a été de 72, neuf jours après l'ingestion d'ibuprofène.

On ne connaît aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il importe de prendre aussitôt les mesures requises pour enrayer la progression de l'absorption et pour maintenir le débit urinaire. Le médicament s'élimine rapidement, et l'excrétion est virtuellement complète en six heures.

**Posologie et mode d'administration:** Pour obtenir un effet thérapeutique rapide, au début du traitement, surtout dans les cas où l'on passe au Motrin à partir d'autres agents anti-inflammatoires, on conseille de donner le Motrin à la posologie quotidienne de 1200 mg répartie en 4 doses. Cette posologie peut être diminuée ou augmentée, suivant l'effet thérapeutique réalisé, mais elle doit toujours être répartie en quatre doses. La posologie quotidienne ne peut pas dépasser 2400 mg. Lorsque l'effet maximal est réalisé, la posologie d'entretien doit se situer entre 800 et 1200 mg par jour. Vu l'absence d'expérience clinique, l'ibuprofène n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 12 ans.

**Présentation:** Comprimés dragéifiés de 200 mg (jaunes), de 300 mg (blancs) ou de 400 mg (orange) en flacons de 100 et de 1000.

## LE DOCTEUR JEAN-NOËL FORTIN PROFESSEUR INVITÉ À DALHOUSIE UNIVERSITY

Le docteur Jean-Noël Fortin, psychiatre à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal a été invité comme conférencier à Dalhousie University à Halifax sur la méthodologie de la recherche dans l'épidémiologie des problèmes de l'alcool et de la toxicomanie les 14 et 15 novembre 1977.

Comme membre du groupe de recherche de l'Association Psychiatrique Américaine, il a participé à l'Université du Connecticut à Storrs dans l'élaboration d'une recherche sur les problèmes d'ethnocentricité chez les psychiatres et leurs conséquences dans la dispensation des soins, du 17 au 19 novembre 1977.

(Communiqué)

## LISTE PARTIELLE DES CANDIDATS FRANCOPHONES CERTIFIÉS PAR LE COLLÈGE ROYAL DU CANADA EN NOVEMBRE ET DÉCEMBRE 1977

Cette liste comporte les noms suivants: *en médecine interne:* Adam Paul, Bourgault Anne-Marie, Brunet D. George, Cartier Pierre, Charbonneau Yves, Côté S.J. Jean, Gaudreau André, Jean-François Rita, Lemoine S.-Richard, Martin Mariette Lépine, Léveillé Michel-Paul, Nadeau J.H.J., Paré Pierre, Pilon Gaétan, Pouliot René, Richard Claude, Roy Denis Richard; *en cardiologie:* Tremblay Guy, Turcotte Jean; *en immunologie clinique:* Charbonneau Yves; *en gastro-entérologie:* Côté S.-J. Jean, Leroux, Raymond, Paré Pierre, Pilon Gaétan, Deschênes Jacques, Poitras Pierre; *en hématologie:* Martin Mariette Lépine; *en pneumologie:* Bégin Raymond Olivier; *en rhumatologie:* Couture François, Favreau Marc Bryan, Gaudreau André; *en anesthésie:* Auger Yvan, Boudreault Marcel, Chouinard Raynald, Claveau Bernard, Limoges Pierre Wilfrid, Tourville Suzanne Mireille; *en dermatologie:* Beudet Louis Denis, Boissonneault Michel, Blake Odette Fournier, Gagnon Suzanne, Journet Michel, Morneau Micheline, Proulx Clément, Provencher J.-Jean; *en neurologie:* Bernier Jean-Pierre, Filiatrault Robert, Gauthier Serge Gaston, Lachapelle Jacques, Lebel Michel Louis; *en médecine nucléaire:* Boskovic Aleksandar, Lamoureux Jacques, Lisbona Robert; *en pédiatrie:* Boucher Jacques, Cantin Jean-Claude, Desgranges Marie-F., Dusseault Marilyn Marie, Frappier Jean Yves, Gonthier Monique, Khowry Khalil, Nehme Edgar, Rousseau Elisabeth, Talbot Yves; *en médecine physique:* d'Anjou Jean Maurice; *en psychiatrie:* Bienvenu Jean-Pierre, Gagnon Claude, Gauthier Serge, Groulx Bernard, Guérin Marc, Lacroix Denis, Brais Lise Lebrun, Mireault Gilles, Picard Claire Aline, Plamondon Jacques, Tremblay Pierre, Voyer Jacques, Wallot Hubert Antoine; *en radiologie diagnostique:* Bédard Fernand, Bertrand Denys, Boucher Jean-Louis, Lamontagne Lucie Brazeau, Carignan Louis, Collin Gérard Albert, Daigle Pauline, Dionne Gilles, Fiset Denis, Laberge André, Laberge Jean, Lapointe Jocelyne, Légaré Marie-Esther, Lévesque Gilles Norbert, Lévesque Réjean-Yves, Marceau Jean, Nepveu Nicole Messier, Morire Germain; *en anatomo-pathologie:* Dumontet Guy, Jacob Simon, Michaud Jean, Nguyen Gia-Khanh, Rochon Louise Marie; *en chirurgie générale:* Beaulieu Gaston, Béliand Louis, Blair Duane, Coutu Diane Estelle, Granger Béatrice, Grignon André, Hébert Yves, Michaud Pierre, Morin Jacques, Perreault Claire, Robidoux André, Tavorsoli Mohammad; *en chirurgie cardio-vasculaire-thoracique:* Basile Fadi; *en neurochirurgie:* Villemure Jean, Nohra Chaouky; *en obstétrique et gynécologie:* Barrette Grégoire, Bastien Pierre, Dorval Gaston, Fontaine Jean Yves, Fortin Claude A., Gagnon Serge-Richard, Robichaud Alfred; *en ophtalmologie:* Brochu Joselyne, Clément Jean-René, Grignon Cons-

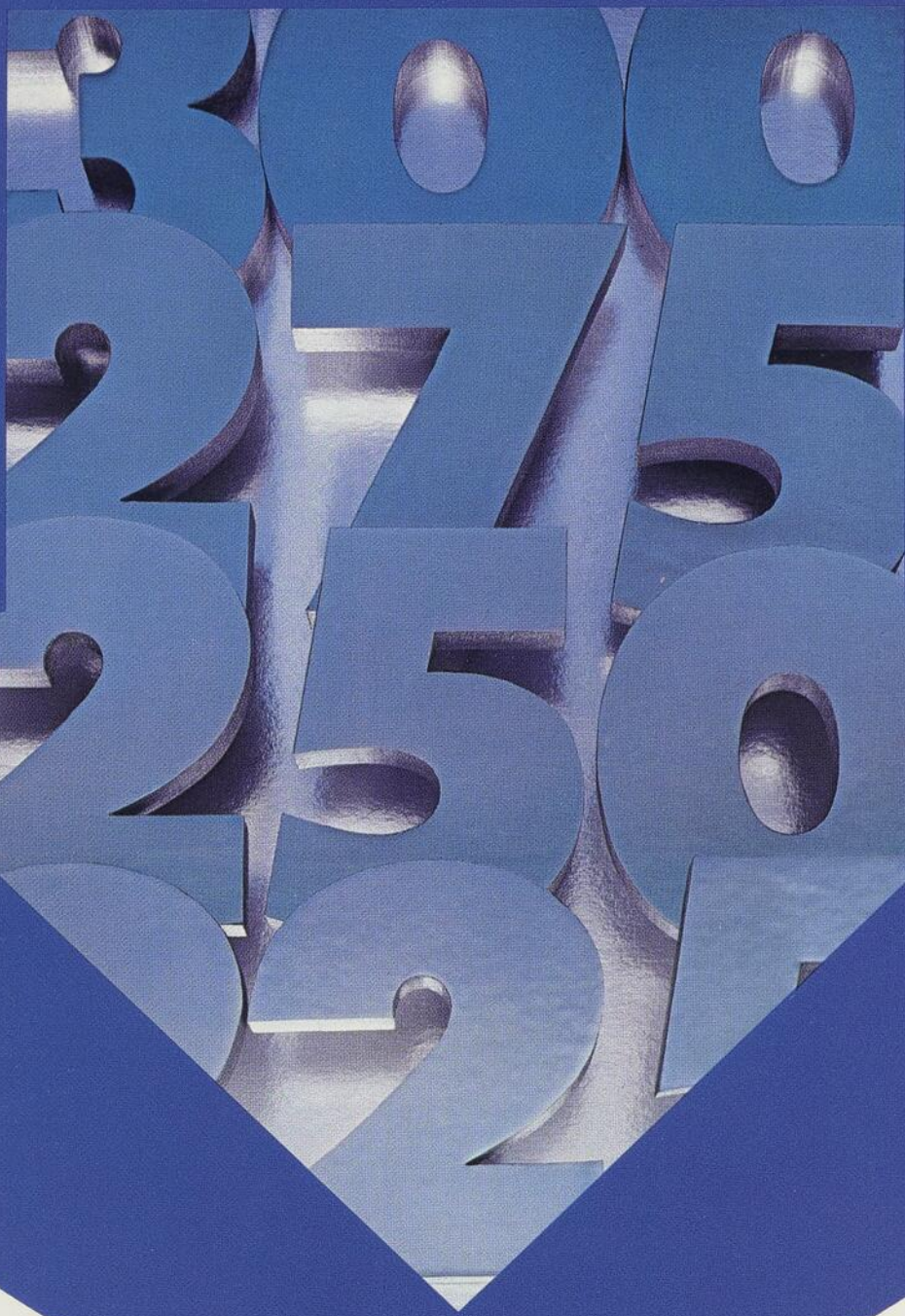
Upjohn

777 MARQUE DÉPOSÉE MOTRIN CF 9223.1

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

MEMBER  
ACIM

L'UNION MÉDICALE DU CANADA



**PR LORELCO\***

**PROBUCOL** comprimés  
de 250 mg

**aide à abaisser  
l'hypercholestérolémie**

# **LORELCO** \*

## PROBUCOL

comprimés de 250 mg

UN NOUVEAU CHOIX POUR DIMINUER  
L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

- PRODUIT INÉDIT MIS AU POINT PAR LE SERVICE DE LA RECHERCHE DOW
- CHIMIQUEMENT DISTINCT DE TOUT AUTRE AGENT HYPOCHOLESTÉROLÉMIQUE
- LORELCO A FAIT L'OBJET DE RECHERCHES TRÈS POUSSÉES
- ÉTUDIÉ AU CANADA DEPUIS 1969
- EFFICACITÉ PROUVÉE LORS D'ÉTUDES MENÉES À DOUBLE INSU COMPORTANT LE CROISEMENT DES TRAITEMENTS

Après plus de quatre années d'études en post-observation menées auprès de centaines de patients, des baisses significatives du taux moyen de cholestérolémie furent enregistrées pendant l'administration continue du médicament.

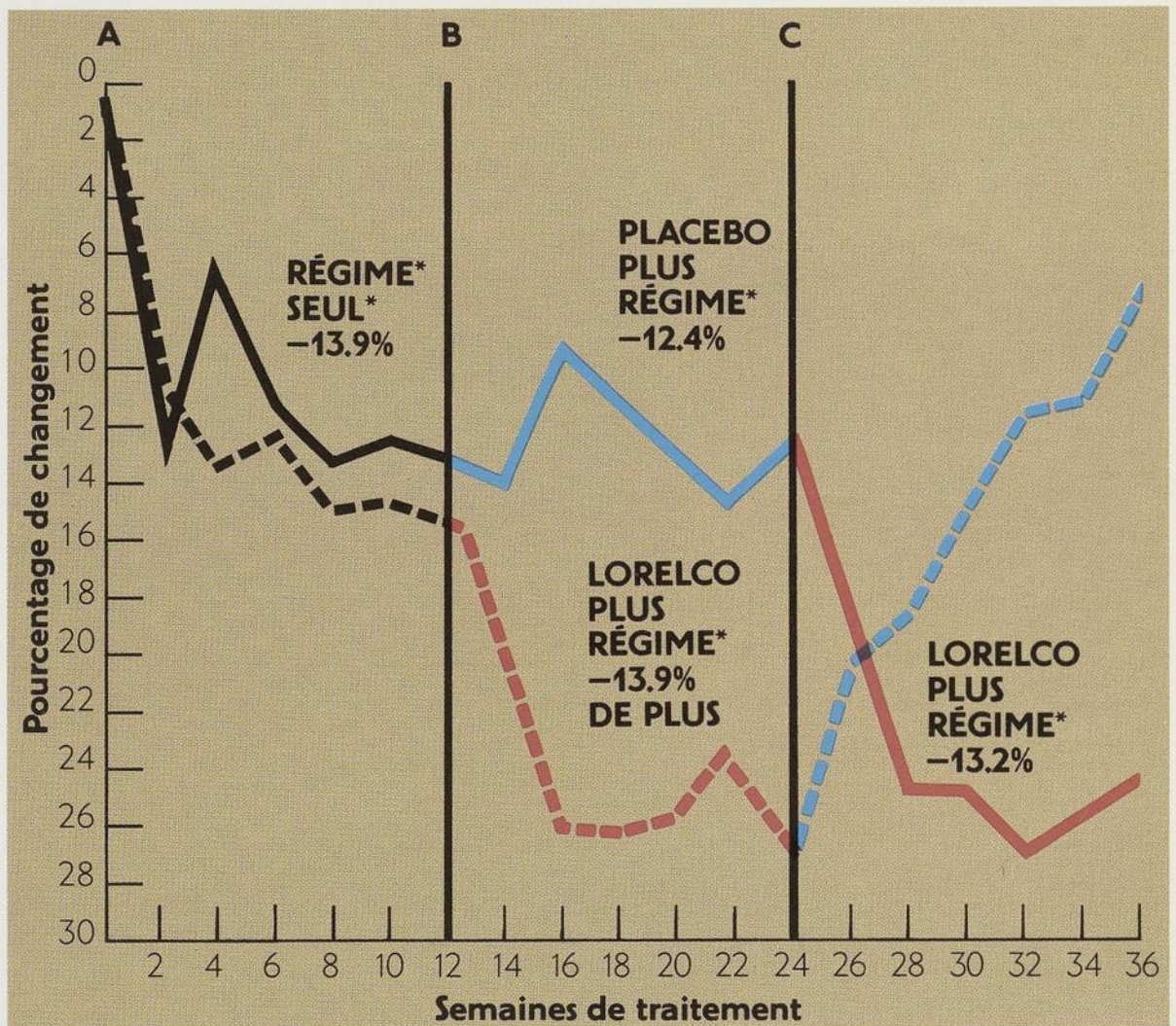
- Ces travaux ont fait l'objet de douzaines de publications et de communications aux congrès scientifiques canadiens, américains et européens.
- BONNE TOLÉRANCE

L'effet secondaire le plus fréquent est la diarrhée (1 cas sur 10). Seulement un patient sur 30 a dû interrompre le traitement à cause des effets secondaires.

# LORELCO\*

LORELCO procure une réduction significative de la cholestérolémie en plus de celle produite par le régime seulement.

Un régime à faible teneur en cholestérol et en gras saturés fut administré à deux groupes de patients canadiens. Après 12 semaines, un des groupes a reçu du LORELCO (deux comprimés de 250 mg b.i.d.). Ces patients ont rapidement accusé une diminution additionnelle de leur cholestérolémie... une diminution qui s'est révélée significative par rapport à celle obtenue avec le régime seulement.



\*Valeurs calculées d'après les résultats de la dernière semaine de chaque période de l'étude.

Les patients de l'autre groupe ont reçu du placebo. Le régime est maintenu dans les deux groupes. On procéda ensuite à la permutation des traitements chez les deux groupes.

Une nette baisse de la cholestérolémie s'est manifestée chez les patients du groupe ayant reçu le LORELCO plutôt que le placebo. Par contre, les taux de cholestérol sérique ont augmenté rapidement lorsque le groupe ayant reçu antérieurement le LORELCO commença à prendre du placebo.

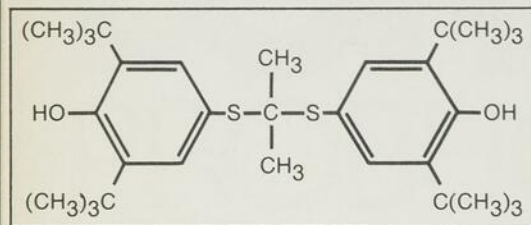
Lorsqu'il s'agit de réduire le taux élevé de cholestérol chez vos patients, considérez l'emploi du LORELCO. LORELCO a été étudié et s'est avéré un agent extrêmement efficace et bien toléré.

Référence: LeLorier, J., M.D., Ph.D., F.R.C.P(C), Quidoz, S., R.N., Cacan, S., M.Sc., Huang, Yung-Sheng, Ph.D., Davignon, J., M.D., M.Sc., F.A.C.P., F.R.C.P(C). "Diet And Probuco In Lowering Cholesterol Concentrations." Archives of Internal Medicine, Vol. 137, octobre 1977.

# LORELCO\*

## PROBUCOL

AGENT ANTIHYPERCHOLESTÉROLÉMIQUE  
Chimie



FORMULE MOLÉCULAIRE: C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>

POIDS MOLÉCULAIRE: 516.84

LE NOM CHIMIQUE: 4,4' [(1-méthylethylidène)bis(thio)]bis[2,6-bis(1,1-diméthylethyl)-phénol]

**DESCRIPTION:** Le probucol est une poudre cristalline blanche dont le point de fusion se situe entre 124 et 127°C. Le produit est presque insoluble dans l'eau et les solutions aqueuses diluées d'hydroxyde de sodium; il est soluble dans l'éthanol et très soluble dans le chloroforme et le benzène.

**ACTION:** Le mécanisme par lequel le probucol provoque une diminution du cholestérol sérique n'est pas connu. Les données obtenues à partir des études humaines et animales suggèrent que le médicament n'entrave pas l'absorption du cholestérol. Il n'y a aucun signe indiquant que le médicament augmente les fractions de desmostérol ou de 7-hydrocholestérol chez l'animal ou chez l'homme; il est par conséquent possible que le probucol intervienne à une étape précoce dans la synthèse du cholestérol. L'action du probucol semble être spécifique envers la diminution du cholestérol sérique et il n'a pas été possible de démontrer chez l'homme un effet reproductible au niveau des triglycérides étant donné que la triglycéridémie a parfois augmenté, est demeurée inchangée ou a diminué pendant le traitement.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE:** Le LORELCO est indiqué comme adjuvant au régime dans le traitement de l'hypercholestérolémie associée à l'augmentation des lipoprotéines de faible densité, et il peut s'avérer utile pour abaisser les taux de cholestérol élevés chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte (hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie), lorsque la composante hypercholestérolémique est la plus inquiétante.

**CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité connue au médicament. L'innocuité du LORELCO pendant la grossesse n'a pas été déterminée. Il ne faut donc pas administrer ce produit aux femmes enceintes ni aux mères qui allaitent leur enfant car les études effectuées chez l'animal démontrent que le produit est excrété dans le lait maternel.

**AVERTISSEMENT:** Il faut prendre des mesures anticonceptionnelles rigoureuses chez les femmes en âge d'enfanter. En cas d'interruption du traitement au LORELCO, il faut poursuivre ces mesures pendant au moins six mois.

En présence d'une hausse marquée et soutenue de la triglycéridémie, non reliée au régime alimentaire, il faut envisager l'interruption du traitement au LORELCO. (Voir MISE EN GARDE).

**MISE EN GARDE:** Avant d'amorcer un traitement au LORELCO (probucol), on devrait essayer de maîtriser l'hypercholestérolémie par des mesures diététiques appropriées, une réduction pondérale et par le traitement de toute maladie sous-jacente qui pourrait être la cause directe de l'hypercholestérolémie.

Étant donné que le LORELCO est destiné à une thérapie prolongée, on doit procéder aux études de base appropriées visant à déterminer la présence d'un taux élevé de cholestérol sérique. Il faut, par ailleurs, procéder à l'évaluation fréquente de la cholestérolémie pendant les premiers mois du traitement et également à intervalles réguliers par la suite. Une tendance favorable vers une baisse du cholestérol devrait se manifester dans les deux premiers mois du traitement au LORELCO. Il faut poursuivre ce régime thérapeutique aussi longtemps que cette tendance persiste et décider à la fin du quatrième mois si la baisse obtenue est suffisante.

Il faut également établir le taux basal de la triglycéridémie et mesurer la triglycéridémie à intervalles réguliers. En cas d'élévation soutenue et marquée des triglycérides sériques pendant le traitement au probucol, on doit envisager la possibilité d'améliorer la fidélité au régime alimentaire, l'abstinence d'alcool, des restrictions caloriques plus poussées ou des modifications de la quantité d'hydrates de carbone ingérés. Si l'hypertriglycéridémie persiste, ne pas poursuivre le traitement au probucol.

Lors de l'administration simultanée du LORELCO et du clofibrate, l'expérience limitée accumulée à partir des études cliniques indique qu'une augmentation de la triglycéridémie peut parfois se manifester sans pour cela entraîner un effet additif apparent sur le cholestérol sérique. Ainsi, l'association du LORELCO et du clofibrate est déconseillée.

L'efficacité et l'innocuité du LORELCO chez les enfants n'ont pas été déterminées.

**EFFETS SECONDAIRES:** Les effets secondaires associés au LORELCO (probucol) sont généralement de courte durée et d'intensité légère ou modérée.

Le système le plus souvent impliqué est le tractus gastro-intestinal. La diarrhée se manifeste chez environ 1 patient sur 10. Les autres réactions gastro-intestinales par ordre de fréquence décroissante sont: flatulence, douleur abdominale, nausées et vomissements. Ces effets sont habituellement passagers et nécessitent rarement l'interruption du traitement. Lors des études cliniques, le traitement au LORELCO fut interrompu chez environ 2% des patients à cause des réactions secondaires gastro-intestinales.

Les effets secondaires moins fréquents sont: hyperhidrose, sudation fétide et oedème angioneurotique; ces effets se manifestent chez moins de 1 patient sur 500.

On a rapporté un cas de réaction idiosyncrasique caractérisée par des étourdissements, des palpitations, une syncope, des nausées et des vomissements et de la douleur dans la poitrine.

Les autres manifestations pour lesquelles aucune relation de cause à effet n'a été établie avec le LORELCO comprennent les céphalées, les étourdissements, la parésie et l'éosinophilie et ces réactions surviennent chez un sujet sur 50 environ; un taux d'hémoglobine et/ou un hémocritre diminués de façon constante sont observés chez un sujet sur 100 environ; on observe également chez un à six patients sur mille les effets suivants: éruption, prurit, impuissance, insomnie, conjonctivite, larmoiement, vision trouble, tinnitus, atténuation du goût et de l'odorat, augmentation d'un goitre multinodulaire, anorexie, aigreurs d'estomac, indigestion, vomissements, saignement gastro-intestinal, ecchymoses et pétéchies, thrombocytopénie, nocturie et névrite périphérique.

Des élévations supérieures aux valeurs normales des transaminases sériques (glutamique oxalo-acétique et glutamique pyruvique), de la bilirubine, de la phosphatase alcaline, de la créatinine phosphokinase, de l'acide urique, de l'azote uréique sanguin et du glucose sanguin ont été observées une ou plusieurs fois chez plusieurs patients traités au LORELCO (probucol). Dans la plupart des cas, ces phénomènes ont été passagers et pouvaient être associés à l'état clinique du patient ou à d'autres modalités thérapeutiques. Même si la relation cause à effet entre le probucol et ces réactions est incertaine, on ne peut exclure la possibilité que certaines de ces réactions sont reliées à l'administration du médicament. Lors des études contrôlées, la fréquence des anomalies relevées au niveau des épreuves de laboratoire n'a pas été plus élevée chez les patients traités au probucol que chez les patients ayant reçu du placebo.

**PHARMACOLOGIE ANIMALE:** On a démontré un effet hypocholestérolémique chez la souris, le rat, le cochon nain, le chien et le singe normal pour lesquels on avait provoqué artificiellement par un régime une hausse des taux de cholestérol sérique. Cet effet n'a pas été modifié par la surrénalectomie ou l'oophorectomie préalable. À l'exception d'une étude effectuée chez la souris, aucun effet sur les triglycérides sériques n'a été démontré. Chez le rat, on a rapporté que le probucol protégeait et pouvait contribuer à la catérisation du myocarde endommagé chimiquement par l'isoproterenol ou chirurgicalement par la ligature de la branche descendante de l'artère coronaire antérieure. Un tel effet n'a pas été mis en évidence chez le singe ni chez le cochon nain ayant subi cette intervention chirurgicale. Le probucol provoque une sensibilisation du myocarde à l'épinephrine exogène ou endogène (voir TOXICITE) et cet effet semble être spécifique au chien.

Même si la structure du probucol s'apparente à celle de certaines hormones sexuelles synthétiques, les études n'ont pas démontré de propriétés oestrogènes ou androgènes du produit. Les recherches n'ont pas révélé la présence d'autres propriétés pharmacologiques du médicament.

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE:** Le seul effet pharmacologique constant du probucol observé chez l'homme porte uniquement sur le cholestérol sérique. Il est impossible de prédire si un patient donné répondra ou non au médicament. En général, l'intensité de la réponse n'est pas accrue lorsqu'on excède les limites posologiques recommandées bien que le degré de la réponse soit relié de façon globale au taux de cholestérol sérique initial. Les études à brève échéance (3 mois) menées à double insu et comprenant un groupe témoin traité au placebo ont démontré que le LORELCO abaissait le cholestérol de 10% ou plus par rapport à la valeur initiale et cela chez 58% des patients; seulement 16% des patients traités au placebo pendant cette étude ont manifesté une telle baisse. Lors d'études similaires menées à longue échéance (12 mois), on a remarqué que 67% des patients traités au LORELCO présentaient, après une période de douze mois, un taux de cholestérolémie de 10% inférieur à la valeur initiale; par comparaison, seulement 32% des patients traités au placebo ont subi une baisse semblable.

Soixante-dix pour cent des 700 patients participant aux études ouvertes, non contrôlées et prolongées ont manifesté une diminution de la cholestérolémie d'au moins 10% après douze mois. Trois cent quinze des 700 patients initiaux ont poursuivi le traitement pendant au moins quatre ans, période après laquelle on a constaté une réduction moyenne de 20% du taux de cholestérol sérique par rapport à la valeur basale.

L'analyse des effets du probucol sur les patients groupés selon la classification de Fredrickson a démontré que le médicament abaissait la cholestérolémie chez les patients de type II, III et IV. Aucune réponse du taux de cholestérol sérique n'a été enregistrée chez le petit nombre de patients de type II homozygotes qui ont été traités avec le médicament.

Ni la race, ni l'âge, ni le sexe ne semblent influencer l'activité hypocholestérolémique du LORELCO et il n'y a aucun signe indiquant la présence d'un "phénomène de rebond".

Pour ce qui a trait à l'effet hypocholestérolémique, une réponse au traitement se manifeste généralement au cours des quatre premières semaines de traitement. On n'a pas démontré la présence d'un effet constant sur les triglycérides sériques ou sur les taux de phospholipides. L'administration prolongée du médicament n'a pas influencé les enzymes sériques, les épreuves des fonctions hépatique et thyroïdienne, la clearance urinaire de la créatinine, le test de tolérance au glucose, la réponse de l'insuline et de l'hormone de croissance aux hydrates de carbone administrés oralement, les paramètres hématologiques, le tracé de l'ECG ou la fonction corticosurrénale chez l'humain. Par contre, on a observé une diminution de l'excrétion urinaire de 24 heures des 17-céto stéroïdes et des métabolites de la 11-désoxycortisol chez certains patients prenant du LORELCO pendant une période prolongée. On n'attache cependant aucune importance clinique à ces observations. Une inversion apparente des variations diurnes normales des taux plasmatiques des 11(OH) corticostéroïdes fut signalée par un chercheur qui attribue ce phénomène à un effet d'interférence au niveau de la fonction corticosurrénale par un test de tolérance au glucose d'une durée de 5 heures effectué à cette occasion. Le LORELCO n'entrave pas l'efficacité thérapeutique et ne modifie pas le dosage des anticoagulants ou des médicaments hypoglycémiques. Une élévation des taux de triglycérides sériques peut parfois se manifester lorsque le LORELCO est administré à des patients recevant déjà du clofibrate et l'expérience clinique limitée indique que les deux médicaments ne manifestent habituellement pas un effet hypocholestérolémique additif. (Voir MISE EN GARDE).

**TOXICOLOGIE:** Des études de toxicité approfondies furent menées avec le probucol chez la souris, le rat, le lapin, le singe, le cochon nain et le chien. En raison des quantités requises, il n'a pas été possible de déterminer une DL<sub>50</sub> buccale exacte chez le rat et la souris. Des doses buccales uniques de 5280 mg/kg de poids n'ont pas causé de morts ni de signes cliniques de toxicité chez ces deux espèces. Les rats ont toléré des doses buccales quotidiennes de 3852 mg/kg pendant quatorze journées consécutives et des doses moyennes quotidiennes de 3196 mg/kg de poids, administrées dans la diète pendant 91 jours

sans apparition d'effets nuisibles. Les épreuves de la fonction hépatique demeurées en deçà des limites normales, à l'exception de la glutamate déshydrogénase. Des doses de probucol de 800 mg/kg/jour, administrées pendant 24 mois à des rats, n'ont pas provoqué d'altérations cliniques pathologiques.

Les études de toxicité chronique effectuées chez le singe rhésus (mulatta) à qui on a administré le probucol à raison de 500 mg/kg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 8 ans n'ont pas indiqué la présence d'effets toxiques attribuables au médicament.

Toutefois, 12 des 31 chiens Beagle ayant reçu du probucol lors d'une étude chronique de 2 ans sont subitement décédés de fibrillation ventriculaire. Les études subséquentes ont démontré que le probucol sensibilise le myocarde canin à l'épinephrine exogène et endogène, provoquant une fibrillation ventriculaire. Par contre, l'administration intraveineuse d'épinephrine n'a pas induit de fibrillation ventriculaire chez les singes traités au probucol. Au cours d'autres études, la fibrillation ventriculaire ne s'est manifestée chez les singes, les cochons nains ou les rats ayant reçu du probucol et dont le myocarde était en état de sensibilisation induite par la ligation chirurgicale de la branche ascendante de l'artère coronaire antérieure. Pe l'étude menée chez le rat, on a rapporté que l'examen macro- et microscopique du coeur démontrait significativement moins de lésions du myocarde chez les rats ayant reçu le probucol par rapport aux animaux témoins. Tel que mesuré le taux de survie et l'examen microscopique du myocarde, l'administration de probucol n'a pas causé d'effets délétères chez les rats mâles ayant des myopathies cardiaques induites par une intervention chirurgicale provoquant une coarctation de l'aorte, ou chimiquement par l'injection intra-péritonéale de chlorure de cobalt ou d'isoproterenol. On a rapporté significativement moins de dommages au myocarde chez les animaux traités au probucol comparativement aux témoins, chez les groupes traités à l'isoproterenol.

Ces études indiquent que le phénomène de "sensibilisation du myocarde à l'épinephrine causée par le probucol" observé chez le chien est spécifique à cette espèce.

Les études sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont aucun signe d'altération de la fertilité ou de lésions du foetus pouvant être associées au probucol, bien qu'on ait démontré que le médicament traverse la barrière placentaire chez le rat. On a également démontré que le probucol est excrété dans le lait maternel.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:** La posologie recommandée pour les adultes est de 500 mg (deux comprimés de 250 mg) deux fois par jour, matin et soir, après les repas.

**PRESENTATION:** LORELCO est présenté sous forme de comprimés blancs contenant 250 mg de probucol et offert en flacons de 120 comprimés.

**BIBLIOGRAPHIE:** 1. Drake, John W., Bradford, Reagan H., McDearmon, M. et Furman, Robert H.: The Effect of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-tylphenol) (DH-581) on Serum Lipids and Lipoproteins in Human Subject Metabolism. Vol. 18, No. 11, 916-925 (1969). 2. Barnhart, James W., Sefranka, Joan A., B.S., et McIntosh, David D., A.B.: Hypocholesterolemic of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-t-butylphenol) (Probucol). The Journal of Clinical Nutrition. Vol. 23, No. 9, 1229-1233 (1974). 3. Kritchevsky, David., Kim, Hong K., et Tepper, Shirley A.: Influence of (Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-t-butylphenol) (DH-581) on Experimental Atherosclerosis in Rabbits. Proceedings Society Experimental Biology and Medicine. Vol. 136, No. 4, 1216-1221 (1971). 4. Kritchevsky, David.: Hypolipidemic Agents. Federation Proceedings. Vol. 30, No. 3, 835-840 (1971). 5. Kalams, Zannis, M.D., Daquisto, Michael P., M.D., Kornett, George B.: Biphenyl (Probucol): A New Hypocholesterolemic Agent. Current Therapeutics Research. Vol. 13, No. 11, 692-694 (1971). 6. Danowski, T. S., M.D., J. W., M.D., Sunder, J. H., M.A., Gonzalez, A. R., M.D., Khurana, R. C., Jung, Y., M.D.: Endocrine and Metabolic Indices During Administration of Lipophilic Bis-Phenol, Probucol. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 12, No. 6, 929-934 (1971). 7. Miettinen, Tatu.: Mode of Actions of Hypocholesterolemic Drug (DH-581) in Familial Hypercholesterolemia and Atherosclerosis. Vol. 15, 163-176 (1971). 8. Polachek, A. A., M.D., Katz, Hym M.D., Sack, Josua, M.D., Selig, Joseph, M.S., et Littman, Maxwell, M.D.: Probucol in the Long-term Treatment of Hypercholesterolemia. Current Therapeutics Research and Opinion. Vol. 1, No. 6, 323-330 (1973). 9. Mollelo, J. A., C. G., et Robinson, V. B.: Toxicity of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-tylphenol), Probucol, in Mice, Rats, Dogs and Monkeys. Demonstrating Species-Specific Phenomenon. Toxicology and Applied Pharmacology. Vol. 5, 590-593 (1973). 10. Marshall, F. N., et Lewis, J. E.: Sensitization of ephrine-Induced Ventricular Fibrillation Produced by Probucol in Dog. Toxicology and Applied Pharmacology. Vol. 24, 594-602 (1973). 11. Duncan, Chai et Best, Maurice M.: The Additive Effects of Clofibrate and Probucol (DH-581) on Rat Serum Cholesterol. Atherosclerosis. Vol. 17: 161-166 (1973). 12. Harris, S. Jr., M.D.: Long-term Oral Administration of Probucol 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-t-butylphenol) (DH-581) in the Management of Hypercholesterolemia. Journal of the American Geriatrics Society. Vol. XXII, No. 4, (1974). 13. Nash, David T., M.D.: Safety and Efficacy of Probucol During Year of Administration. The Journal of Clinical Pharmacology. Vol. 14, Nos. août-sept. (1974). 14. Brown, Helen B., Ph.D., et de Wolfe, Victor G., M.D.: Additive Effect of Probucol on Diet in Hyperlipidemia. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Vol. 16, No. 1, Part 1, pp. 44-50, juillet (1974). 15. Mietz, T. A., M.D., et Toivonen, M.D.: Treatment of Severe and Mild Hypercholesterolemia with Probucol and Neomycin. Postgraduate Medical Journal. Vol. 15 (Suppl. 8), 71-75. 16. Innes, Ian R., M.D., Weisman, Harvey, Ph.D., et Dav William J., Ph.D.: Reduction in Infarct Size by Probucol after Coronary Ligation (Sous presse). 17. Davidson, William J., Ph.D., Weisman, Harvey Ph.D., et Ian R., M.D. Protection Against Isoproterenol-Induced Myocardial Lesion by Probucol. (Rapport à paraître remis à la compagnie.) 18. LeLorier, J., Ph.D., F.R.C.P.(C.), Quizard, S., R.N., Cacan, S., M.Sc., Huang, Yung, Ph.D., Davignon, J., M.D., M.Sc., F.A.C.P., F.R.C.P.(C.): "Diet and Pro Lowering Cholesterol Concentrations." Archives of Internal Medicine. Vol. 137, octobre 1977.

Monographie sur demande.



DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dow Chemical of Canada, Limited  
Richmond Hill, Ontario

MEMBRE

ACIM

\*Marque de commerce de The Dow Chemical Company

# Un sucre de problème: diabète et obésité

La majorité des patients souffrant de diabète du type adulte sont obèses.

La diète seule est souvent insuffisante dans le contrôle du diabète. Pourtant leur taux d'insuline est habituellement élevé.<sup>4,5</sup>

Une solution possible... GLUCOPHAGE

- GLUCOPHAGE a pour fonction d'abaisser le niveau de sucre sanguin sans augmenter l'insulinémie.<sup>7,8</sup>
- GLUCOPHAGE ne peut causer d'hypoglycémie...<sup>6,7</sup> C'est le seul agent antihyperglycémiant disponible sur le marché canadien.
- GLUCOPHAGE semble augmenter l'efficacité de l'insuline endogène:
  1. Augmentation de la captation du glucose par les cellules.<sup>7</sup>
  2. Diminution de la lipogénèse.<sup>2</sup>
  3. Perte de poids significative.<sup>1,2,3,8</sup>



Références:  
1. CLARKE, B. J., DUNCAN, J. P. Comparison of Chlorpropamide and Metformin on weight and blood glucose response of controlled obese diabetics. THE LANCET pp 123-126, January 20, 1972; 2. JONCAS, F. Quatre années d'étude clinique de la metformine chez 47 patients diabétiques. UNION MEDICALE DU CANADA Tome 101 65-70, Janv. 1972; 3. MEHROTRA, T. N., JUNG, B. A. Metformin in the treatment of obese diabetics. BRITISH J. of Clinical practice 21, No. 2, Feb. 1967; 4. OSTRANDER, J., LAMPHIEAR, D. E., BLOCK, W. D. Diabetes among men in a general population. ARCH INTERN MED., vol. 136, April 1976 — 415-420; 5. REAVEN, G. M., OLEFSKY, J., FARQUHAR, S. W. Does hyperglycemia or hyperinsulinemia characterize the patient with chemical diabetes? THE LANCET, Vol. 1 June 10, 1972, 1247-1249; 6. SKIPPER, E. W., ORMEROD, T. P., HASTE, A. R. Metformin. THE PRACTITIONER 200, 868-873, June 1968; 7. STOWERS, J. M., BORTHWICK, L. J. Antihyperglycemic Drugs: Clinical Pharmacology and Therapeutic use. DRUGS 14: 41-56 (1977); 8. SHIRON, Pierre. La metformine. LE MEDECIN DU QUEBEC, pp. 97-100, nov. 1977.

**NORDIC**  
PHARMACEUTIQUES LTÉE  
Laval, Qué. Canada.

# GLUCOPHAGE®

## INDICATIONS:

Contrôle de l'hyperglycémie chez les patients dont le diabète répond au traitement avec le Glucophage. Traitement du diabète stable, bénin, non cétosique, du type adulte ou survenant à la maturité, lequel ne peut être contrôlé par une diète appropriée, l'exercice et la perte de poids, lorsque l'emploi de l'insuline n'est pas recommandé et lorsque ce patient ne répond pas adéquatement au traitement avec les sulfonyles. Le Glucophage peut être utile pour le traitement des patients diabétiques obèses.

## CONTRE-INDICATIONS:

- Sensibilité connue ou allergie à ce médicament.
- Diabète instable et/ou insulino-prive, cétose-acidose et coma.
- En présence de pathologie hépatique et rénale ou lorsque l'état de la fonction rénale n'est pas connu et chez les patients dont le taux de créatinine sérique dépasse 1.5 mg/100 ml.
- Chez les patients souffrant de déshydratation prononcée.
- Dans les cas de collapsus cardiovasculaire ou états pathologiques reliés à l'hypoxémie tels que l'insuffisance cardiorespiratoire, lesquels accompagnent souvent un état d'hyperlactacidémie.
- Chez les patients avec un passé d'acidose lactique.
- Dans l'alcoolisme chronique.
- Quand un patient subit des examens médicaux ou de diagnostic, tels que la pyélographie intraveineuse ou l'angiographie, pouvant provoquer une oligurie fonctionnelle temporaire. (Voir Précautions.)
- Durant la grossesse.

## AVERTISSEMENTS:

L'emploi du Glucophage ne peut prévenir le développement des complications particulières au diabète.

L'emploi du Glucophage doit être envisagé comme traitement additionnel à la diète et non comme substitut à celle-ci. Le traitement avec le Glucophage devrait être arrêté immédiatement en présence d'acidose lactique. L'acidose lactique peut survenir durant un traitement avec les biguanides et quelques cas ont été observés avec la metformine. La plupart étaient des cas compliqués par une insuffisance rénale fonctionnelle ou organique importante ou par une insuffisance hépatique grave. Dans quelques rares cas, on a soupçonné une nécrose hépatique, une pancréatite aiguë, un surdosage, une pyélographie intraveineuse et une aortographie comme ayant contribué à cet état. (Voir Effets secondaires.)

Le risque d'acidose lactique augmente avec la dysfonction rénale, avec la perturbation de la clearance de la créatinine et avec l'âge du patient. Les patients dont le taux de créatinine sérique est au-dessus de la limite supérieure permise ne devraient pas recevoir la metformine.

Discontinuer le traitement avec le Glucophage deux jours avant une pyélographie intraveineuse ou une angiographie et reprendre celui-ci après vérification de la fonction rénale. Arrêter le traitement deux jours avant les opérations chirurgicales.

Les patients devraient être avertis de ne pas faire une consommation excessive d'alcool. L'alcool, chez un patient diabétique, peut produire une hyperlactacidémie.

## PRÉCAUTIONS:

### Choix du patient et examens périodiques:

Le choix judicieux des patients est important. Il est essentiel de bien surveiller le régime alimentaire et d'ajuster soigneusement la posologie.

### Interactions médicamenteuses avec la metformine:

Quand le Glucophage est utilisé avec une sulfonyle, il faut se rappeler que certains médicaments tels que: sulfamides à action prolongée, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine oxydase, salicylates, probenecid et propranolol peuvent potentialiser l'effet de cette sulfonyle.

Certains médicaments ont tendance à produire de l'hyperglycémie et peuvent induire à une perte de contrôle de la glycémie. Ceux-ci incluent: diurétiques (thiazides, furosemide), les corticostéroïdes, les contraceptifs oraux (estrogène et progestérone) et l'acide nicotinique.

## EFFETS SECONDAIRES:

Les effets secondaires les plus souvent rapportés sont: goût métallique dans la bouche, douleur épigastrique, nausée et vomissement; rarement: de la diarrhée et de l'anorexie. La plupart de ces réactions sont transitoires et peuvent être contrôlées en réduisant la posologie ou en cessant le traitement.

## POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:

On devrait, chez un patient diabétique, déterminer sur une base individuelle la posologie minimale permettant une réduction adéquate du taux de glycémie.

La posologie initiale habituelle est un comprimé (0.5 g) trois fois par jour. La dose maximale ne devrait pas dépasser 2.5 grammes (5 comprimés) par jour. Dans le but de minimiser l'intolérance gastrique, telle que nausée et vomissement, Glucophage devrait être pris avec de la nourriture dans la mesure du possible.

## PRÉSENTATION:

Comprimés blancs, ronds, convexes, sécables, imprimés NORDIC, dosés à 500 mg chacun. Flacons de 100 et 500 comprimés.

**NORDIC**  
PHARMACEUTIQUES LTÉE  
Laval, Qué. Canada.

tance Cécile, Millaire F. Mathieu, Michaud Rollande, Noël Léon Paul; en chirurgie orthopédique: d'Astous Léo Jacques, Daoud Hany, Gaspard Antoine, Girard André, Godin Claude, Jean-François Joseph C., LeBaud Pierre, Moreau Marc Joseph, Moreau Paul-Gregory; en oto-rhino-laryngologie: Clairoux Marc Ivanhoe, Desjardins Gilles, Julien Paul Marcel, Piché Jacques; en chirurgie plastique: Arseneau Michel E., Beaugard Gilles, Cloutier Daniel, Desgagné Antoine, Balamoti Daniel V. Egloff; en urologie: Laroche Bruno, Roy Réjean.

Il est possible que certains noms aient été omis involontairement.

(Communiqué)

## LES JOURNÉES GYNÉCO-ENDOCRINOLOGIQUES DU DOCTEUR A. NETTER EURENT LIEU LES 1, 2 ET 3 MARS 1978 À LA TOUR OLIVIER DE SERRES, 78 RUE OLIVIER DE SERRES 75015 PARIS — (828 40 00)

Le programme était le suivant:

*mercredi 1er mars* — ouverture: A. Netter; les tests de Hühner défavorables: D. Millet; Antioestrogènes: E. Baulieu; l'adoption: P. Debray Ritzen, Mme J. Claret, Mme G. Robert.

Table ronde: Dysplasies et épithélioma *in situ* du col utérin: R. Musset (modérateur), J. Poulhes, R. Cartier, S. Rainer (Yougoslavie), H. Rozenbaum.

*jeudi 2 mars* — Notions récentes sur l'antibiothérapie: R. Bastin; La fécondation de l'oeuf par l'oeuf: P. Soupart (Nashville-Tennessee); La cellule de Sertoli: A. Courrot; Les maladies sexuelles transmissibles. Acquisitions récentes: A. Siboulet; Les oligospermies d'origine épидидymaire: R. Schoysman (Bruxelles-Belgique); Pheromones et comportement sexuel: J.P. Signoret; Sécrétion de l'axe gonadique et mini pilule: H. Rozenbaum; Contraception par mini pilule: M. Levrier; Contraception de papier et stérilet intra cervical: M. Coutinho (Salvatore de Bahia - Brésil); Table ronde: L'infection génitale — notions récentes: Mme J. Henry Suchet, J. Acar et J. Gautray.

*vendredi 3 mars* — Surface ciliée de la trompe — micro-chirurgie tubaire: I. Brosens (Louvain); Anatomie du système nerveux impliqué dans la reproduction: J. Renaud; Zinc et stérilité masculine: A. Netter; Unicité de l'HCG: A. Netter, Mme M.C. Feinstein; Signification de l'index de liaison de la testostérone: R. Scholler, K. Nahoul.

Table ronde: Les interruptions volontaires de grossesse. Premier bilan: J. Belaisch, R. Dreyfus, D. Serfaty; Quelques documents hystérogographiques intéressants: A. Santos (Portugal); Les analogues du LRH: application à la contraception masculine et féminine: A. Corbin (Philadelphie); Action des oestrogènes sur l'hypothalamo-hypophyse: Fernand Labrie (Québec).

Table ronde: Chimiothérapie du cancer du sein: J.L. Amiel, L. Israël, A. Gorins.

(Communiqué)

## PREMIER SYMPOSIUM SUR LES SOINS INTENSIFS

Le premier symposium sur les soins intensifs se tiendra à l'Hôtel Banff Springs, Alberta, les 15, 16 et 17 juin 1978; il se tiendra sous les auspices de l'American College of Physicians, du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada, du Département de médecine et de la division de l'enseignement médical continu de l'Université d'Alberta, du Conseil du Collège des Médecins et Chirurgiens d'Alberta, d'Éli Lilly & Co. Canada et de The Upjohn Company of Canada.

Les directeurs du symposium sont les docteurs E. Garner King d'Edmonton et Arnold Aberman de Toronto.

(Communiqué)

Noël  
Jac-  
Godin  
oreau  
ymgo-  
Julien  
eneau  
gagné  
croche  
vlon-  
iqué)  
DU  
T  
ts de  
Bau-  
Mme  
l usé-  
er, S.  
e: R.  
upart  
t, Les  
entes:  
e: R.  
porte-  
dique  
mini  
ériket  
il);  
Mme  
micro-  
sye-  
naud;  
HCG:  
ex de  
eesse.  
(Quel-  
antos  
ontra-  
phiel);  
hyse:  
miel,  
iqué)  
s  
ndra  
1978;  
e of  
tiens  
sison  
erta.  
C'Al-  
Com-  
rner  
iqué)  
DA



**gravement  
malade**

**...à  
son  
insu**



## ses lipides sont très élevés

Les statistiques confirment que chez les sujets même légèrement hypercholestérolémiques (taux de cholestérol se situant entre 250 et 350 mg/ml) le risque d'accidents vasculaires est de trois à cinq fois plus élevé que chez les normocholestérolémiques pendant une période de cinq ans. Le sujet dont l'hypercholestérolémie est prononcée et persistante (taux au-dessus de 350 mg/100 ml) n'échappe presque jamais aux accidents vasculaires prématurés impliquant le cœur ou le cerveau. Quant au malade dont les taux de cholestérol se maintiennent à des taux supérieurs à 500 mg/100 ml, il est aussi gravement atteint que le porteur d'une tumeur cancéreuse.<sup>1</sup>

Devant ces faits, il est bon que le dosage des lipides sériques fasse systématiquement partie des examens de santé.

Lorsqu'une hyperlipidémie a été dépistée, logiquement, la première étape du traitement est la modification du régime alimentaire. Mais le régime seul ne réussit pas toujours à abaisser suffisamment le taux de lipidémie et d'ailleurs, qui ne s'écarte jamais d'un régime alimentaire restrictif! La deuxième étape est logiquement l'administration d'ATROMIDE-S\* (clofibrate).

ATROMIDE-S, seul ou en traitement d'appoint du régime diététique s'est révélé efficace dans l'abaissement à la fois des taux de cholestérolémie et de triglycéridémie. D'autre part la réduction des taux s'est maintenue tant que l'administration d'ATROMIDE-S a été maintenue. Le traitement est efficace, simple et bien accepté — la posologie d'attaque et d'entretien est de 4 capsules par jour en prises fractionnées. L'effet hypolipidémiant d'ATROMIDE-S est ordinairement décelable durant le premier mois de cure et la réduction des taux des lipides est d'autant plus marquée que les concentrations initiales étaient plus élevées.

1. Friedman, Meyer, médecin,  
Plasma Cholesterol Concentration,  
JAMA, Vol. 198, No 6, 7 nov. 1966.

# Atromide-S (clofibrate)

*pour abaisser les taux de lipidémie*

MEMBRE



5601B/12/76/F

LABORATOIRES AYERST, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada  
Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Il n'y a pas de substitut  
pour la qualité

**Ayerst**

# Atromide-S\*

(clofibrate)

## l'hypolipidémiant sûr et efficace

**Indications** ATROMIDE-S est indiqué dans les cas où la diminution de la lipidémie est souhaitable, par exemple, en présence d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. **Contre-Indications** La sécurité du clofibrate chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On peut administrer le médicament aux femmes fécondes non enceintes à condition qu'elles observent très strictement les mesures anticonceptionnelles. Lorsqu'elles désirent une grossesse, elles doivent abandonner le traitement au clofibrate plusieurs mois avant la conception. On ne doit pas administrer ce médicament aux femmes allaitantes. On ne peut en indiquer l'usage chez les enfants, les essais pertinents n'ayant pas été pratiqués. ATROMIDE-S ne doit pas être employé en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mesures de prévoyance** L'ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On réduira celle-ci du tiers et même de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquentes déterminations prothrombiniques jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. Les mesures de prévoyance et les réactions anormales sont consignées dans la brochure scientifique sur le produit. **Posologie et mode d'emploi** Pour usage chez les adultes seulement — La dose est d'une capsule (500 mg) quatre fois par jour. **Présentation** No 3243 — La capsule renferme 500 mg de clofibrate et le conditionnement est en flacons de 100 et de 360. Bibliographie et renseignements supplémentaires sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

**Ayerst**

LABORATOIRES AYERST,

division de  
Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée,  
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec  
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

\*déposée

## Supplément historique

### BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC

(suite)

Édouard DESJARDINS

#### LE DOCTEUR ARCHIBALD HALL (1813-1869)

Né à Montréal et gradué d'Edimbourg, le docteur Hall était très compétent en histoire naturelle et il fonda un musée à l'Université McGill dont il occupa le poste de doyen. Il gagna même un prix pour son travail intitulé: «The Mammals and Birds in the Montreal District».

Le docteur Hall fit son stage de clerk auprès du docteur William Robertson qu'il commença à 15 ans. Alors qu'il était encore étudiant, il fut chargé de l'hôpital provisoire des hangars de la Pointe St-Charles en 1832, lors de l'épidémie de choléra. Le 7 avril 1835, il obtint sa licence ad practicum.

Le docteur Hall fonda le journal «The British American Journal of Medical and Physical Sciences»; il passa pour un excellent rédacteur, car il avait eu une parfaite formation classique et médicale. Il ne craignait pas de protester contre les abus professionnels et le manque de probité de certains. Il était très amer dans ses commentaires, ce qui lui valut beaucoup d'animosité.

Il mourut à 56 ans.

#### LE DOCTEUR ROBERT-HENRY RUSSELL (1819-1882)

Né à Québec, où il pratiqua la médecine.

Il obtint son diplôme ad practicum le 25 novembre 1843. Chirurgien militaire, il était attaché à la cavalerie en 1837.

Il fut président de la Société Médicale de Québec et l'un des fondateurs du Collège des Médecins et Chirurgiens et de la Canadian Medical Association, en 1867.

Il fut gouverneur et président du Collège, de 1874 à 1877.

#### LE DOCTEUR GEORGE DUNCAN GIBB (1821-18 )

Né en Angleterre, le docteur

George Duncan Gibb, ses études médicales terminées en Grande-Bretagne, décida de s'installer à Montréal, où il reçut le 14 novembre 1846, sa licence ad practicum.

Il fut, avec les docteurs Robert L. MacDonnell, Aaron Hart David et quelques jeunes médecins, fondateur de St. Lawrence School of Medicine de Montréal. Cette école eut une existence éphémère (1851-1855). L'enseignement clinique se faisait au St. Patrick's Hospital, filiale de l'Hôtel-Dieu; l'enseignement théorique était donné dans une maison rue Lagachetière, entre les rues St-Urbain et St-Charles-Borromée. Le docteur Gibb y enseigna la physiologie.

Il retourna à Londres en 1853, où il rejoignit le St. Pancras Royal Infirmary.

#### LE DOCTEUR LOUIS-JOSEPH MOLL (1816-1872)

Le docteur Moll descendait d'une famille née en Allemagne qui s'était établie en 1770 à Montréal. Louis-Joseph Moll étudia au Collège de Montréal et il s'inscrivit en médecine à l'Université de Pennsylvanie, où il obtint son diplôme.

De retour au Canada, il se fixa à Berthier; il préférait la pratique rurale à celle de professeur à l'Université McGill, poste qui lui fut proposé. Il avait obtenu le 29 mai 1840 sa licence ad practicum.

Juge de paix, il se lança en politique municipale où il fut élu échevin de Berthierville; puis il posa sa candidature à l'Assemblée Législative, où il fut élu en 1867, comme député conservateur.

«Voix étendue, geste facile et large, belle prestance, lorsqu'il discourait sur une tribune . . . on admirait son aisance, sa facilité d'élocution . . . C'était un tribun populaire».<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Richard Lessard, Bull. R.H., Lévis, mars 1936, 189-190.

# Slow-K®

(dragées de chlorure de potassium à libération lente)

**Indications** — Tous les états où un supplément de potassium s'avère nécessaire, et surtout durant le traitement prolongé ou intensif aux diurétiques. La fuite potassique présente un danger particulier chez les patients souffrant de cirrhose hépatique grave ou de néphropathie, chez les patients atteints d'œdème grave (surtout dans les cas où la diurèse est abondante), ainsi que chez les patients digitalisés puisqu'une carence en potassium rend le myocarde plus sensible à l'action toxique de la digitale.

Le champ des indications de SLOW-K peut donc se résumer comme suit:

Supplément des diurétiques	Colite ulcéreuse
Alcalose	Stéatorrhée
hypochlorémique	Diarrhée chronique
Syndrome de Cushing	Iléite régionale
Traitement aux stéroïdes	Iléostomie
Cirrhose hépatique	
Traitement à la digitale	

SLOW-K est également indiqué dans la convalescence "d'affections caractérisées par des vomissements persistants" ainsi que chez les opérés où l'on a procédé à un drainage prolongé des liquides.

**Contre-indications** — Troubles de la fonction rénale se manifestant par de l'oligurie ou de l'azotémie, maladie d'Addison non traitée, myotonie congénitale, hyper-surrénalisme lié à un syndrome génito-surrénal, déshydratation aiguë, crampes de chaleur et hyperkaliémie d'étiologies diverses; états liés à une stase gastro-intestinale; compression œsophagienne due à une hypertrophie auriculaire gauche et patients ayant subi une intervention cardiaque.

**Mise en garde** — Il existe une corrélation probable entre l'emploi des comprimés enrobés contenant des sels de potassium, avec ou sans diurétiques thiazidiques, et l'incidence d'ulcération grave de l'intestin grêle. Ces opérations ne doivent être employées que s'il n'est pas possible de suppléer convenablement au régime alimentaire; il faut en cesser l'emploi dès qu'apparaissent des douleurs et une distension abdominales, des nausées, des vomissements ou des hémorragies gastro-intestinales.

**Précautions d'emploi** — Administrer avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale grave afin d'éviter une hyperkaliémie éventuelle. SLOW-K doit également être prescrit avec circonspection dans les états liés à un bloc cardiaque, une augmentation du taux de potassium sérique risquant d'aggraver ce blocage.

**Réactions indésirables** — Les ulcérations de l'intestin grêle ont été rarement signalées.

**Posologie** — La dose est à établir individuellement, selon les besoins. Lorsque le médicament est administré comme supplément de potassium durant le traitement aux diurétiques, une dragée SLOW-K par comprimé de diurétique est habituellement suffisante, mais on peut augmenter cette proportion si besoin est. En règle générale, une dose variant entre 2 et 6 dragées SLOW-K (environ 16 à 48 mEq K<sup>+</sup>) par jour ou tous les deux jours procure un supplément de potassium suffisant dans la plupart des cas. Le médicament s'administre de préférence après les repas.

**Surdosage** — Les symptômes de l'hyperpotassémie, qui ressemblent beaucoup à ceux de l'hypopotassémie, consistent en: asthénie, hypotension, confusion mentale, paresthésie, pâleur, bradycardie et arythmies cardiaques. On peut corriger l'hyperpotassémie par l'administration intraveineuse de chlorure de sodium, de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium (10 à 20 ml d'une solution à 10 pour cent); également, par du dextrose intraveineux (100 ml d'un soluté à 50 pour cent ou 1000 ml d'un soluté à 10 pour cent avec une injection de 30 unités d'insuline non modifiée), ou encore en administrant per os ou par lavement à retenir, une résine d'échange cationique qui élimine le potassium.

**Présentation** — Dragées (orange pâle) dosées à 600 mg (8 mEq) de chlorure de potassium intégrés dans un noyau de cire inerte, à libération lente.

#### Bibliographie

1 O'Driscoll, B.J.: Potassium chloride with diuretics, Brit. Med. J. 11:348, 1966.

**C I B A**  
DORVAL, QUÉBEC  
H9S 1B1

(Voir la 4e couverture)

Face à la dépression:

# Anafranil®

## Antidépresseur

**Indications et utilisation clinique** L'Anafranil (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution. L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxieuse souvent présente dans la dépression.

**Contre-indications** On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension sévère avec, parfois, issue fatale.

L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques, ne pas l'administrer lorsque l'anamnèse révèle des dyscrasies sanguines.

L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients qui ont saisi hypersensibles à cet agent. L'Anafranil est contre-indiqué en présence de glaucome car ses effets atropiniques peuvent aggraver cet état.

**Utilisation durant la grossesse:** L'innocuité de cet agent chez les femmes enceintes n'a pas été établie. L'Anafranil ne doit donc pas être administré aux femmes en âge d'avoir des enfants, surtout durant le premier trimestre de grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages prévus pour la patiente ne l'emportent sur les dangers possibles pour le fœtus.

**Mises en garde** Les avertissements suivants s'appliquent à l'Anafranil et aux autres antidépresseurs tricycliques.

Les agents tricycliques peuvent abaisser le seuil de convulsion. Leur administration doit donc se faire avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs.

L'étude d'électrocardiogrammes suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique. L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas, la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypotension.

Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire, les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient.

Tenir l'Anafranil dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

**Précautions à observer** Ne pas perdre de vue le fait que les patients très déprimés peuvent avoir des idées de suicide, et ce, même après une rémission marquée de leur maladie. Une surveillance étroite de ces patients s'impose donc durant le traitement à l'Anafranil, au besoin, les hospitaliser ou les soumettre simultanément à une sismothérapie électrique.

Possibilité de réveil d'une schizophrénie latente, ou d'aggravation de manifestations psychotiques déjà existantes chez les schizophrènes. Les patients avec tendances maniaco-dépressives peuvent montrer des changements vers des manifestations hypomaniaques ou maniaques; possibilité de stimulation excessive chez les patients hyperactifs ou agités. Dans ces cas, considérer une réduction ou l'arrêt de l'Anafranil.

Comme l'Anafranil peut produire une sédation, surtout durant la phase initiale du traitement, on doit avertir les patients du danger de s'engager dans des activités exigeant une vigilance mentale, du jugement et une coordination physique.

Se souvenir que l'Anafranil peut bloquer les effets pharmacologiques des hypotenseurs comme la guanéthidine et autres agents semblables.

La prudence s'impose lorsqu'on prescrit l'Anafranil en présence d'hyperthyroïdie ou à des patients qui prennent conjointement une médication thyroïdienne. Bien que rarement, l'administration de composés tricycliques en même temps qu'une médication thyroïdienne a été témoin d'arythmies cardiaques transitoires.

On a signalé des cas d'ictère par obstruction et d'hypoplasie médullaire avec agranulocytose. On recommande de faire des numérations globulaires périodiques et des tests de la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent l'Anafranil durant des périodes prolongées.

**Réactions indésirables** Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement à l'Anafranil ou à d'autres antidépresseurs tricycliques.

**Effets sur le système nerveux central:** somnolence, fatigue excessive, insomnie, effets extrapyramidaux comme tremblements et ataxie, céphalée, anorexie et convulsions. Des neuropathies périphériques ont aussi été signalées durant l'administration d'agents tricycliques.

**Effets sur le comportement:** agitation, excitation, accès de manie ou d'hypomanie, réveil d'une psychose, confusion, concentration perturbée, hallucinations visuelles.

**Effets sur le système nerveux autonome:** xérostomie, vision trouble, difficultés de l'accommodation, constipation, iléus paralytique, troubles de la miction, diaphorèse, nausées et vomissements.

**Effets cardiovasculaires:** hypotension (orthostatique surtout, avec vertiges), tachycardie, syncope, arythmie, asthénie, changements dans l'électrocardiogramme (y compris aplatissement ou inversion de l'onde T) et perturbations de la conduction cardiaque.

**Effets hématologiques et autres effets toxiques:** une agranulocytose, qui représente une réaction d'hypersensibilité, a été signalée. Possibilité d'éosinophilie, ictère par obstruction, réactions cutanées de nature allergique, photosensibilisation, troubles intermittents de l'appétit, douleurs abdominales, changements dans la libido et gain pondéral.

**Posologie et mode d'emploi** *Patients âgés et adolescents exceptés:* une dragée (25 mg) 3 fois par jour au début, augmenter jusqu'à six dragées (150 mg) ou plus par jour, selon le besoin.

On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

**Patients âgés et adolescents:** 20 à 30 mg par jour; augmenter de 10 mg par jour au besoin, selon la tolérance et la réponse du patient au médicament.

**Présentation** Chaque dragée lenticulaire, jaune pâle, estampillée du sceau (Geigy), renferme 25 mg de chlorhydrate de clomipramine.

Également, dragées triangulaires, jaune pâle, estampillées du sceau (Geigy), dosées à 10 mg de chlorhydrate de clomipramine. Flacons de 50 et 500.

Monographie fournie sur demande aux médecins et pharmaciens.

#### Références:

- 1 Rimpel, H.: The Treatment of Depression, Med. Proc. 73, 631, (1967)
- 2 Clarke, F.C.: The Treatment of Depression in General Practice, S. Afr. Med. J. 43, 23, (1969)
- 3 Lasich, A.J.: Clinical Evaluation of a New Anti-Depressant (Anafranil), Med. Proc. 74, 312 (1968)

## Geigy

Dorval, P.Q. H9S 1B1

G-7004R

LE DOCTEUR  
LOUIS BOYER  
(1824-1874)

Né à Montréal, Louis Boyer fut le premier secrétaire de langue française de l'École de Médecine de Montréal.

Louis Boyer fit quelques stages de cléricature à Montréal, qu'il compléta par des séjours d'études à Paris, Londres et Edimbourg.

Il reçut son certificat de pratique en 1844 et devint médecin de l'Hôtel-Dieu. En 1847, il était nommé professeur de médecine légale à l'École.

Il occupa le secrétariat de l'École, de 1849 jusqu'en 1854 et cessa toute activité professionnelle à l'Hôtel-Dieu, en 1866.

LE DOCTEUR  
ANGUS MacDONNELL  
(1828-1902)

Le docteur Angus MacDonnell, ancien médecin de l'Hôpital St. Patrick de Montréal, passa dans le service de l'Hôtel-Dieu en 1860, quand l'hôpital irlandais ferma ses portes pour devenir partie intégrante de l'Hôtel-Dieu.

Il participa à l'enseignement clinique.

Le St. Patrick Hospital ouvrit ses portes le 21 juin 1852 et les referma le 12 mai 1860, donc après sept ans et onze mois d'existence.

LE DOCTEUR  
JOHN-JONES ROSS  
(1833-1901)

Né à Sainte-Anne-de-la-Pérade, le 16 août 1833, il fit ses études de médecine à Québec. Il épousa Arline Lanouette, fille du lieutenant-colonel Lanouette, de Champlain, où il avait ouvert son cabinet de consultation. Il s'occupa très tôt de politique. Il fut élu député du comté de Champlain du 9 septembre 1867 à 1874, membre du Conseil Législatif pour la division de Shawinigan et président du Conseil du 27 février 1873 au 24 septembre 1874, du 27 janvier 1876 au 8 mars 1878, du 31 octobre 1879 au 4 mars 1882. Il eut l'honneur d'être choisi comme premier Ministre de la Province de Québec, du 23 janvier 1884 au 25 janvier 1887. Le 12 avril 1887, il fut nommé sénateur.

En 1889, il fut élu président du Collège des Médecins et Chirurgiens et le demeura jusqu'en 1895. À sa mort, survenue en 1901, il était sénateur à Ottawa et membre du Conseil Législatif à Québec.

TABLE DES ANNONCEURS

**Ayerst, Laboratoires (Atromide-S)** ..... 517-8-9

**Ayerst, Laboratoires (Orbenine)** ..... 441-2

**Banque Canadienne Nationale** ..... 456

**Boehringer, Ingelheim (Canada) Ltée**  
 (Berotec/Canesten) ..... 499-500-1-2  
 (Catapres) ..... p. 521-2 et 3e page de la couverture  
 (Persantine) ..... 459-60-1-2

**Calmic (Cortisporin)** ..... 484-504

**Ciba (Slow-K)** ..... 469-520

**Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada**  
 (Avis concernant les examens) ..... 507

**Commission de la Fonction Publique du Canada**  
 (Appel de candidatures) ..... 509

**Dow Chemical (Canada) Ltée**  
 (Lorelco Probucol) ..... 511-2-3-4

**Geigy Produits Pharmaceutiques**  
 (Anafranil) ..... 4e page de la couv. et 520  
 (Anturan) ..... 471-2-3-4

**Laboratoires Cooper (Elixophyllin)** ..... 479

**Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet)** ..... 438-9

**Nordic Pharmaceutiques Ltée (Glucophage)** ..... 515-6

**Peugeot Canada** ..... 445

**St. Mary's General Hospital (Offre de service)** ..... 507

**Services Internationaux d'hygiène (Concours)** ..... 483

**Union Médicale du Canada (candidatures)** ..... 507

**Upjohn, Compagnie du Canada**  
 (Motrin) ..... 2e page de la couv. et 510  
 (Depo-Medrol) ..... 434

# Catapres®

chlorhydrate de clonidine



## GUIDE THÉRAPEUTIQUE

**Composition**

chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazoline

**Indications**

Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension à tous les stades.

**Contre-indications**

On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

**Mise en garde**

En cas d'arrêt du traitement par Catapres, pour quelque raison que ce soit, on devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares cas de crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traitement à fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure met fin à ces poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'impose, une perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 à 10 mg, à 5 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de diminuer la pression sanguine.

**Précautions à prendre**

Les malades présentant des antécédents dépressifs, soumis à un traitement par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'on a signalé quelques récurrences chez des sujets prédisposés.

Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un surcroît des catécholamines du sang circulant, la prudence s'impose quant à l'administration concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorption tissulaire de ces amines (IMAO et antidépresseurs tricycliques respectivement).

On a signalé quelques cas d'un syndrome du type Raynaud; il convient donc de se montrer prudent chez les malades atteints de la maladie de Raynaud ou de thrombo-angéite oblitérante.

Catapres exerce un effet dessiccant sur la muqueuse oculaire, ce qui a provoqué de rares ulcérations de la cornée.

Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure partie dans les urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent efficaces chez les malades présentant une certaine insuffisance rénale.

On observera les précautions habituelles durant le premier trimestre de la grossesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé aucun effet délétère sur le foetus, bien que l'on ait constaté une diminution de la fécondité.

**Effets secondaires**

Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie en début de traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et sont le plus souvent transitoires et fonction de la dose.

On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral en début de traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement passagère, et l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'œdème.

Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signale: vertiges, céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation de cuisson, ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausées, euphorie, constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation après retrait du médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après administration de fortes doses.

Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatique n'ont révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a démontré une absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez les malades présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une détérioration supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tension artérielle.

**Posologie**

La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg, 4 fois par jour. On pourra augmenter la dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal. Si Catapres est administré seul, la dose d'entretien se situe habituellement entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On recommande d'administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hypertension durant le sommeil.

**Catapres administré conjointement avec un diurétique**

Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointement avec des diurétiques tels le chlortalidone, le fursémidé et les dérivés de la thiazide. Avec l'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Catapres ou du diurétique suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dans ces conditions, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres en doses fractionnées parvient d'ordinaire à maîtriser l'hypertension bénigne à modérée.

**Présentation**

1. Comprimé à 0,1 mg—Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription  $\frac{1}{10}$  sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 100 et de 500 comprimés.

2. Comprimé à 0,2 mg—Comprimé orange, sécable, portant l'inscription  $\frac{2}{10}$  sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Combipres: Chaque comprimé dragéifié rose renferme 0,1 mg de Catapres et 15 mg de chlortalidone. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Catapres ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

**Référence**

\*Dossiers Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

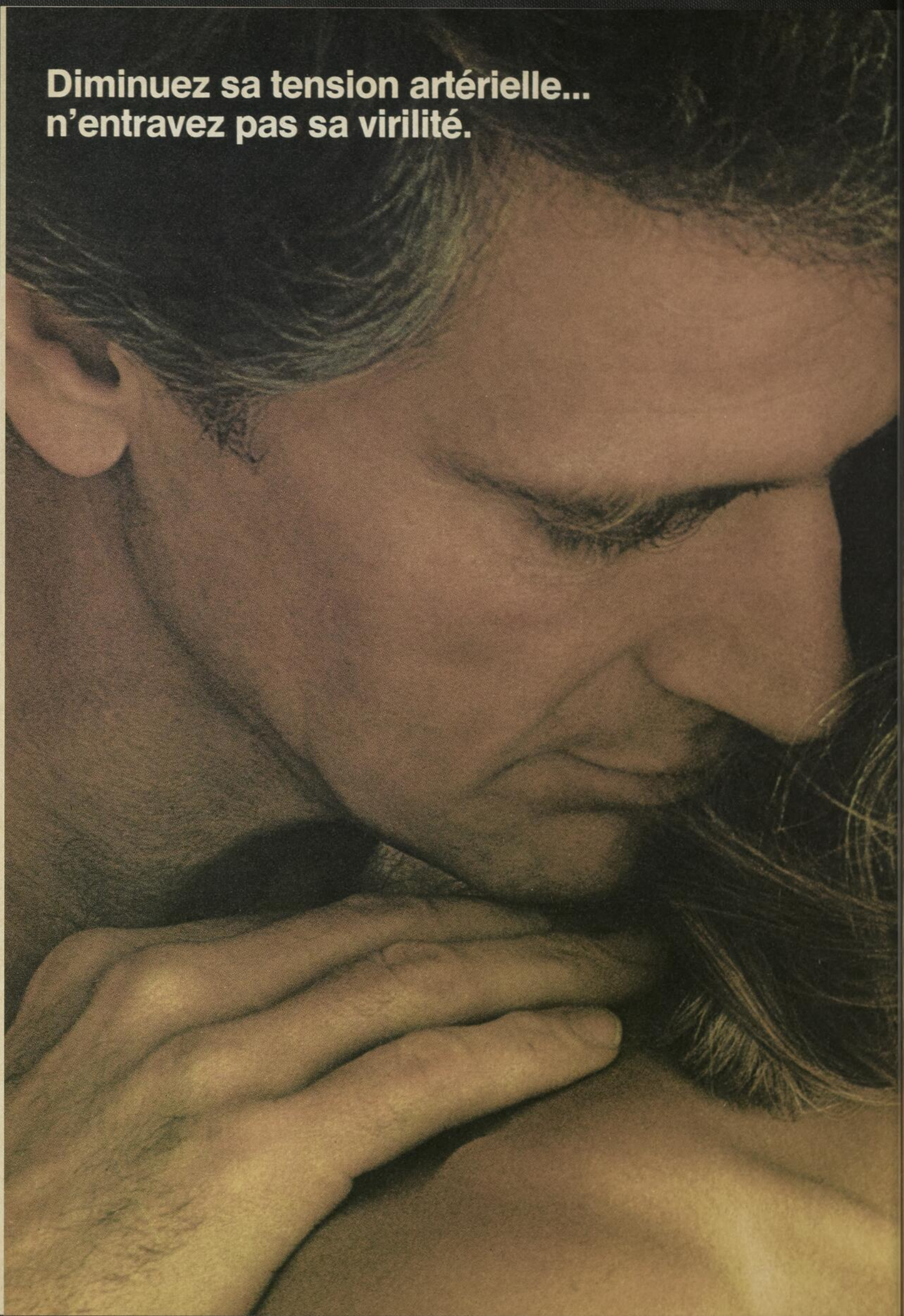


**Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée**  
 2121, Transcanadienne, Dorval, Québec H9P 1J3

PAAB  
CCPP

B-250 F-77

**Diminuez sa tension artérielle...  
n'entravez pas sa virilité.**



Catap  
altère  
Selon  
ques  
peu c  
de la  
à des  
10  
retar  
Catap  
la vie  
Com  
pres.  
vienn  
Asso  
lorsq

Catapres, l'antihypertenseur efficace *altère rarement la fonction sexuelle*. Selon les résultats des essais cliniques avec Catapres, on a signalé très peu de cas d'impuissance, de perte de la libido ou des deux à la fois. Suite à des essais effectués sur plus de 1 000 hommes, on n'a pas relevé de retard ou de défaut d'éjaculer\*.

Catapres, le médicament qui facilite la vie de l'hypertendu.

Commencez le traitement avec Catapres, lorsque les diurétiques ne conviennent pas.

Associez Catapres à un diurétique, lorsque ce dernier s'avère insuffisant.

# Catapres®

chlorhydrate de clonidine  
comprimés à 0,1 mg et à 0,2 mg



Boehringer Ingelheim  
(Canada) Ltée



## Grâce à Anafranil, la vie a repris son cours normal.

Anafranil procure au patient:

- 1 une amélioration de l'humeur (souvent en 3 à 5 jours)<sup>1</sup>
- 2 un soulagement des symptômes somatiques<sup>2</sup>
- 3 un apaisement de l'anxiété liée à la dépression<sup>3</sup>

**Maintenant indiqué dans le traitement de la dépression agitée avec exacerbation de névrose obsessionnelle**



# Anafranil Geigy

Dorval, Qué.  
H9S 1B1

Le numéro de page de prescription figure dans la liste des annonces.  
Voir page 520

G-7004-R