

fondée en 1872

Volume 110  
Numéro 7  
Juillet 1981

# L'Union Médicale du Canada



**Derrière les apparences**

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

UN PRODUIT DE  
LA RECHERCHE

**Upjohn**

SUR LE  
SNC

# Halcion

Hypnotique  
(triazolam)

## Là quand il en faut...

- endormissement rapide
- maintient un sommeil profond et reposant de 6 à 8 heures\*

\*Matta, B. et al (1974). Curr. Ther. Res., 16:958

803 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION CF 1773.1  
LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA  
865 YORK MILLS ROAD, DON MILLS, ONTARIO

PAAB  
CCPP

ACIM

PAAB  
CCPP

ACIM

\*Roith, T. et al (1977). Drugs Exptl. Clin. Res., 1:279

- patient alerte le lendemain\*
- significative de métabolites actifs
- demi-vie de 2,5 à 5 heures, sans accumulation

## disparu quand il n'en faut plus

# Halcion

Hypnotique  
(triazolam)

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



**L'AMLFC:  
une prise en main  
de son propre destin!**

Parce qu'elle s'appuie sur la solidarité professionnelle et linguistique de quelque 200,000 confrères francophones dans le monde entier, l'Association des médecins de langue française du Canada vous offre de :

- consolider votre identité au sein du monde médical francophone ;
- vous engager au sein d'un groupe culturellement homogène ;
- témoigner, dans votre langue, d'une pensée scientifique vigoureuse ;
- intervenir dans des débats qui impliquent la médecine et les médecins ;
- contribuer à la francophonie médicale mondiale ;
- assurer la mise à jour de vos connaissances scientifiques ;
- retrouver vos confrères et amis par-delà les disparités interspécialités et les distances interrégionales.

**Une présence nationale  
et internationale**

Le Congrès annuel de l'AMLFC, ses conférences internationales, ses symposiums, ses tournées régionales, ses prises de position, ses publications, ses prix et distinctions, sont autant d'activités qui contribuent à la promotion scientifique et culturelle de la médecine d'expression française.

**Des services sur mesure**

- Réseau-Med
- Sonomed
- L'Union Médicale du Canada
- Avantages socio-économiques

fondée en 1872

# L'Union Médicale du Canada

Volume 110  
Numéro 7  
Juillet 1981

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

Paul Duchastel, *président*  
Monique Boivin-Lesage, *vice-président*  
Aurélien Carré, *secrétaire*  
André Boyer, *trésorier*

**Conseil de rédaction**

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| Marcel Cadotte, <i>président</i> | Paul David     |
| Pierre-Maxime Bélanger           | Michel Dupuis  |
| Pierre Biron                     | Claude Goulet  |
| Jean-Marc Bordeleau              | Bernard Hazel  |
| Monique Camerlain                | Michel Jutras  |
| Michel Copti                     | Marcel Rheault |

**Équipe de rédaction**

Édouard Desjardins, *rédacteur en chef émérite*  
André Arsenault, *rédacteur en chef*  
Lucien Abenham, *rédacteur en chef adjoint*  
Marcel Rochon, *rédacteur*  
Jacques Tremblay, *rédacteur*  
A. Normand Pilote, *graphiste*  
Gabrielle Faucher, *adjointe au rédacteur en chef*  
Micheline Lévy, *assistante à la rédaction*  
Répertorié dans le Current Contents / Clinical Practice.

**Collaborateurs**

|                        |                    |
|------------------------|--------------------|
| Paul-Marie Bernard     | J.-Mario Giroux    |
| Georges Bordage        | Jean-Gil Joly      |
| Pierre Boulanger       | René Lamontagne    |
| Martial Bourassa       | Richard Leclair    |
| Jacques Cantin         | Christiane Mascrès |
| Claude Caron           | Louise A. Monday   |
| Michel Chrétien        | Daniel Myhal       |
| Francine Décary        | Pierre Rivest      |
| Jacques-E. DesMarchais | Léon Tétreault     |
| Camille Dufault        | Gérard Tremblay    |
| Robert Duguay          | Maurice Verdy      |
| Jean-Jacques Ferland   | Pierre Viens       |
|                        | Jean Wilkins       |

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

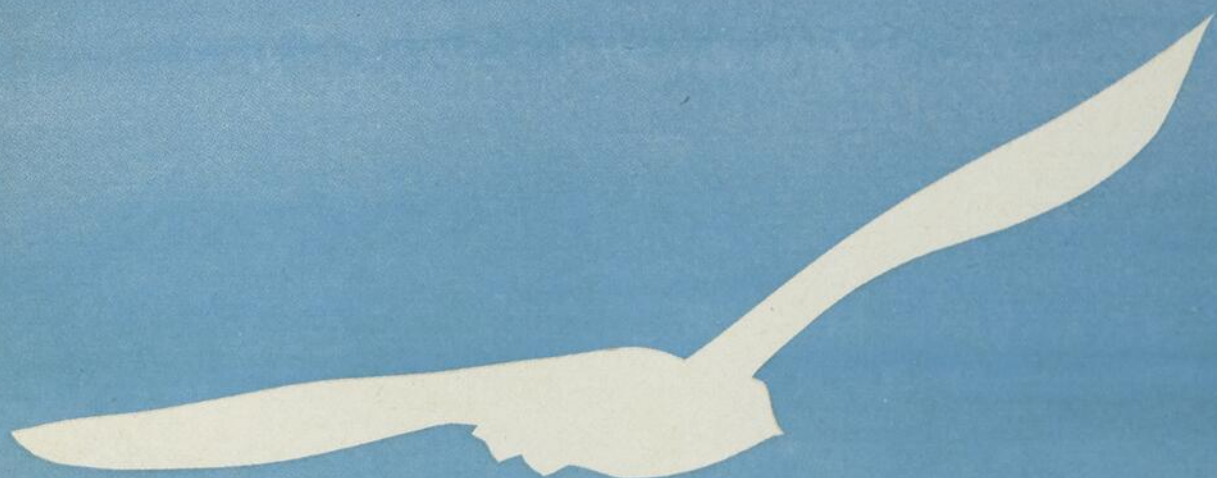
**Impression:  
Imprimerie  
Coopérative Harpell**  
1, Pacifique,  
Ste-Anne-de-Bellevue  
H9X 1B0

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

membre du   

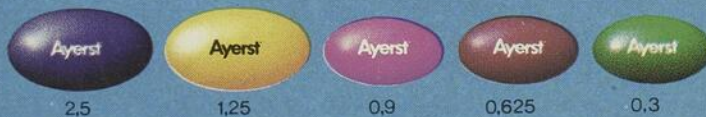
Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR

ISSN 0041-6959



*Libération  
des symptômes gênants  
de la ménopause*

**PREMARINE\***  
(comprimés d'oestrogènes conjugués D.N.C.)



2.5

1.25

0.9

0.625

0.3

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

Il n'y a pas de substitut  
pour la qualité

**Ayerst**

CCPP

MEMBRE

ACIM

2768

\*Marque déposée

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

## Notre page couverture

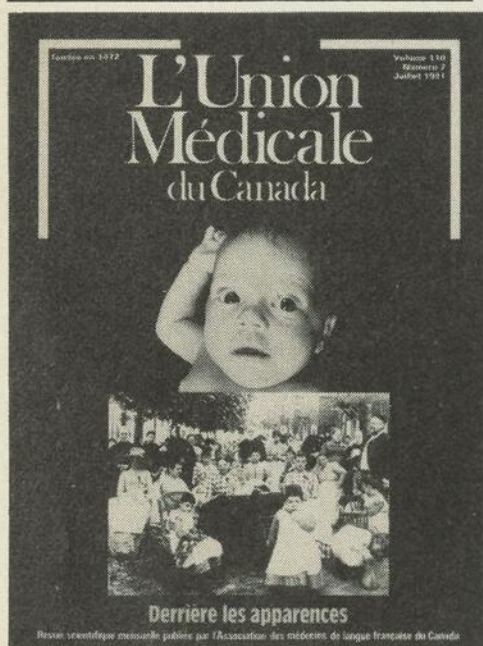


Illustration photographique Bob Fisher®

### Derrière les apparences :

Naître avec les apparences de la normalité, mais cesser subtilement de se développer pour éventuellement vivre entre parenthèses...

Nous désirons remercier monsieur Jean-Paul Dubé qui a coordonné les activités éditoriales à titre de rédacteur délégué pour ce numéro spécial CHUL. Nous désirons aussi remercier le secrétariat au développement scientifique et culturel du Gouvernement du Québec pour sa contribution à ce numéro spécial.

## Dossier

Hypothyroïdie congénitale :  
un syndrome à redéfinir ..... 588  
Jean H. Dussault

Relation entre l'hypothyroïdie néonatale  
et le système nerveux central ..... 597  
A. Dupont, J.H. Dussault, T. Di Paolo,  
P. Coulombe, B. Gagné, Y. Mérand,  
P. Savard et N. Barden

## Formation médicale continue

L'allergie démystifiée ..... 601  
Jacques Hébert, Roger Beaudoin  
et Lewis Perelmutter

Problèmes de la composante fémorale dans  
l'arthroplastie à double cupule :  
rapport préliminaire ..... 605  
André Guimont et  
Georges-H. Laflamme

Quarante-quatre cas de méningites  
à hemophilus influenzae au centre hospitalier  
de l'Université Laval (1975-1979) ..... 611  
Pierre Déry, Daniel Faucher, Hughes  
Couët et Michel G. Bergeron

Rôle de la photocoagulation dans  
les thromboses veineuses rétiniennes ..... 617  
Yvon Tardif, Guy Gélinas,  
Mario Malenfant et Alain Rousseau

## Articles originaux

"Effet succinylacétone" après  
surcharges orales d'homogentisate ..... 621  
Claude Laberge, André Lescault,  
André Grenier et Richard Gagné

Effet des estrogènes sur la  
transmission dopaminergique ..... 627  
Thérèse Di Paolo, Patrick Poyet  
et Fernand Labrie

588  
597  
601  
605  
611  
617  
621  
627

Contrôle de la libération parallèle  
de l'ACTH, de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH  
et de leurs fragments dans les cellules  
adénohypophysaires de rat en culture ..... 635

Vincent Raymond, Jérôme Lépine,  
Jean-Claude Lissitzky, Jean Coté  
et Fernand Labrie

Fonction hypophysaire et testiculaire  
dans l'infertilité associée au  
varicocèle .....641

Guy C. Olivier, Roland-R. Tremblay  
et Jean Mailhot

**Communications et correspondance**

Intoxication par le tartre émétique ..... 654

Jean-Louis Benedetti, Albert J. Nantel,  
Guy Sanfaçon, Lyse Lefebvre

Récepteurs nucléaires de la  $T^3$   
dans le cerveau et le cervelet du  
rat au cours du développement ..... 658

P. Coulombe, J. Ruel  
et J.H. Dussault

Absence d'élévation de l'HbA1  
dans le diabète expérimental léger ..... 663

Guy Pelletier, Lynn Osmond  
et Gisèle Laflamme

**Tribune éditoriale**

La vie académique ..... 675

André Arsenault

Collaboration  
Spéciale  
CHUL

## Politique éditoriale

L'Union Médicale du Canada est un périodique mensuel scientifique dont la vocation principale est d'animer la communauté francophone nord-américaine. Ce médium est ouvert à toutes les disciplines de la santé. La rédaction invite tous les professionnels scientifiques à soumettre un matériel susceptible d'intéresser cette communauté.

Tout matériel publié a été approuvé par le Comité de lecture et le Conseil de rédaction de la revue. Les auteurs sont invités à préparer leurs écrits conformément aux conditions de publication et de façon à ce qu'ils s'intègrent au niveau de l'une des rubriques de la grille éditoriale. Cette grille représente la structure habituelle de notre table des matières, ce qui permet au lecteur de retrouver une organisation familière en sept sections. Chacune de ces sections poursuit des objectifs spécifiques qui se reflètent dans leurs contenus

- 1- *Dossier* : regroupement monothématique d'articles portant sur une question scientifique générale ou d'actualité.
- 2- *Formation médicale continue* : matériel à vocation andragogique destiné aux praticiens.
- 3- *Articles originaux* : information scientifique spécialisée et originale.
- 4- *Concepts nouveaux* : revues critiques de la littérature portant sur des sujets d'intérêt clinique ou fondamental.
- 5- *Documents et réflexions* : matériel d'intérêt général et de facture moins technique.
- 6- *Communications et correspondance* : observations cliniques ou travaux préliminaires, lettre à l'éditeur et commentaires des lecteurs.
- 7- *Tribune éditoriale* : commentaires de la rédaction et prises de position éditoriales.

Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité entière de ses auteurs et n'engage en rien la revue.

## Conditions de publication

### Les manuscrits,

dactylographiés à double interligne sur un seul côté du papier avec une marge minimum de 4 cm, doivent être soumis en deux exemplaires. L'original et la copie doivent être complets et comprendre le texte, les légendes, les tableaux, les références de même que les figures qui doivent être imprimées sur papier glacé. Les articles doivent être inédits et complétés par un résumé d'au plus 150 mots rédigé en français et en anglais sur deux feuilles séparées.

### Auteurs et titres :

Sur une feuille séparée, donner un titre en français et en anglais qui comporte chacun moins de 75 caractères. On peut ajouter un sous-titre d'au plus 150 caractères. Suivent le nom de(des) auteur(s) prénom(s).

### Bas de page :

Sur la page titre, indiquez (A) un court texte (350 espaces) indiquant l'origine de l'article et l'organisme subventionnant ; (B) un renvoi donnant l'affiliation institutionnelle de chaque auteur ; (C) le nom, la qualification et l'adresse de l'auteur principal à qui les demandes de tirés à part devront être envoyées ; (D) la clé des abréviations.

### Tableaux :

Chaque tableau doit être dactylographié à double interligne, un par feuille, être numéroté en chiffres romains et porter une courte légende suffisamment explicite permettant une interprétation instantanée qui n'oblige pas le lecteur à se référer au texte pour comprendre l'essentiel.

### Illustrations :

Les dessins et graphiques doivent être dessinés professionnellement, tracés à l'encre noire (de Chine), photographiés et imprimés sur papier glacé. Le lettrage devra être assez grand pour demeurer visible une fois réduit sur 5.5 cm (13 picas) ou sur 8.4 cm (20 picas) en largeur. Chaque illustration doit porter, au verso, sur étiquette pré-encollée, (A) le numéro de la figure, (B) le nom de l'auteur et (C) une indication pour le haut de la figure. Les microphotographies devraient porter un marqueur interne. Les photographies de patients seront masquées à moins d'être accompagnées d'un consentement écrit permettant de les rendre tel quel. Les légendes devront être dactylographiées à double interligne sur une feuille à part et être précédées de leur numéro correspondant.

### Bibliographie :

Les références doivent être numérotées par ordre de citation. Celles apparaissant dans les illustrations et les tableaux recevront un numéro séquentiel suivant l'endroit où ceux-ci sont mentionnés dans le texte. La bibliographie doit être rédigée selon les normes de l'Index Medicus et se limiter aux plus importantes. Par exemple : Lévesque, H. P., Sylvestre, J., Dusseault, R. G. et coll. : La tomographie axiale assistée d'ordinateurs dans l'évaluation des glandes surrénales. Union Méd. Canada, 1978 ; 107 : 1063-1069. Un maximum de 30 références sera publié de façon habituelle.

### Frais de publication :

L'Union Médicale du Canada assume les frais de deux (2) illustrations (clichés ou tableaux) pour chaque article ; tout supplément est aux frais de l'auteur. Les tirés à part sont aux frais de l'auteur et doivent être commandés sur le papillon qui accompagne les épreuves.

### Comité de lecture :

L'acceptation ou le refus des manuscrits relèvent du Conseil de rédaction et de son Comité de lecture. Aucun changement ne sera fait sans le consentement de l'auteur.

### Responsabilités :

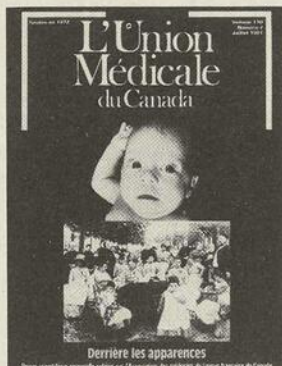
Tout article publié dans L'Union Médicale du Canada demeure la responsabilité de ses auteurs et ne doit pas être considéré comme engageant la politique générale de L'Union Médicale du Canada.

### L'Abonnement :

Est de cinquante dollars par année (U.S.A. 60 \$; autres, 65 \$). Les membres actifs en règle de l'Association des médecins de langue française du Canada sont considérés comme abonnés. Tarif étudiant : 15 \$.

**Our front cover :**
**Unperceptible**

To be born with a normal appearance and to become irreversibly marginal : such used to be the destiny of many hypothyroid new-borns ...



Photographic illustration Bob Fisher®

**Special Feature**
**Congenital Hypothyroidism :**

A Reappraisal ..... 588

Jean H. Dussault

**Effect of Estrogens on Dopaminergic**

Transmission ..... 627

 Thérèse Di Paolo, Patrick Poyet  
 and Fernand Labrie

**Neonatal Thyroid Deficiency  
 and the Central Nervous System ..... 597**

 A. Dupont, J.H. Dussault, T. Di Paolo,  
 P. Coulombe, B. Gagné, Y. Mérand,  
 P. Savard and N. Barden

**Control of the Parallel Liberation  
 of ACTH,  $\beta$ -Endorphin +  $\beta$ -LPH and of their  
 Fragments in Cultured Adenohypophyseal Rat Cells 635**

 Vincent Raymond, Jérôme Lépine,  
 Jean-Claude Lissitzky, Jean Coté  
 and Fernand Labrie

**Continuing Medical Education**
**Understanding Allergy ..... 601**

 Jacques Hébert, Roger Beaudoin  
 and Lewis Perelmutter

**A Study of Hypothalamo-Gonadal Axis in  
 Varicocele Associated Infertility ..... 641**

 Guy C. Olivier, Roland-R. Tremblay  
 and Jean Mailhot

**Failure of Femoral Component in  
 Total Surface Replacement Hip  
 Arthroplasty : Preliminary Report ..... 605**

 André Guimont and  
 Georges-H. Laflamme

**Communications and Correspondence**
**Intoxication by Tartar Emetic ..... 654**

 Jean-Louis Benedetti, Albert J. Nantel,  
 Guy Sanfaçon and Lyse Lefebvre

**Forty-Four Cases of Hemophilus Influenza  
 Meningitis at the Centre Hospitalier  
 de l'Université Laval (1975-1979) ..... 611**

 Pierre Déry, Daniel Faucher, Hugues  
 Couët and Michel G. Bergeron

**Nuclear T<sup>3</sup> Binding Capacity in Rat  
 Cerebrum and Cerebellum during Development ..... 658**

 P. Coulombe, J. Ruel  
 and J.H. Dussault

**Retinal Vein Thrombosis :  
 The Role of Photocoagulation ..... 617**

 Yvon tardif, Guy Gélinas,  
 Mario Malenfant and Alain Rousseau

**Lack of Increase of HbA1 in Mild  
 Experimental Diabetes Mellitus ..... 663**

 Gilles Tancrede, Suzanne Rousseau-Migneron,  
 Jean-Marc Duplain and André Nadeau

**Original Articles**
**"Succinylacetone Effect" after Oral  
 Loads of Homogentisic Acid ..... 621**

 Claude Laberge, André Lescault,  
 André Grenier and Richard Gagné

**Host Cytotoxic Reaction in Rat  
 Bearing the Multicellular Spheroids  
 of the 13762 Adenocarcinoma ..... 669**

 Guy Pelletier, Lynn Osmond  
 and Gisèle Laflamme

**Editorial**
**Academic Life ..... 675**

André Arsenault

# Hypothyroïdie congénitale : un syndrome à redéfinir

Jean H. Dussault<sup>(1)</sup>

## Résumé

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie où un dépistage précoce est d'un grand bénéfice, puisqu'elle est curative et que nous avons un traitement efficace. Depuis 1974, un programme de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale est offert à toute la population du Québec. L'incidence de la maladie est maintenant évaluée à 1/4000. De plus, le quotient intellectuel des enfants hypothyroïdiens dépistés et traités est comparable à celui d'enfants témoins. Enfin, une étude économique fait état d'un rapport coût/bénéfice de 10 pour 1 en faveur du programme de dépistage.

On connaît depuis des siècles ces nains imbéciles avec une tête énorme, des lèvres épaisses et proéminentes et une peau plissée et pâle. En 1893, Osler décrivait 11 de ces cas qu'il appela crétins et suggérait déjà qu'une déficience en hormone thyroïdienne était la raison première de ce syndrome. A cette même époque, des extraits de tissu thyroïdien furent mis à l'essai avec succès pour le traitement de l'hypothyroïdie. Le terme hypothyroïdie congénitale fut donc appliqué lorsque ce syndrome était présent avant ou à la naissance. Ainsi donc on définissait un nouveau syndrome clinique et son traitement. Mais le diagnostic demeurait toujours un problème, puisqu'à la naissance, il n'y a pas ou très peu de signes cliniques pouvant suggérer l'hypothyroïdie : les anomalies fonctionnelles se développent graduellement durant l'enfance ainsi que le retard de croissance et du développement psychomoteur qui survient même un peu plus tard.

Dans une étude conduite par Jacobsen et coll. sur l'hypothyroïdie congénitale, s'étendant de 1970 à 1975, l'âge du diagnostic s'étalait entre 1 et 3 ans. Chez les malades diagnostiqués cliniquement dans la première année de vie, 10% l'étaient pendant le premier mois, 35% durant les trois premiers mois et finalement 70% dans la première année de vie. Si nous essayons de relier ces données avec celles de Klein et Raiti qui ont démontré que 85% des enfants souffrant d'hypothyroïdie congénitale traités après 3 mois d'âge avaient un quotient intellectuel anormal, on peut assumer que dans 2/3 des cas d'hypothyroïdie congénitale, il y avait un retard mental appréciable. L'hypothyroïdie congénitale correspondait donc à une maladie où un dépistage précoce pouvait être d'un très grand bénéfice :

elle était curative et nous avons un traitement.

En 1971, nous avons commencé à nous intéresser à ce problème en adoptant la méthode de Chopra et coll. pour la mesure de la T4 à partir des échantillons de sang séché reçus sur papier filtre par le Réseau Provincial de Médecine Génétique. En quelques mois, la méthode devint opérationnelle puisque nous obtenions une excellente corrélation entre les concentrations de la T4 de l'éluat et les concentrations sériques du même individu. Cette méthode s'est révélée plus tard être extrêmement importante dans le diagnostic de l'hypothyroïdie congénitale<sup>1</sup>.

Malgré le fait qu'à ce moment nous ayons eu de la difficulté à voir notre idée acceptée par la communauté scientifique, le Gouvernement du Québec ainsi que l'American Thyroid Association nous ont rapidement accordé leur confiance ; le premier nous donna des fonds afin de poursuivre une étude pilote qui s'étendit de 1972 à 1974 et le deuxième mit sur pied un comité afin d'évaluer la possibilité de se faire et l'impact d'un tel programme de dépistage. En avril 1974, ce service était finalement offert à toute la population du Québec avec ses 6 millions d'habitants et ses 400,000 milles carrés de superficie. Malgré ces problèmes logistiques, la participation au programme est près de 99%.

Afin de réduire le nombre de rappels, soit constitués d'enfants avec une T4 abaissée, nous avons développé une méthode radioimmunologique pour mesurer la TSH dans les mêmes éluats de sang séché, en utilisant un anticorps qui nous avait été fourni par le docteur A. Parlow<sup>2</sup>. Cette approche a l'avantage de confirmer immédiatement le diagnostic d'hypothy-

1) M.D., M.Sc., F.R.C.P. (C), récipiendaire du prix "Van Meter Armour Award" décerné par l'American Thyroid Association.

### Tirés à part :

Jean H. Dussault, M.D., M.Sc., F.R.C.P.(C)  
Laboratoires de Recherches en endocrinologie et métabolisme,  
Le Centre Hospitalier de l'Université Laval,  
2705 Boul. Laurier,  
Ste-Foy, Qué. G1V 4G2

roïdie primaire et d'éliminer presque tous les résultats faux positifs.

Finalement, pour les cas où la T4 était extrêmement abaissée en présence d'une TSH normale, nous avons aussi mis au point une méthode pour évaluer la capacité de liaison de la TBG des mêmes éluats, ce qui nous a permis d'éliminer les enfants avec une absence congénitale de la TBG versus ceux possiblement à risque avec une T4 très abaissée<sup>3</sup>. La mise au point de ces épreuves de fonction thyroïdienne nous amena finalement à une approche systématique du dépistage de l'hypothyroïdie congénitale<sup>4</sup>.

A date, 600,000 enfants ont été évalués et nous avons détecté 139 enfants avec des tests de fonction thyroïdienne anormaux à la naissance (Tableau I). Cent dix-huit furent classifiés comme hypothyroïdiens primaires, 5 comme hypothyroïdiens tertiaires et 16 comme hypothyroïdiens transitoires dont 7 étaient dus à une médication antithyroïdienne que prenait la mère. D'autre part, nous avons manqué 6 enfants, ce qui nous donne une incidence pour l'hypothyroïdie congénitale de 1/4400 naissances, comparée à 1/14,000 naissances pour

roïdien anormal ou du tissu thyroïdien ectopique.

A partir des données obtenues chez ces enfants, nous avons pu diviser le spectre biochimique et clinique de l'hypothyroïdie en deux groupes : 1) les enfants avec un goitre ou une glande normale à la scintigraphie à l'âge de 3 ans et 2) les enfants sans goitre (Tableau II et III).

Chez ces derniers, nous retrouvons la forme classique de l'hypothyroïdie congénitale avec une T4 abaissée et une TSH élevée secondaire à une aplasie de la

diens secondaires ou tertiaires, mais lorsque le diagnostic fut confirmé un peu plus tard, ils se révélèrent être de la forme classique d'hypothyroïdie primaire puisqu'à ce moment, nous notions de nouveau une T4 abaissée mais cette fois, la TSH était élevée. A noter qu'ils auraient été manqués par un dépistage de la TSH. Nous ne comprenons pas encore ce syndrome mais il pourrait être sûrement relié à une anomalie du mécanisme de régulation de la TSH.

Dans le groupe d'enfants avec goitre, nous retrouvons les cas de dyshor-

**Tableau II**

**Spectres cliniques et biochimiques de l'hypothyroïdie congénitale (sans goitre)**

**Naissance 1 à 3 ans**

| T4 | TSH | Goitre | T4 | TSH | Goitre |
|----|-----|--------|----|-----|--------|
| ↓  | ↑   | ○      | ↓  | ↑   | ○      |
| ↓  | ↓   | ○      | ↓  | ↑   | ○      |
| ↑  | ↑   | ○      | N  | N   | N      |
| ↓  | ↓   | ○      | ↓  | ↓   | N      |

**Tableau I**

| No. d'enfants (04-74 à 10-80) | Enfants anormaux détectés Hypothyroïdie |           |             | Hypo-TBG | Manques                                      |
|-------------------------------|---|-----------|-------------|----------|--|
|                               | Primaire                                | Tertiaire | Transitoire |          |  |
| 600,000                       |   |           |             |          |  |
| Hypothyroïdie                 | 118                                     | 5         | 16          | 79       | 6  |
| 1/4,400                       |   |           | PTU : 7     |          | Échantillons :<br>2<br>Classification :<br>2 |
| Hypo-TBG                      |   |           |             |          | T4 : 2                                       |
| 1/7400                        |   |           |             |          |  |

la phénylcétonurie pour laquelle il y a une détection ou un programme de dépistage universel. Il y avait différentes raisons pour avoir manqué ces enfants : dans 2 cas, nous n'avons reçu aucun prélèvement ; 2 autres cas avaient été détectés au début du programme, mais avant la venue d'un système de surveillance automatique par ordinateur et ils furent mal classés. Finalement, nous en avons manqué 2 en raison de notre approche, à savoir le dosage de la T4, puisqu'ils avaient des T4 normales à la naissance et une TSH légèrement élevée. D'autre part, comme ces deux enfants avaient des goitres importants, ils furent diagnostiqués en deçà de 2 semaines de vie et nous ont été référés.

En raison de problèmes inhérents à notre géographie, soit la possibilité d'obtenir extrêmement rapidement de l'Iode<sup>123</sup>, les scintigraphies chez ces enfants dépistés sont complétées seulement lorsqu'ils ont atteint l'âge de 3 ans après un arrêt de la thérapie pour 3 semaines. Donc dans 47 cas seulement, avons-nous eu une investigation complète. 40% semblent avoir du tissu thy-

**Tableau III**

**Spectres cliniques et biochimiques de l'hypothyroïdie congénitale (avec goitre)**

| Naissance |     |        | 1 à 3 ans |     |        |
|-----------|-----|--------|-----------|-----|--------|
| T4        | TSH | Goitre | T4        | TSH | Goitre |
| ↓         | ↑   | +      | ↓         | ↑   | ○      |
| ↓         | ↑   | ○      | ↓         | ↑   | ○ ou + |
| N         | N   | ○      | ↓         | ↑   | +      |
| N         | N   | ○      | N         | N   | +      |

glande, la forme transitoire de l'hypothyroïdie, qui habituellement ne dure que quelques semaines avec un retour complet à la normale et finalement, la forme classique d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. La forme la plus intéressante que nous ayons découverte, se rencontre chez ces enfants ayant à la fois une T4 et une TSH abaissée au moment du dépistage. Ces enfants auraient pu être classés comme hypothyroï-

monogénèse classique secondaire à un défaut d'organification avec un test au perchlorate positif et une suppression de leur goitre après traitement. Une deuxième classe de malades semble regrouper des cas typiques d'agénésie thyroïdienne mais qui,

► page 592

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

**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 plaquettaires
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 gorge 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 avec l'empreinte de la tour d'Ingelheim. Comprimé à 50 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur corail avec l'empreinte de la tour d'Ingelheim. Comprimé à 75 mg: un comprimé rond, dragéifié, de couleur rouge sur lequel est imprimée la tour d'Ingelheim.

Emballages: les deux concentrations 25 mg et 50 mg sont présentées en flacons de 100 et 500 comprimés.

Les comprimés à 75 mg sont présentés en flacons de 100 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 IRIBARRÉN, 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-PÉREZ, 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 a thrombogenic 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.

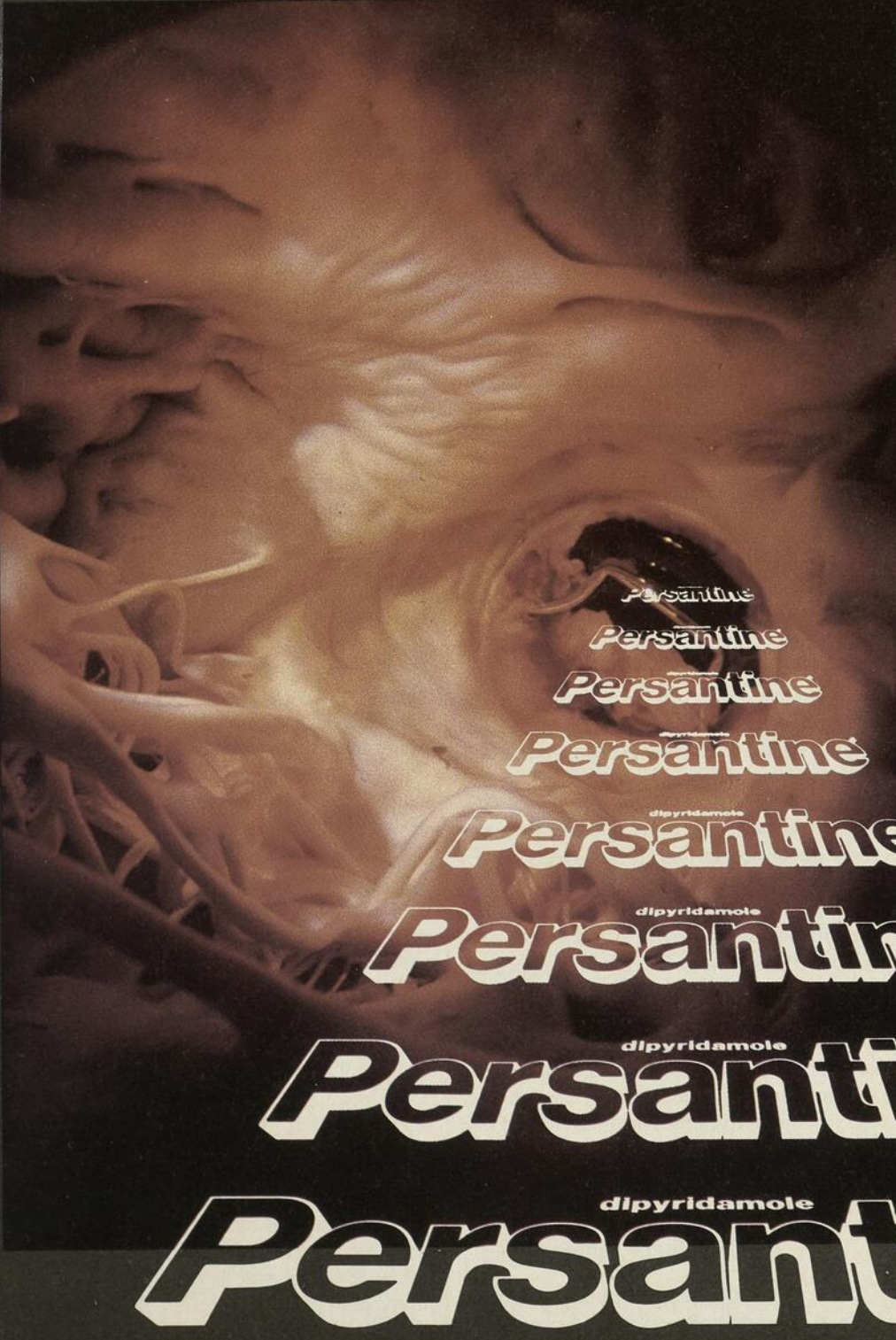


**Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée**  
977 Century Drive  
Burlington, Ontario

PAAB  
CCPP

# Maintenant disponible, Persantine à 75 mg par comprimé

**Maladie thromboembolique pour la prévention des complications thromboemboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques**



Persantine  
Persantine  
Persantine  
Persantine  
Persantine  
Persantine  
Persantine  
Persantine

- Inhibe l'adhésion et l'agrégation plaquettaires
- Normalise la survie plaquettaire abrégée par un processus pathologique
- Réduit l'incidence des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

plus tard, se révèlent avoir une glande normale à la scintigraphie, sans aucune récupération fonctionnelle. Finalement, nous avons vu des enfants qui sont devenus hypothyroïdiens pendant les 2 premières années de vie avec ou sans goitre, et avec ou sans anticorps antithyroïdiens. Ces enfants avaient des valeurs normales en T4 et TSH à la naissance. Il est probable que cette dernière forme avec goitre, mais fonction thyroïdienne normale, puisse simplement représenter une forme de la même maladie. Donc le dépistage ne devrait pas empêcher les médecins de penser que l'hypothyroïdie peut survenir à un très bas âge.

A partir de toute cette population d'enfants hypothyroïdiens, nous avons élaboré plusieurs protocoles.

### Signes cliniques (Tableau IV)

Nous avons d'abord analysé les signes cliniques retrouvés dans notre population d'enfants hypothyroïdiens et les avons comparés à une population normale du même âge et du même sexe. Nous avons pu ainsi déterminer un index clinique où les signes importants ont été pesés versus ceux retrouvés chez notre population normale. En présence d'un index supérieur à 4, le diagnostic d'hypothyroïdie devrait d'emblée être suspecté. D'autre part, seulement 3 signes objectifs semblent être d'importance réelle, soit la peau marbrée, l'hernie ombilicale et une fontanelle postérieure ouverte.

### Traitement<sup>6</sup>

Un deuxième aspect qui a attiré notre attention était d'optimiser les doses de remplacement de L-thyroxine. Au début, nous avons fait l'erreur d'ajuster notre dose de remplacement sur la suppression de la TSH, ce qui causa dans certains cas une hyperthyroïdie factice. Ceci s'explique par le fait que chez certains enfants, la suppression de la TSH survient plus ou moins rapidement et peut demeurer anormale pendant 1 an ou même 1½ an. Donc par la suite, nous avons ajusté notre dose de T4 selon la concentration de T4 sérique et selon l'évolution clinique. En suivant de façon séquentielle plusieurs patients, les dosages suivants furent adoptés : (Tableau V)

### Anticorps antithyroïdiens

A un certain moment, nous avons été frappés par le fait que de 9 à 15% des enfants rappelés pour des T4 abaissées avaient des anticorps antithyroïdiens dans la circulation périphérique. Alertés par une publication de Amino et coll. sur une forme d'hypothyroïdie transitoire causée par la présence d'anticorps antithyroïdiens chez l'adulte, nous avons donc examiné l'influence que pouvaient avoir les anticorps antithyroïdiens sur la fonction thyroïdienne du nouveau-né. Une méthode pour mesurer ces anticorps fut adaptée pour l'éluat des

Tableau IV

| Signes et symptômes    | Index |
|------------------------|-------|
| Problèmes de nutrition | 1     |
| Peau sèche             | 1     |
| Hypotonie              | 1.2   |
| Fontanelle post .5 cm  | 1.3   |
| Constipation           | 1.5   |
| Langue épaisse         | 2.7   |
| Inactivité             | 2.8   |
| Peau marbrée           | 2.8   |
| Faciès typique         | 2.8   |
| Hernie ombilicale      | 2.9   |
|                        | 20    |

Tableau V

| Age         | Dosage (L-thyroxine) |          |
|-------------|----------------------|----------|
|             | µg/Jr.               | µg/Jr/kg |
| 0 - 6 mois  | 25-50                | 8        |
| 6 - 12 mois | 50-75                | 6        |
| 1 - 5 ans   | 75-100               | 5        |
| 6 - 12 ans  | 100-150              | 4        |

sangs séchés et ces derniers furent mesurés dans une population normale, et une population avec une T4 basse et une TSH normale. Concomitamment, les mêmes anticorps furent mesurés dans une population obstétricale normale. Dans les sangs séchés, il n'y avait pas de différence dans l'incidence des anticorps, dans la population normale ou la population avec une T4 abaissée, et ceci n'affectait pas la distribution ou la concentration de la T4. Dans les sérums maternels et le cordon, l'incidence fut la même que celle reportée par Doniach et coll. Seulement 1 enfant avec hypothyroïdie primaire avait des anticorps mais il faut noter que ces anticorps étaient présents chez la mère.

Sur le suivi de 14 papiers filtre positifs pour anticorps, le diagnostic de thyroïdite d'Hashimoto fut fait chez toutes les mères et les anticorps disparurent du sérum des enfants en moins de 6 semaines. De ces données, nous avons donc conclu que les anticorps antithyroïdiens n'influencent pas la fonction thyroïdienne des nouveau-nés, que les anticorps antithyroïdiens sont d'origine maternelle et que l'autoimmunité n'est pas une cause fréquente de l'hypothyroïdie congénitale.

### L'allaitement maternel

Des données récentes de Bode et coll. et une étude rétrospective de Tenose et coll. ont suggéré que l'allaitement maternel retardait ou diminuait les effets biologiques de l'hypothyroïdie chez les enfants porteurs de cette maladie. Nous avons donc étudié notre population spécifiquement pour ces différences entre un groupe d'enfants hypothyroïdiens qui étaient allaités et un groupe qui était nourri à la bouteille :

1° Nous n'avons pu trouver aucune différence dans leur concentration en T4 ou T3.

2° Leur index clinique ou leurs centres d'ossification étaient aussi semblables et il n'y avait aucune différence dans leur développement mental à l'âge de 18 mois. Donc, nos données ne supportent pas la contention que l'allaitement maternel a un effet protectif dans cette maladie congénitale.

### Développement mental

Depuis 1976, une psychologue à plein temps s'est jointe à notre groupe pour étudier prospectivement le développement mental de nos enfants hypothyroïdiens dépistés comparés à un groupe contrôle, en se servant du test de Griffith. A l'âge de 3 ans, il n'y a aucune différence statistique dans le quotient global de ces deux populations, quoique l'on pourrait retrouver une petite différence dans leur raisonnement pratique.

De plus, il n'y avait pas de différence dans la distribution des quotients de ces enfants et aucun n'avait un quotient en bas de 85.

### Étude économique

Finalement, une étude économique du Réseau québécois a été faite par le Département d'Économie de l'Université de Montréal. Du nombre de cas d'hypothyroïdie congénitale devant être dépistés dans les prochaines années, ils ont calculé les coûts actualisés du Réseau en regard des bénéfices de programme de dépistage. L'analyse économique révèle un rapport coût/bénéfice de 10 pour 1 en faveur du programme de dépistage. En conclusion, nous pouvons ajouter que durant la dernière décennie, le dépistage systématique de l'hypothyroïdie congénitale est devenu routine avec un intervalle d'intervention thérapeutique de moins de 1 mois.

D'autre part, nous sommes conscients que nous avons fait de ce que l'on pensait être un tableau clinique classique en médecine, une Boîte à Pandore : Quelles sont les causes des variantes du syndrome d'hypothyroïdie congénitale que nous avons décrites : de l'insensibilité hypophysaire au niveau circulant d'hormones thyroïdiennes, de l'hypothyroïdie transitoire : est-ce un traitement précoce préviendra tous les défauts du développement psychologique et neuro-psychologique, et qu'advient-il des enfants avec une T4 abaissée et une TSH normale ? Ces questions devraient établir de nouvelles directions pour la recherche en thyroïdologie pédiatrique.

### summary

Congenital hypothyroidism is a disease which can be treated efficiently if the diagnosis is made early. Since 1974, a screening program for congenital hypothyroidism is offered to the population of Quebec with a compliance of

98%. The frequency of the disease is now evaluated to 1/4000 births. Furthermore, the mean I.Q. of the hypothyroid infants detected by the screening program and treated with replacement therapy is normal. Finally, economical studies show a cost/benefit ratio of 10/1 in favor of the screening program.

## bibliographie

### \*1. Dussault, J.H., et Laberge C. :

Thyroxine (T4) determination in dried blood by radioimmunoassay : a screening method for neonatal hypothyroidism. *Union Méd. Canada*, 102 : 2062-2064, 1973.

### 2. Dussault, J.H., Parlow, A. Letarte, J. Guyda, H. et Laberge C. :

TSH measurements from blood spots on filter paper : A confirmatory screening test for neonatal hypothyroidism. *J. Pediat.*, 89 : 550-552, 1976.

### 3. Dussault, J.H., Morrissette, J. Letarte, J. Guyda, H. et Laberge C. :

Thyroxine-binding globulin capacity and concentration evaluated from blood spots on filter-paper in a screening program for neonatal hypothyroidism. *Clin. Chem.*, 26 : 463-465, 1980.

### 4. Morrissette, J., et Dussault J.H. :

The cutt of point for TSH measurement : our recalls in a screening program for congenital hypothyroidism using primary T4 screening. *J. Pediat.*, 95 : 404-406, 1979.

### 5. Dussault, J.H., Letarte, et. Guyda H. :

Screening for congenital hypothyroidism : 4 years of experience, in *Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism*, in Bickel, H., Guthrie, R., and Hammersen, G. éd., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p. 167-178, 1980.

### 6. Guyda, H., Dussault, J.H. et Letarte J. :

Therapy of Congenital Hypothyroidism : Evaluation of biochemical parameters. in *Neonatal Thyroid Screening*, by G.N. Burrow, J.H. Dussault eds, Raven Press, New York, N.Y. p. 247-261, 1980.

### 7. Dussault, J.H., Letarte, J. Guyda, H. et Laberge C. :

Lack of influence of thyroid antibodies on thyroid function in the newborn infant and on a mass screening program for congenital hypothyroidism. *J. Pediat.*, 96 : 385-389, 1980.

### 8. Letarte, J., Guyda, H. Dussault, J.H. et Glorieux J. :

Lack of protective effect of breast-feeding in congenital hypothyroidism : report of 12 cases. *Pediatrics*, 65 : 703-705, 1980.

### 9. Dussault, J.H., Letarte, J. Glorieux, J. Morrissette, J. et Laberge C. :

Psychological development of hypothyroid infants at age 12 and 18 months : Experience after neonatal screening. in *Neonatal Thyroid Screening*, by G.N. Burrow, J.H. Dussault, éd., Raven Press, New York, N.Y. p. 271-276, 1980.

### 10. Dagenais, D.L., Courville, L. et Dagenais, M.G. :

Evaluation de la rentabilité sociale du Réseau Génétique Québécois, rapport de recherche no. 80-25, octobre 1980.

# Halcion

## Hypnotique (triazolam)

### Renseignements thérapeutiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Emploi durant la grossesse:** L'innocuité du Halcion n'a pas été établie chez la femme enceinte. Ce composé n'est donc pas recommandé au cours de la grossesse ni durant la période de lactation. Des études ont révélé que l'emploi de benzodiazépines (chlordiazépoxyde et diazépam) et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse, risque de causer des malformations congénitales. Le triazolam étant un dérivé de la benzo-

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

diazépine, son usage est donc rarement justifié chez la femme en âge de concevoir. S'il est prescrit, il importe d'avertir la patiente de voir son médecin, si elle pense être enceinte ou voudrait le devenir, en vue de terminer le traitement.

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

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

Se montrer vigilant face à un dysfonctionnement rénal ou hépatique.

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

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

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

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

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

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

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

Monographie envoyée sur demande.

UN PRODUIT DE  
LA RECHERCHE

Upjohn

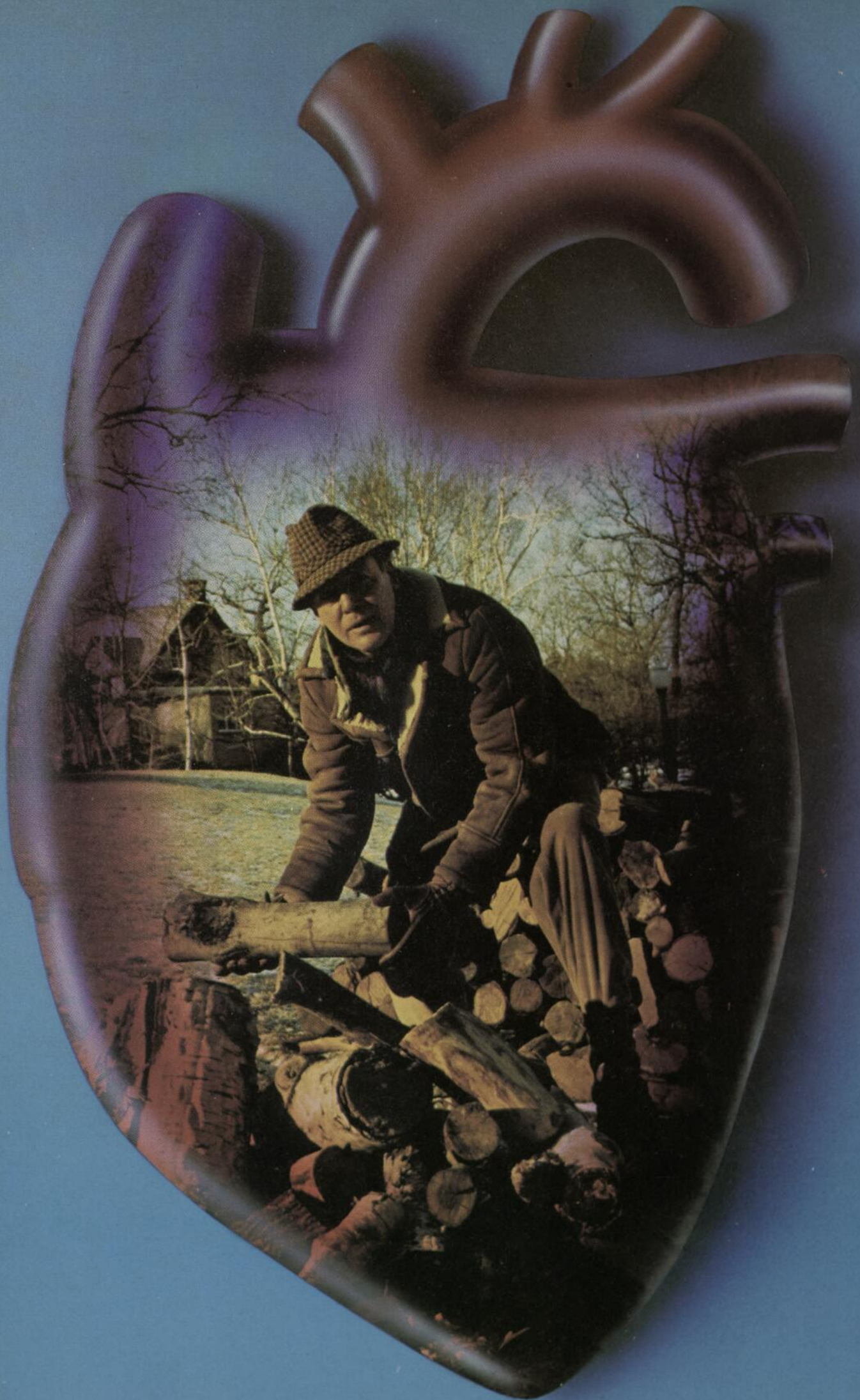
SUR LE  
SNC

7811 MARQUE DÉPOSÉE: HALCION CF 1037.2B

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

PAAB  
CCPP

MEMBRE  
ACIM



Q  
fa

L'âge et  
Ch  
da  
la  
no  
es

ALDO

Le  
ré  
a  
C  
d

ALDO

de s'a

ALD

U  
le  
d

U

Pren

# Quand la pression fatigue le coeur...

## L'âge et l'hémodynamique de l'hypertension

Chez les patients de 45 ans et moins, les changements hémodynamiques dans l'hypertension consistent souvent en une augmentation du débit et de la fréquence cardiaques, la résistance périphérique totale restant à un niveau normal. Par contre, chez les hypertendus plus âgés chez qui le débit cardiaque est normal, on constate une plus grande résistance périphérique globale.<sup>1</sup>

## ALDOMET\* réduit la résistance périphérique

Le méthyl-dopa (ALDOMET\*) abaisse la tension artérielle en réduisant la résistance périphérique.<sup>2</sup> Le débit cardiaque se maintient habituellement sans accélération du rythme; quelquefois le pouls ralentit chez certains malades. Cette façon de traiter l'hypertension fait échec aux dérangements hémodynamiques que l'on soupçonne dans ces cas.

## ALDOMET\* permet habituellement à l'appareil cardio-vasculaire de s'adapter à l'activité du sujet

"Il semblerait, du moins d'après les travaux passés en revue, que le méthyl-dopa n'a pas modifié la réponse du coeur soumis à un effort physique."<sup>3</sup>

"En règle générale, l'hypotension d'effort et les variations tensionnelles diurnes surviennent rarement pendant un traitement au méthyl-dopa."<sup>3</sup>  
(citations traduites)

## ALDOMET\* peut souvent être administré en 2 prises par jour

"...le méthyl-dopa...en deux prises par jour...un régime posologique qui vient s'ajouter à ceux qui existent déjà pour favoriser l'observance thérapeutique. De tels régimes s'imposent pour obtenir de meilleurs résultats dans le traitement de l'hypertension."<sup>4</sup> (citation traduite)

Un moyen logique de traiter  
les hypertendus, surtout ceux  
de 45 ans et plus

 **Aldomet\***



MERCK  
SHARP  
& DOHME CANADA LIMITEE  
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE, DORVAL H9R 4P8

Renseignements thérapeutiques page 596

(MÉTHYLDOPA, norme de MSD)

# aldomet\*

(méthylodopa, norme de MSD)

Le méthylodopa est contre-indiqué dans les cas d'affection hépatique évolutive et d'hypersensibilité. Il est important de savoir que pendant un traitement au méthylodopa, l'épreuve de Coombs peut devenir positive et que de l'anémie hémolytique et des troubles hépatiques peuvent survenir.

**INDICATIONS:** Hypertension artérielle. Peut être employé en association avec un diurétique ou un autre antihypertenseur ou avec les deux à la fois chez les sujets souffrant d'hypertension à des degrés divers ou encore dès le début d'un traitement antihypertensif chez certains sujets qui ne devraient pas prendre de diurétique pour commencer.

**RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES:** ADULTES: La dose habituelle d'adulte est de 250 mg deux ou trois fois par jour pendant les 48 premières heures. On peut ensuite augmenter ou diminuer la dose quotidienne, de préférence à intervalles d'au moins 2 jours jusqu'à l'obtention de l'effet désiré. La posologie maximale est de 3 g par jour.

Des doses plus faibles peuvent s'imposer chez des sujets atteints d'insuffisance rénale ou chez des personnes âgées plus sensibles ou atteintes d'artériosclérose avancée.

Il peut parfois se produire de la tolérance, habituellement au cours du deuxième ou du troisième mois du traitement. L'addition d'un diurétique ou l'augmentation de la posologie du méthylodopa rétablira souvent la maîtrise efficace de la tension artérielle.

**CONTRE-INDICATIONS:** Maladie du foie en évolution telle qu'hépatite aiguë et cirrhose en évolution; troubles hépatiques ou anémie hémolytique rapportés lors d'un traitement antérieur avec le méthylodopa (voir MISE EN GARDE); hypersensibilité au médicament.

**MISE EN GARDE:** Il faut savoir que pendant un traitement au méthylodopa, les résultats de l'épreuve de Coombs peuvent devenir positifs et que de l'anémie hémolytique et des troubles hépatiques peuvent survenir. Ces rares cas d'anémie hémolytique et de troubles hépatiques peuvent donner lieu à des complications qui peuvent devenir mortelles à moins qu'ils ne soient reconnus et traités à temps. Veuillez lire attentivement la présente rubrique afin de vous renseigner davantage sur ces réactions.

Lors d'un traitement prolongé au méthylodopa, la fréquence de résultats positifs de l'épreuve directe de Coombs se situe en moyenne entre 10 et 20 p.c. De tels résultats se manifestent d'ordinaire dans les 6 à 12 mois après le début du traitement au méthylodopa. La fréquence est la plus faible chez les malades auxquels on administre 1 g de méthylodopa ou moins par jour. Ce phénomène peut à l'occasion être associé à de l'anémie hémolytique pouvant provoquer des complications possiblement mortelles. On ne peut pas prévoir quels patients présentant une épreuve directe de Coombs positive développeront une anémie hémolytique. La présence passagère ou éventuelle d'une épreuve directe de Coombs positive ne constitue pas en soi une contre-indication à l'usage du méthylodopa. Si cette épreuve devient positive pendant le traitement au méthylodopa, le médecin doit déterminer s'il y a présence concomitante d'anémie hémolytique et si de tels résultats peuvent soulever un problème. Par exemple, quand l'épreuve directe de Coombs est positive, il arrive moins souvent que l'épreuve indirecte de Coombs le soit aussi, ce qui peut être le signe d'une incompatibilité à l'épreuve croisée de compatibilité sanguine.

Il est souhaitable au début d'un traitement au méthylodopa de procéder à une numération globulaire (hématocrite, hémoglobine, numération érythrocytaire) à des fins de référence ou pour déterminer s'il y a anémie. Il faut procéder à ces examens à intervalles réguliers pendant la durée du traitement afin de dépister la présence d'anémie hémolytique. Il peut même être avantageux d'effectuer une épreuve directe de Coombs avant le traitement, puis de 6 à 12 mois plus tard. La présence de l'anémie hémolytique et d'une épreuve de Coombs positive peut, pendant un traitement au méthylodopa, être attribuable à l'administration de ce médicament, le retrait du méthylodopa s'impose donc dans ce cas.

L'anémie connaît habituellement une prompt rémission. Si non, il sera bon d'administrer des corticostéroïdes ou d'envisager d'autres causes possibles d'anémie. Ne jamais reprendre l'administration du méthylodopa après avoir constaté des manifestations d'anémie hémolytique. Habituellement lorsque le méthylodopa provoque une épreuve de Coombs positive, seule ou accompagnée d'anémie hémolytique, les globules rouges sont revêtus d'immunoglobulines G (gamma) seulement. Il se peut que l'épreuve de Coombs ne redevienne normale que des semaines, voire des mois, après le retrait du médicament.

S'il arrive qu'une transfusion sanguine soit nécessaire chez un patient soumis au méthylodopa, il faudra procéder aux épreuves directe et indirecte de Coombs. En l'absence d'anémie hémolytique, seule l'épreuve directe de Coombs sera habituellement positive. Le cas échéant, cette épreuve ne créera pas d'incompatibilité à l'épreuve croisée de compatibilité sanguine ni ne nuira à la détermination du groupe sanguin. Si l'épreuve indirecte de Coombs est aussi positive, il sera difficile d'interpréter les résultats de l'épreuve croisée de compatibilité majeure et c'est alors que les conseils d'un hématologue ou d'un spécialiste en problèmes de transfusion deviendront nécessaires.

On a parfois observé de la fièvre au cours des trois premières semaines de traitement avec le méthylodopa, fièvre qui était accompagnée, dans certains cas, d'éosinophilie ou d'anomalies dans une ou plusieurs épreuves d'explorations fonctionnelles du foie. Il peut également se produire de l'ictère avec ou sans fièvre, ce qui survient habituellement dans les deux ou trois mois qui suivent le début du traitement. Dans certains cas, ces constatations sont semblables à celles que l'on observe en présence de cholestase. On a rarement rapporté des cas de nécrose hépatique mortelle après l'usage du méthylodopa, phénomène compatible avec une hypersensibilité au médicament. Il faut procéder périodiquement à une exploration fonctionnelle du foie au cours des 6 à 12 premières semaines de traitement ou chaque fois que se déclare une fièvre inexplicable. En présence de fièvre, d'ictère, d'anomalies dans les épreuves fonctionnelles du foie, interrompre le traitement au méthylodopa. Si ces manifestations sont attribuables au méthylodopa, elles disparaissent habituellement après le retrait du médicament et on ne doit pas reprendre le traitement au méthylodopa dans ces cas. User de prudence chez les sujets qui ont des antécédents d'affection ou d'insuffisance hépatique.

On a remarqué en de rares occasions une leucopénie réversible portant surtout sur les granulocytes. On a rapporté quelques rares cas de granulopénie. La numération des granulocytes et des leucocytes est promptement revenue à la normale après l'arrêt du traitement. En de rares occasions, des cas de thrombopénie réversible se sont présentés. Il peut y avoir potentialisation de l'action antihypertensive lorsque le méthylodopa est administré avec d'autres antihypertenseurs. Une surveillance étroite du malade s'impose afin de déceler tout effet secondaire ou toute manifestation inusitée d'idiosyncrasie au médicament.

**Grossesse:** L'administration de tout médicament à une femme enceinte ou susceptible de le devenir exige que l'on soupèse les avantages en regard des risques éventuels. On ne peut exclure la possibilité d'atteintes fœtales.

**PRÉCAUTIONS:** Le méthylodopa doit être administré avec circonspection aux sujets qui ont des antécédents d'affection ou d'insuffisance hépatique (voir MISE EN GARDE). Le méthylodopa peut modifier les déterminations d'acide urique par la méthode au phosphotungstate, de la créatinine par la méthode au picrate alcalin et des SGOT par la méthode de la colorimétrie.

Comme le méthylodopa produit une fluorescence dans l'urine aux mêmes longueurs d'ondes que les catécholamines, on peut croire, à tort, à la présence de concentrations élevées de ces substances dans l'urine et poser, de ce fait, un diagnostic erroné de phéochromocytome. Il faut donc tenir compte d'une telle possibilité afin de ne pas soumettre inutilement ces cas à une intervention chirurgicale. Le méthylodopa n'est pas recommandé pour le traitement de patients souffrant de phéochromocytome. Il peut arriver quelquefois que l'urine exposée à l'air devienne foncée.

Interrompre l'administration de méthylodopa en présence de mouvements choréo-athétosiques involontaires chez des sujets souffrant d'une affection cérébrovasculaire bilatérale grave.

Il peut arriver que les malades souffrant d'insuffisance rénale répondent à des doses de médicament plus faibles. La syncope observée chez les malades âgés peut être attribuée à une sensibilité accrue et à la maladie artério-sclérotique avancée. On peut l'éviter en diminuant la posologie.

Il peut être parfois nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques chez les malades traités au moyen de méthylodopa. Si au cours de l'anesthésie de l'hypotension se manifeste, on peut habituellement la maîtriser à l'aide de vasopresseurs.

La dialyse élimine le méthylodopa et peut, de ce fait, provoquer un retour de l'hypertension.

**RÉACTIONS DÉFAVORABLES:** *Système nerveux central:* La sédation, la céphalée, l'asthénie ou la faiblesse sont habituellement des symptômes précoces et temporaires. Étourdissements, vertige, symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire, paresthésie, parkinsonisme, paralysie de Bell, baisse de l'acuité mentale, mouvements choréo-athétosiques involontaires. Troubles psychiques comprenant cauchemars et psychoses légères réversibles ou dépression. Encéphalopathie toxique. *Système cardio-vasculaire:* Bradycardie, aggravation de l'angine de poitrine, hypotension orthostatique (dans ce cas, réduire la dose quotidienne), oedème (et gain de poids) habituellement soulagé par l'administration d'un diurétique, interrompre la prise du méthylodopa si l'oedème augmente ou si des signes d'insuffisance cardiaque apparaissent. *Appareil gastro-intestinal:* Nausées, vomissements, distension, constipation, flatulence, diarrhée, légère sécheresse de la bouche, sensibilité de la langue, glossophytie, pancréatite, sialadénite. *Troubles hépatiques:* Anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique, ictère, troubles hépatiques. *Troubles hémato-logiques:* Épreuve de Coombs positive, anémie hémolytique, leucopénie, granulopénie, thrombopénie. *Troubles allergiques:* Fièvre associée à l'absorption du médicament, myocardite. *Divers:* Enchifrènement, augmentation du taux d'urée sanguine, gonflement des seins, gynécomastie, galactorrhée, impuissance, diminution de la libido, éruptions cutanées comprenant eczéma et éruptions lichéniformes, arthralgie légère, myalgie.

#### RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR DEMANDE.

**PRÉSENTATION:** Les comprimés ALDOMET\* sont laqués, jaunes, biconvexes et sont présentés comme suit:  
**Ca 8737** — Le comprimé porte l'inscription MSD 135 sur une face; il renferme 125 mg de méthylodopa et il est présenté en flacons de 100 et de 1 000.  
**Ca 3290** — Le comprimé porte l'inscription MSD 401 sur une face; il renferme 250 mg de méthylodopa et il est présenté en flacons de 100 et de 1 000.  
**Ca 8733** — Le comprimé porte l'inscription MSD 516 sur une face; il renferme 500 mg de méthylodopa et il est présenté en flacons de 100 et de 250.  
**Ca 3293** — L'injection d'ester d'ALDOMET\* HCl, solution limpide et incolore, renferme 250 mg de chlorhydrate de méthylodopa injectable aux 5 mL. Présenté en ampoules de 5 mL.

1. "L'âge et l'hémodynamique: Une nouvelle façon de concevoir le traitement antihypertensif," interview accordée par le docteur Frantz H. Messerli, directeur de la Hypertensive Diseases Ochsner Medical Foundation, Nouvelle-Orléans, Louisiane. (Tiré à part traduit)
2. ONESTI, G.L., "When hypertension is complicated", *Drug Therapy*, 5, juin 1975, pp. 66-78.
3. TARAZI, R.C., "Hemodynamic Effects of ALDOMET\*<sup>®</sup>, ALDOMET\* (méthylodopa, MSD) in the Management of Hypertension, M.H. Maxwell, (éd.) Merck & Co. Inc., West Point, Pa., 1978, pp. 73-79.
4. HOLLIFIELD, J.W. "Aldomet\* (Méthylodopa, MSD) and the Compliance Problem in Essential Hypertension", *ALDOMET\* (méthylodopa, MSD) in the Management of Hypertension*, M.H. Maxwell, (éd.) Merck & Co. Inc., West Point, Pa., 1978, pp. 129-140.

ADM-1-CA-778-F

CCPP



**MERCK  
SHARP  
& DOHME**

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

# Relation entre l'hypothyroïdie néonatale et le système nerveux central

A. Dupont, J.H. Dussault, T. Di Paolo, P. Coulombe, B. Gagné, Y. Mérand, P. Savard et N. Barden<sup>(1)</sup>

## Résumé :

Nous avons étudié l'effet de la thyroïdectomie néonatale avec ou sans thérapie supplétive à la thyroxine sur les contenus en dopamine, norépinéphrine, TRH et substance P de diverses structures du cerveau de rat en voie de développement. La thyroïdectomie radioactive faite de 12 à 24 heures après la naissance par une injection de 125  $\mu$ Ci d'I<sup>131</sup>, ralentit la croissance des animaux, lorsque comparés à ceux d'une même portée qui ne reçurent rien ou ceux qui après thyroïdectomie eurent une thérapie supplétive à la thyroxine. Contrairement à la norépinéphrine et à la dopamine dont les contenus ne sont que peu altérés par la thyroïdectomie néonatale, les concentrations en substance P sont augmentées dans 19 des 32 noyaux disséqués, effet aboli par la thérapie supplétive à la thyroxine. Les altérations dues à l'hypothyroïdie sont observées dans des structures impliquées dans les trajets substance P érgiques tels que les faisceaux habénulo-interpédunculaires et nigrostriés.

**I**l est bien connu depuis déjà plusieurs années que la thyroïdectomie néonatale altère de façon irréversible le développement normal du cerveau et conduit au crétinisme<sup>1,2</sup>. Le déficit en hormones thyroïdiennes produit un retard de la différenciation cellulaire et de la formation des synapses ; par contre, un état d'hyperthyroïdisme accélère ces processus neuronaux<sup>3-5</sup>. Les changements du taux d'incorporation de la thymidine tritiée dans l'ADN observés lors d'états d'hypo et d'hyperthyroïdisme témoignent bien de ces altérations biochimiques du développement des neurones cérébraux<sup>6</sup>. Récemment, Walker et coll.<sup>7,8</sup> ont montré que la thyroxine pouvait augmenter chez la souris les concentrations d'une substance promotrice de la croissance des neurones cérébraux (nerve growth factor). Outre son action essentielle sur la maturation et le maintien des neurones adrénergiques périphériques<sup>9</sup>, cette substance peut influencer les cellules dopaminergique et substance P érgique du système nerveux central<sup>10-12</sup>.

La présente étude avait pour objectifs la vérification et l'extension des observations relatives à l'effet de la thyroïdectomie néonatale sur les contenus en catécholamines, substance P et TRH (hormone stimulatrice de la sécrétion de thyrotropine) de différents noyaux du cerveau de rat. L'intérêt de cette étude est rehaussé par certaines observations relatives à l'existence d'une relation entre les systèmes dopami-

nergique, opioergique et substance P érgique du cerveau<sup>13-15</sup>.

## Matériel et méthodes

Les cerveaux furent rapidement prélevés et congelés après décapitation qui fut faite à l'âge de 45 jours. Des coupes sériées et transversales au grand axe du cerveau d'une épaisseur de 300  $\mu$  furent tranchées selon les données stéréotaxiques de König and Klippel<sup>16</sup> à -10°C, tel que décrit par Palkovits<sup>17</sup>. Les tissus furent prélevés à partir des tranches de cerveau au moyen d'un poinçon métallique (diamètre interne 0.5 ou 1 mm) et homogénéisés dans l'acide acétique 2M afin d'y extraire les peptides. Les catécholamines furent extraites dans une solution d'acide perchlorique 0.1 N. Le contenu en protéine fut déterminé sur un échantillon de l'homogénat (lorsque l'acide perchlorique fut utilisé pour l'extraction) ou sur le culot de centrifugation (dans les cas d'extraction à l'acide acétique)<sup>18</sup>. La substance P fut déterminée d'après la technique de radioimmunoéталonnage décrite par Dupont et coll.<sup>19</sup>. La thyroxine plasmatique et la TRH furent mesurées selon les méthodes décrites respectivement par Chopra et coll.<sup>20</sup> et par Bassiri et Utiger<sup>21</sup>. Quant aux catécholamines, elles furent mesurées au moyen d'une méthode radioenzymatique décrite par Da Prada et Reis<sup>22</sup> et Saavedra et coll.<sup>23</sup>. L'hormone de croissance fut déterminée par radioimmunoéталonnage à l'aide d'une pré-

1) Département d'endocrinologie moléculaire et Laboratoire de biologie du développement, CHUL, Québec G1V 4G2, Canada.

paration hormonale de rat (GH-1-2, GH-PP-11 et anti-GH-S-2 produit chez le lapin) gracieusement distribuées par le Dr A.F. Parlow (NIAMDD Rat Pituitary Hormone Program) tel que décrit<sup>24</sup>.

## Résultats

Connaissant le rôle fondamental que jouent les hormones thyroïdiennes dans le développement et la croissance des mammifères et de l'humain<sup>25</sup>, le poids, la longueur et le contenu hypophysaire en hormone de croissance, de même que le niveau plasmatique de la thyroxine furent utilisés comme paramètres pour déterminer l'état d'hypo ou d'euthyroïdie de nos animaux. La Figure 1 nous fait bien voir qu'une seule injection d'iode<sup>131</sup> donnée à la naissance suffit à produire un retard de croissance en comparaison avec les animaux du groupe contrôle. Une thérapie supplétive à la thyroxine corrigea cette anomalie de croissance. Les contenus hypophysaires en hormone de croissance corroborent bien cet effet tant sur la longueur que sur le poids de l'animal.

La TRH est distribuée dans plusieurs régions du cerveau, bien que l'éminence médiane soit de loin la structure nerveuse la plus riche (Fig. 2). La thyroïdectomie néonatale diminue le contenu en TRH de l'éminence médiane, effet renversé par le traitement à la thyroxine. À l'inverse, la concentration en TRH est augmentée dans le n. préoptique médian (POM) et le n. accumbens septi (a) à la suite du déficit néonatal en hormones thyroïdiennes.

Quant aux catécholamines, l'hypothyroïdie néonatale augmente et diminue les contenus en norépinéphrine dans l'area ventralis tegmenti (AVT) et le n. dorsalis raphes (dr), respectivement. Concernant la dopamine, le déficit en hormones thyroïdiennes se traduit uniquement par une augmentation au niveau du n. interstitialis striae terminalis (st), n. supraoptique (sc), n. périventriculaire (pvs) et n. preamillaris ventralis (pv).

On voit dans la fig. 3, que la substance P se concentre principalement dans la partie réticulée de la substance noire, on la retrouve aussi en quantités moindres dans plusieurs autres structures du cerveau (Fig. 3). D'importantes altérations des contenus en substance P sont produites par l'hypothyroïdie néonatale, changements corrigés par la thérapie supplétive à la thyroxine. Les animaux hypothyroïdiens présentent une augmentation de contenu en substance P qui pour certaines structures atteint presque 2½ fois la concentration observée chez le groupe témoin.

## Discussion

Les résultats que nous venons de rapporter démontre bien que l'état d'hypothyroïdie produit dès la naissance, influence la concentration de certains neurotransmetteurs ou neuromodulateurs dans des régions précises du cerveau en voie de

### Abréviations :

|      |   |       |   |
|------|---|-------|---|
| a:   | nucleus accumbens                               | I:    | eminence médiane                            |
| abl: | nucleus amygdaloïdeus basalis, pars lateralis   | ip:   | nucleus interpeduncularis                   |
| ac:  | nucleus amygdaloïdeus centralis                 | pd:   | nucleus preamillaris dorsalis               |
| alp: | nucleus amygdaloïdeus lateralis; pars posterior | PF:   | polus frontalis                             |
| am:  | nucleus amygdaloïdeus medialis                  | pol:  | nucleus preopticus lateralis                |
| ar:  | nucleus arcuatus                                | pom:  | nucleus preopticus medialis                 |
| AVT: | area ventralis tegmenti                         | pv:   | nucleus preamillaris ventralis              |
| CE:  | cortex entorhinalis                             | pvs:  | nucleus periventricularis (hypothalami)     |
| cp:  | nucleus caudatus putamen                        | SGCD: | substantia grisea centralis dorsalis        |
| dr:  | nucleus dorsalis raphes;                        | SGCV: | substantia grisea centralis, pars ventralis |
| fm:  | nucleus paraventricularis (hypothalami)         | sl:   | nucleus septi lateralis                     |
| GP:  | globus pallidus                                 | SN:   | substantia nigra                            |
| ha:  | nucleus anterior (hypothalami)                  | so:   | nucleus supraopticus                        |
| hd:  | nucleus dorsalis (hypothalami)                  | st:   | nucleus interstitialis striae terminalis    |
| hl:  | nucleus lateralis (hypothalami)                 | td:   | nucleus tractus diagonalis                  |
| hvm: | nucleus ventromedialis (hypothalami)            |       |   |

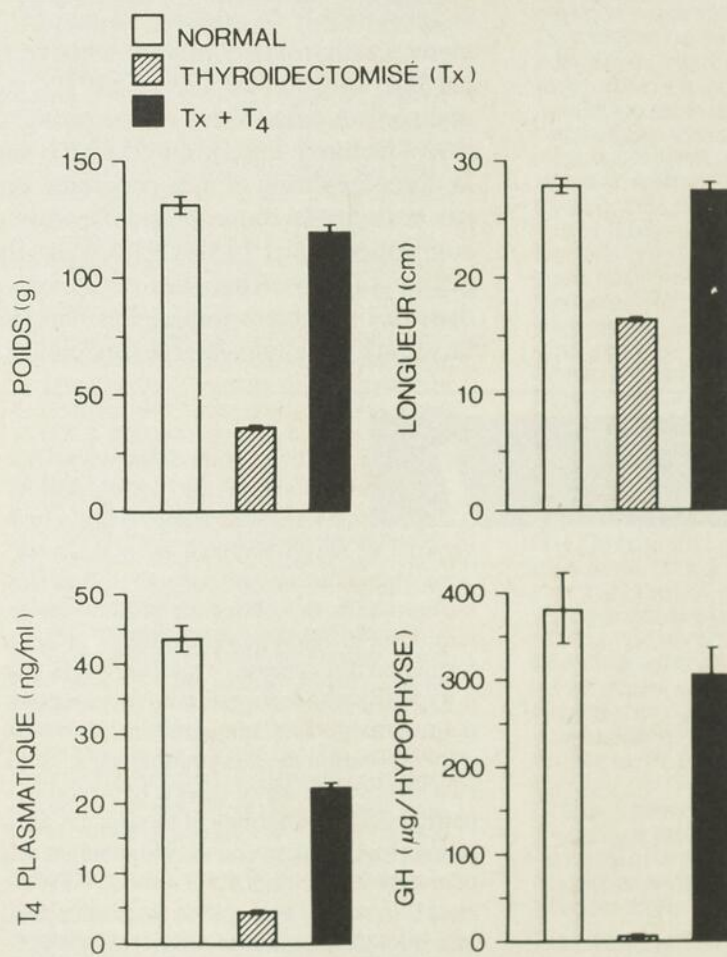


Fig. 1. Effet d'une injection d'iode<sup>131</sup> sur le poids, la longueur, la thyroxine plasmatique (T4) et le contenu en hormones de croissance de l'adénohypophyse. La moitié des animaux fut ensuite injectée quotidiennement avec de la L-thyroxine (T4), 1 µg/100 g.p.c.

développement. La correction apportée par la thérapie supplétive à la thyroxine des anomalies causées par le déficit néonatal en hormones thyroïdiennes, témoigne de la spécificité de cet effet<sup>25,26</sup>.

On a déjà rapporté que les hormones thyroïdiennes agissaient sur le métabolisme des catécholamines dans diverses régions du cerveau de rat adulte. Dans notre étude, les contenus en norépinéphrine sont modifiés dans l'aire ventrale tegmentaire et

le n. dorsalis raphes, deux structures riches en norépinéphrine et impliquées dans des trajets nerveux<sup>27,28</sup>. Quant à la dopamine, les changements de contenu observés ne correspondent pas à des structures dont l'activité dopaminergique est de première importance<sup>29</sup>. Contrairement à ce qui fut observé lors de l'hypothyroïdie chez le rat adulte<sup>30-32</sup>, les systèmes catécholaminergiques cérébraux ne semblent pas en étroite relation avec l'hypothyroïdie néonatale à

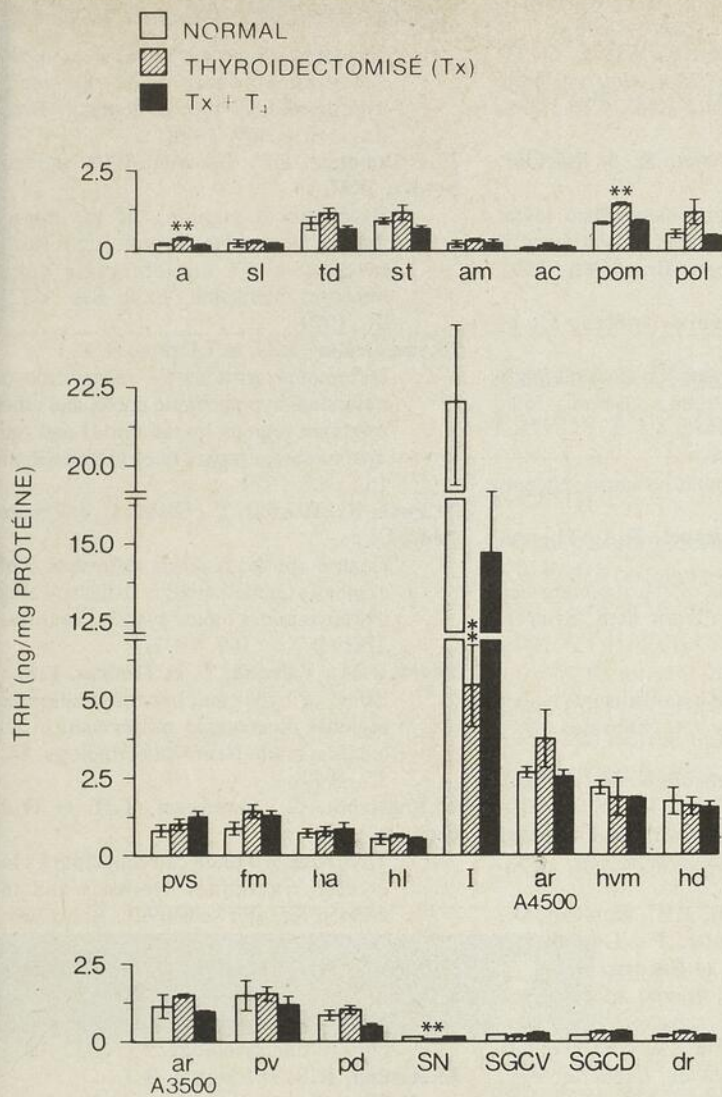


Fig. 2. Effet de la thyroïdectomie néonatale et d'une thérapie suppléve à la thyroxine sur le contenu en TRH de divers noyaux du cerveau de rats.

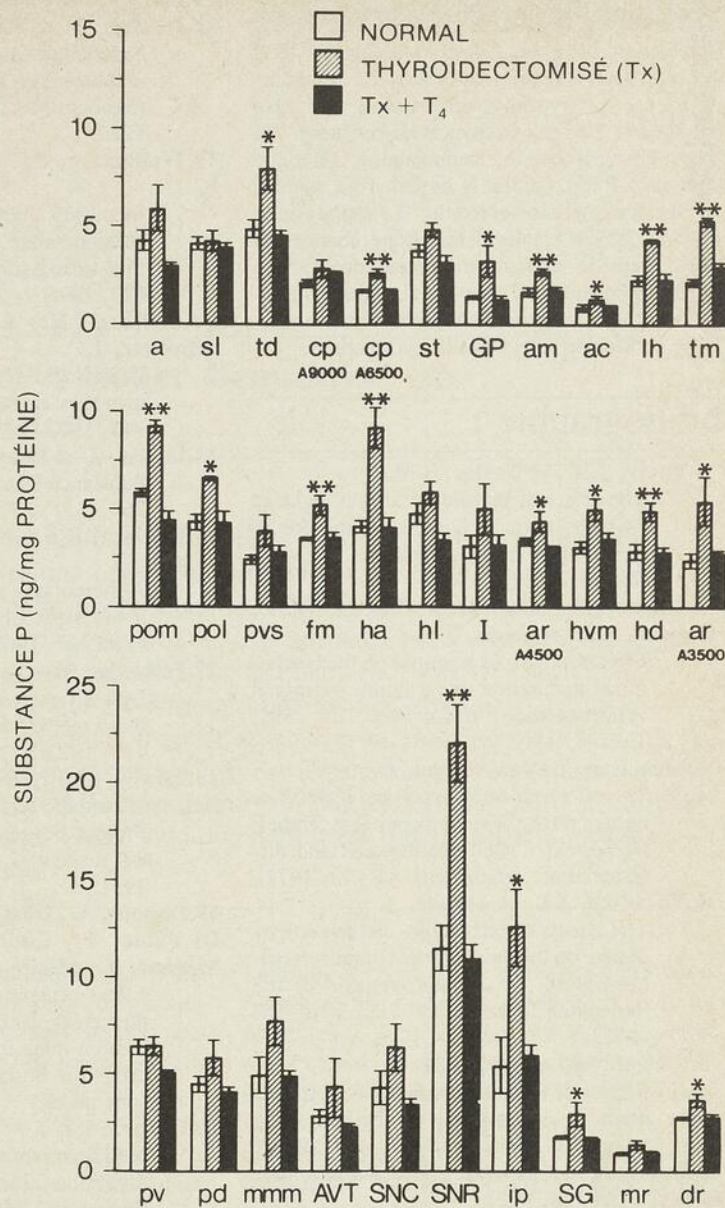


Fig. 3. Effet de la thyroïdectomie néonatale et d'une thérapie suppléve à la thyroxine sur le contenu en substance P de divers noyaux de cerveau de rats.

l'exception du système noradrénergique mésencéphalique. Toutefois, avant de tirer des conclusions définitives, ces observations devront être complétées par une étude sur la libération et la biosynthèse de ces amines. Il est fort possible que d'autres monoamines puissent être impliqués, comme par exemple, la sérotonine<sup>33</sup>.

On sait depuis plusieurs années que les hormones thyroïdiennes ont un rôle inhibiteur dans la rétro-régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien, ainsi lors d'un état d'hypothyroïdie, les niveaux de TSH plasmatique sont très élevés consécutivement à une sécrétion continue de la TRH<sup>34,35</sup>. La diminution du contenu en TRH observée à l'éminence médiane chez les rats hypothyroïdiens témoigne probablement de cette libération accrue de l'hormone hypothalamique. Bien que la TRH soit largement distribuée dans tout le cerveau, on n'en connaît pas très bien sa fonction précise; cependant, l'augmentation du contenu en TRH dans le n. accumbens septi suggère que cette hormone hypothalamique, joue-

rait au niveau de structures extra-hypothalamiques un rôle spécifique, excluant ainsi la possibilité d'un effet unique et général au niveau du métabolisme de la TRH.

L'augmentation du contenu en substance P dans 19 des 32 structures disséquées, souligne l'importance de ce peptide lors du développement du cerveau au cours d'un état d'hypothyroïdie néonatale. Le rôle exact de la substance P comme neurotransmetteur ou neuromodulateur n'est que partiellement connu, toutefois, il est considéré comme un excitateur de la transmission nerveuse au niveau des voies nigro-striée et habénulo-interpédunculaire<sup>36</sup>. Il faut aussi mentionner son implication dans le mécanisme de perception et de transmission de la douleur<sup>37</sup>; et depuis quelques années, certaines études suggèrent un rôle de la substance P dans la chorée d'Huntington, son contenu étant abaissé principalement dans le globus pallidus et la substance noire, deux composantes de la voie nigro-striée<sup>38</sup>. Ces travaux seront complétés par des études

de la biosynthèse et de la sécrétion de la substance P, au niveau des structures dont l'intérêt est ici souligné.

### summary :

The effects of neonatal thyroidectomy and thyroid hormone replacement therapy were studied on the development of catecholamine, thyrotropin-releasing hormone and substance P-containing neurons in discrete rat brain nuclei. Newborn male rats were rendered hypothyroid by injection of 125  $\mu$ Ci of <sup>131</sup>I and after 45 days compared with normal littermate controls and <sup>131</sup>I-injected animals subsequently maintained on thyroxine injections. Peptide or catecholamine content of discrete brain nuclei removed by "punches" of frozen brain slices was measured by radioimmunoassay or radioenzymatic assay, respectively. Success of the thyroidectomy was verified by criteria of weight, length, plasma T<sub>4</sub> and pituitary GH content. Animals receiving T<sub>4</sub> replacement therapy were undistinguishable from normal littermates. Substance P was measured in 32 different brain nuclei and was significantly increased in 19 of these areas in hypothyroid

animals. No changes in norepinephrine was detected and the dopamine content of but 3 brain nuclei was increased by thyroidectomy. TRH concentration was drastically reduced in median eminence of hypothyroid animals and also changed in 3 other extrahypothalamic areas. All of the changes seen in catecholamine, TRH and substance P distribution in hypothyroid animals were completely reversed by T<sub>4</sub> replacement therapy. These results demonstrate changes in brain peptide neurotransmitters during the hypothyroid state and opens new vistas for comprehension of biochemical mechanisms underlying central nervous system malfunction.

## bibliographie :

- 1. Eayrs, J.R., et Taylor, S.M. :**  
The effect of thyroid deficiency induced by methylthiouracil on the maturation of the central nervous system. *J. Anat. (Lond)*, 85 : 350, 1951.
- 2. Balazs, R., Kovacs, S., Cocks, W.A., Johnson, A.L. et Eayrs, J.T. :**  
Effects of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain : postnatal cell formation. *Brain Res.*, 25 : 555, 1971.
- 3. Nicholson, J.L. et Altman, J. :**  
The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. I. Cell proliferation and differentiation. *Brain Res.*, 44 : 13, 1972.
- 4. Nicholson, J.L. et Altman, J. :**  
The effects of early hypo- and hyperthyroidism on the development of rat cerebellar cortex. II. Synaptogenesis in the molecular layer. *Brain Res.*, 44 : 25, 1972.
- 5. Clos, J., et Legrand, J. :**  
Effects of thyroid deficiency on different cell populations of the cerebellum of the young rat. *Brain Res.*, 63 : 450, 1973.
- 6. Patel, A.J., Lewis, P.D., Balazs, R., Bailey, P. et Lai, M. :**  
Effects of throxine on postnatal cell acquisition in the rat brain. *Brain Res.*, 172 : 57-72, 1979.
- 7. Walker, P., Veichsel, Jr., M.E., Guo, S.M. et Fisher, D.A. :**  
Thyroxine increases nerve growth factor concentration in adult mouse brain. *Science*, 204 : 427, 1979.
- 8. Walker, P., Weichsel, Jr. M.E., Guo, S.M., et Fisher, D.A. :**  
Radioimmunoassay for mouse nerve growth factor (NGF) : effects of thyroxine administration on tissue NGF levels. *Brain Res.*, 186 : 331, 1980.
- 9. Levi-Montalcini, R. :**  
The nerve growth factor : its role in growth, differentiation and function of the sympathetic adrenergic neuron. *Prog. Brain Res.*, 45 : 235, 1976.
- 10. Otten, U., Baumann, J.B. et Girard, J. :**  
Stimulation of the pituitary-adrenocortical axis by nerve growth factor. *Nature*, 282 : 413, 1979.
- 11. Kessler, J.A. et Black, I.B. :**  
Nerve growth factor stimulates the development of substance P in sensory ganglia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 77 : 649, 1980.
- 12. Lewis, M.E., Brown, R.M., Brownstein, M.J., Hart, T. et Stein, D.G. :**  
Nerve growth factor : effects on D-amphetamine-induced activity and brain monoamines. *Brain Res.*, 176 : 297, 1979.
- 13. Waldmeier, P.C., Kam, R. et Stöcklin, K. :**  
Increased dopamine metabolism in rat striatum after infusions of substance P into substantia nigra. *Brain Res.*, 159 : 223, 1978.
- 14. Pollard, H., Llorens-Cortes, C. et Schwartz, J.C. :**  
Enkephalin receptors on dopaminergic neurones in rat striatum. *Nature*, 268 : 745, 1977.
- 15. Davies, J. et Dray, A. :**  
Substance P and opiate receptors. *Nature*, 268 : 351, 1977.
- 16. König, J.R.F. et Klippel, R.A. The rat brain :**  
A stereotaxis atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Krieger, Publisher, 1967.
- 17. Palkovits, M. :**  
Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. *Brain Res.*, 59 : 443, 1973.
- 18. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. et Randall, R.J. :**  
Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193 : 265, 1951.
- 19. Dupont, A., Dussault, J.H., Rouleau, D., Di Paolo, T., Coulombe, P., Gagné, B., Mérand, Y., Moore, S. et Barden, N. :**  
Effect of neonatal thyroid deficiency on the catecholamine, substance P and thyrotropin-releasing hormone content of discrete rat brain nuclei. *Endocrinology*, sous presse.
- 20. Chopra, I.J. :**  
A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34 : 938, 1972.
- 21. Bassiri, R.M. et Utiger, R.D. :**  
The preparation and specificity of antibody to thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 90 : 722, 1972.
- 22. Da Prada, M., et Reis, D.J. :**  
Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range. *Life Sci.*, 19 : 1161, 1976.
- 23. Saavedra, J.M., Kuetsnansky, R., et Kopin, I.J. :**  
Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in specific brain stem areas of acutely immobilized rats. *Brain Res.*, 160 : 271, 1979.
- 24. Birge, W.D., Rayford, P.L., Mariz, I.K. et Daughaday, W.H. :**  
Radioimmunoassayable growth hormone in the rat pituitary gland : effects of age, sex and hormone state. *Endocrinology*, 91 : 195, 1967.
- 25. Coulombe, P., Ruel, J. et Dussault, J.H. :**  
Effect of neonatal hypo- and hyperthyroidism on pituitary growth hormone content in the rat. *Endocrinology*, 107 : 2027, 1981.
- 26. Rabie, A., Faure, C., Clavel, M.C. et Legrand, J. :**  
Sequential effects of thyroxine on the developing cerebellum of rats made hypothyroid by propylthiouracil. *Brain Res.*, 161 : 469, 1979.
- 27. O'Donohue, T.L., Crowley, W.R. et Jacobowitz, D.M. :**  
Biochemical mapping of the noradrenergic ventral bundle projections sites : evidence for a noradrenergic dopaminergic interaction. *Brain Res.*, 172 : 87, 1979.
- 28. van DeKar, L.D. et Llorens, S.A. :**  
Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and other forebrain regions by the dorsal and median midbrain raphe nuclei. *Brain Res.*, 162 : 45, 1979.
- 29. Fuxe, K., Hökfelt, T., Olson, L. et Ungerstedt, U. :**  
Central monoaminergic pathways with emphasis on their relation to the so-called extrapyramidal motor system. *Pharmac. Ther. B.*, 3 : 169, 1977.
- 30. Ito, J.M., Valcana, T. et Timiras, P.S. :**  
Effect of hypo- and hyperthyroidism on regional monoamine metabolism in the adult rat brain. *Neuroendocrinology*, 24 : 55, 1977.
- 31. Engström, G., Sevensson, T.H. et Waldeck, B. :**  
Thyroxine and brain catecholamines : increased transmitter synthesis and increased receptor sensitivity. *Brain Res.*, 77 : 471, 1974.
- 32. Jacoby, J.H., Mueller, G. et Wurtman, R.J. :**  
Thyroid state and brain monoamine metabolism. *Endocrinology*, 97 : 1332, 1975.
- 33. Rastogi, R.B. et Singhal, R.L. :**  
The effect of thyroid hormone on serotonergic neurones : depletion of serotonin in discrete brain areas of developing hypothyroid rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 304 : 9, 1978.
- 34. Belchez, P.E., Gredley, G., Bird, D. et Hinshworth, R.L. :**  
Regulation of thyrotrophin secretion by negative feedback of triiodothyronine on the hypothalamus. *J. Endocrinol.*, 76 : 439, 1977.
- 35. Hinkle, P.M., Perrone, M.H. et Schonbrunn, A. :**  
Mechanism of thyroid hormone inhibition of thyrotropin-releasing hormone action. *Endocrinology*, 108 : 199, 1981.
- 36. Cuello, A.C., Emson, P., del Fiacco, M., Gale, J., Iversen, L.L., Jessell, T.M., Kanozawa, I., Paxinos, G. et Quick, M. :**  
Distribution and release of substance P in the central nervous system. Dans : *Centrally Acting Peptide* (ed. J. Hughes), pp. 135-155, University Park Press, 1978.
- 37. Leeman, S.E. et Mroz, E.A. :**  
Substance p. *Life Sci.*, 15 : 2033, 1974.
- 38. Gale, J.S., Bird, E.D., Spokes, E.G., Iversen, L.L. et Jessell, T. :**  
Human brain substance P : distribution in controls and Huntington's chorea. *J. Neurochem.*, 30 : 633, 1978.

# L'allergie démystifiée\*

Jacques Hébert<sup>(1)</sup>, Roger Beaudoin<sup>(1)</sup> et  
Lewis Perelmutter<sup>(2)</sup>

## Résumé

Une meilleure connaissance des mécanismes de contrôle de la production d'IgE devrait permettre une compréhension plus juste des phénomènes allergiques et de leur traitement. La production d'IgE est spontanément plus élevée chez les atopiques que chez les volontaires normaux mais elle ne s'élève pas significativement après stimulation avec le Pokeweed (PWM) chez ces patients en opposition à ce qui est observé chez les non-atopiques. L'IgE est aussi synthétisé après stimulation spécifique avec un antigène mais seulement chez les atopiques. Cette synthèse d'IgE est régulée par une sous-population de lymphocytes T suppresseurs en particulier ceux portant un récepteur pour l'histamine. Cette sous-population est fonctionnellement déficiente chez les atopiques.

**L'**étude des mécanismes de régulation de la production d'IgE suscite un intérêt manifeste non seulement chez les chercheurs fondamentaux mais aussi chez les allergologues et immunologues cliniciens à cause de son rôle dans la pathogénèse des réactions allergiques. Non seulement une meilleure définition de ceux-ci permettrait une compréhension articulée des modes généraux de contrôle de la réponse immune au niveau génétique cellulaire ou moléculaire mais aussi une approche thérapeutique nouvelle et plus efficace tout en rationalisant l'immunothérapie conventionnelle.

Cette revue a pour but de reviser les efforts réalisés dans notre laboratoire et dans d'autres pour disséquer les mécanismes qui contrôlent la production de l'IgE, responsable des manifestations allergiques.

## La réponse immune

Durant les quinze dernières années, les progrès dans la connaissance de la structure et des fonctions des organes lymphoïdes et de leurs composantes ont permis de comprendre davantage les phénomènes immunologiques. Ainsi l'expérimentation animale et humaine a permis d'établir le concept de la réponse immune à deux composantes: humorale, médiée par les lymphocytes B responsables de la synthèse d'anticorps dont l'IgE, et cellulaire par les lymphocytes T (hypersensibilité retardée)<sup>1,2</sup>. Il est maintenant de plus établi que les lymphocytes B, pour un fonctionnement optimal, doivent être stimulés par des

facteurs dérivés d'une sous-population de lymphocytes T, appelé "helper". Les lymphocytes T suppresseurs ont aussi été étudiés extensivement: ils sont capables d'inhiber la réponse immune spécifique humorale et cellulaire<sup>3</sup> ou, d'une façon plus générale, de régulariser les fonctions immunologiques telles qu'elles s'exercent dans la vie normale<sup>1,2</sup>.

## Lymphocytes T suppresseurs

L'activité suppressive a toujours été un point d'intérêt dominant dans notre laboratoire probablement à cause de son rôle capital dans la pathogénèse de diverses conditions dont certaines immunodéficiences<sup>4</sup>, les maladies autoimmunes dont le lupus érythémateux<sup>5</sup>, les anomalies reliées au vieillissement, les anomalies de la fonction immune en association avec certaines infections bactériennes, virales, fongiques<sup>6</sup> ou parasitaires, et finalement les néoplasies. La Concanavaleine A (ConA), un mitogène, s'est avérée particulièrement utile pour explorer la fonction suppressive chez l'animal et chez l'homme<sup>7</sup>. Elle est en effet capable d'activer cette sous-population de lymphocytes T suppresseurs<sup>7</sup>. Chez les gens normaux, les lymphocytes T suppresseurs induits par la ConA sont capables de supprimer la lymphocytotoxicité, la réponse mitogénique, la culture mixte des lymphocytes et la production d'anticorps<sup>7</sup>. Cependant, de multiples évidences suggèrent maintenant que l'histamine peut avoir une influence modulatrice sur la réponse immune via l'activation

\* Subventionné par le C.R.M. (MA-6505).

1) Unité de recherche en Immunologie et Rhumatologie, CHUL, Québec.

2) Division d'immunologie, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa, Ontario.

## Correspondance:

Jacques Hébert, M.D. Unité de recherche en Immunologie et Rhumatologie, C.H.U.L., 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Québec G1V 4G2

## Abréviations:

ConA, Concanavaleine A; M.I.F., facteur inhibant la migration des macrophages; PWM, Pokeweed Mitogen; AgE, Antigène E de l'herbe à poux; Pha, Phytohémagglutinine.

d'une sous population de lymphocytes T suppresseurs qui portent à leur surface un récepteur pour l'histamine inhibé par les antihistaminiques de la famille de la Cimétidine (récepteur H-2)<sup>8</sup>. Cette hormone peut en effet inhiber la cytotoxicité induite par les lymphocytes, la libération d'histamine par les basophiles, l'hypersensibilité retardée et la production du facteur inhibant la migration des macrophages ("Migration Inhibitory Factor", M.I.F.) de même que la prolifération cellulaire in vitro. Nous avons en particulier démontré que la suppression induite par les lymphocytes activés par l'histamine était plus faible que celle induite par la ConA et qu'elle semblait fonctionner par des mécanismes différents<sup>9</sup>. En effet, l'addition de lymphocytes T suppresseurs induits par la ConA au début de la culture des lymphocytes stimulés avec du Pokeweed mitogen (PWM) supprime la production d'anticorps, probablement en bloquant la prolifération et la maturation des cellules normales. Cependant, dans les mêmes circonstances, soit ajoutées au début de la culture, les cellules induites par l'histamine n'ont aucun effet sur la production d'anticorps in vitro<sup>10</sup>. Une suppression significative est observée lorsque ces cellules sont ajoutées à la toute fin de la culture immédiatement avant le dosage d'IgG et ceci à l'opposé de l'action des cellules induites par la ConA qui n'ont aucun effet dans ces circonstances. Les cellules induites par l'histamine pourraient avoir un effet, non pas sur la maturation des lymphocytes B, mais sur la libération des anticorps par des cellules matures.

### Lymphocytes B

Une meilleure compréhension du rôle des lymphocytes B, en particulier ceux produisant l'IgE, a été rendue possible récemment par la mise au point de techniques permettant la détection de la production d'immunoglobulines in vitro et par des méthodes de stimulation non spécifique et spécifique in vitro. La technique que nous avons développée en est une d'hémolyse de globules rouges de mouton recouverts d'un anticorps anti-immunoglobulines<sup>11</sup>. Les lymphocytes étudiés sont mélangés à ces globules rouges en présence d'un antisérum anti-IgE et de complément. Si un lymphocyte B produit de l'IgE, cette molécule se fixe à la surface des globules rouges recouverts, lesquels sont ensuite hémolysés par l'action du complément. Le nombre de plages d'hémolyse, correspondant au nombre de lymphocytes sécrétant l'IgE, peut ensuite être estimé au microscope, à faible grossissement. Cette approche nous a permis de documenter une production d'IgE total par des cellules non stimulées de patients atopiques plus élevée que celle des personnes non atopiques<sup>12</sup>. Après stimulation non spécifique avec le PWM, la production d'IgE n'est pas augmentée chez les gens atopiques alors qu'elle l'est définitivement chez les gens normaux (Tableau I)<sup>11</sup>.

Tableau I

Production d'IgE in vitro mesurée par la technique de formation de plages d'hémolyse (nombre de PFC/1 x 10<sup>6</sup> lymphocytes cultivés)

|                   | Contrôles Atopiques |          | P       |
|-------------------|---------------------|----------|---------|
| Non-stimulés      | 26 ± 37             | 143 ± 58 | <0.0025 |
| Stimulés avec PWM | 150 ± 110           | 124 ± 56 | N.S.    |
|                   | P                   | <0.01    | N.S.    |

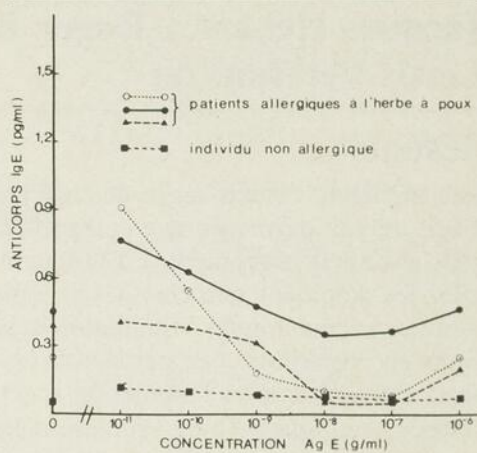


Figure 1. Synthèse in vitro d'anticorps IgE spécifique chez des patients allergiques à l'herbe à poux après stimulation de leurs lymphocytes avec différentes concentrations de l'antigène.

Tableau II

Suppression (%) de la synthèse d'IgG et d'IgE in vitro de cellules normales en présence de cellules suppressives induites par l'histamine provenant de volontaires normaux ou d'atopiques.

|     | Non-atopiques   | Atopiques       | P       |
|-----|-----------------|-----------------|---------|
| IgG | 31 ± 19 (8 ex.) | 37 ± 15 (4 ex.) | N.S.    |
| IgE | 58 ± 16 (8 ex.) | 0 (4 ex.)       | <0.0005 |

Récemment, Saxon et coll<sup>13</sup> ont d'ailleurs démontré que deux types de lymphocytes B étaient impliqués dans la production d'IgE in vitro chez ces patients : ceux capables de synthèse spontanée et ceux qui produisent de l'IgE en présence de PWM et de cellules T "helper".

Plusieurs études ont aussi rapporté une production in vitro d'IgE (total ou spécifique) à la suite de stimulation antigénique chez des patients atopiques<sup>14-16</sup>. Ainsi une production significative d'IgE après stimulation antigénique a pu être observée chez un groupe de patients (onze) allergiques à l'herbe à poux<sup>17</sup> et non chez des volontaires normaux; quelques exemples sont illustrés à la figure 1. Les lymphocytes du sang périphérique sont d'abord incubés 48 heures avec différentes concentrations (10<sup>-11</sup> à 10<sup>-5</sup> g/ml) d'un des antigènes de l'herbe à poux (Ragweed), l'antigène E (AgE), avant d'être lavés et mis en culture pour 5 jours. L'IgE produit par ces cellules est mesuré dans le surnageant de ces cultures par un radioimmunoessai (technique de double anticorps)<sup>18</sup>. Il semble aussi possible dans ces conditions expérimentales

de mesurer une production d'IgE spécifique par des techniques sensibles de radioimmunoessai et de plages d'hémolyse.

### Lymphocytes T chez les atopiques

Nous avons voulu ensuite vérifier l'intégrité des mécanismes de régulation chez les patients atopiques. On a déjà suggéré que les patients porteurs d'une dermatite atopique avaient un déficit au niveau de leurs lymphocytes T reflété par une diminution de leur nombre relatif tel que mesuré par une technique de rosettes et une diminution de la réponse proliférative à la Phytohémmagglutinine (Pha) in vitro<sup>19</sup>. De telles anomalies n'ont pas été observées chez notre groupe de patients<sup>20</sup>. Cependant, nous avons voulu vérifier aussi si ces patients étaient affectés d'un déficit de la régulation médiée par les lymphocytes portant un récepteur pour l'histamine. Nous avons donc observé chez les patients souffrant de dermatite atopique, l'incapacité de l'histamine à induire une suppression de la réponse proliférative à la Pha in vitro<sup>20-21</sup>. Un tel déficit a été aussi observé chez des patients porteurs de rhinite allergique<sup>22</sup>. Nous avons de plus observé chez les atopiques une incapacité de l'histamine à supprimer la production in vitro après PWM d'IgG, ce qui témoigne de l'importance de ce mécanisme dans la physio-

pathologie de l'allergie<sup>23</sup> (Tableau II). D'ailleurs l'apparition de lymphocytes T suppresseurs portant un récepteur pour l'histamine a été documentée récemment chez des patients souffrant d'une rhinite allergique à l'herbe à poux après un programme de désensibilisation<sup>24</sup>.

### Conclusion

Notre compréhension présente des mécanismes de régulation de la production d'IgE et est illustrée à la figure 2<sup>25</sup>. L'allergène est probablement conjugué à une protéine liante. Le déterminant hapténique est reconnu par le lymphocyte B alors que la protéine liante est reconnue par le lymphocyte T. La présentation par le macrophage de l'antigène pourrait favoriser l'induction des lymphocytes T "helper" qui augmentent et favorisent la production d'IgE. Une fois produit, l'IgE se fixe à la surface des basophiles et des mastocytes et lorsque ceux-ci sont remis en contact avec l'antigène, il y a libération des médiateurs, dont l'histamine, qui sont directement responsables des symptômes allergiques. L'histamine, une fois libérée, peut aussi

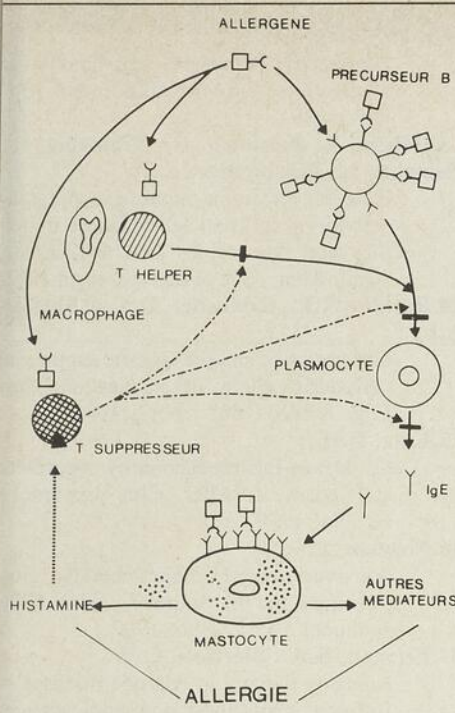


Figure 2. Mécanismes régularisant la production d'IgE.

servir à réactiver une population de lymphocytes T supresseurs portant un récepteur pour cette hormone (récepteur H-2)<sup>8-9, 21-22, 24</sup> dont l'activation permet par auto-régularisation de stopper la synthèse d'IgE et le processus allergique. Les évidences actuelles semblent suggérer un déficit de cette régulation soit par absence de lymphocytes T supresseurs soit par blocage de ceux-ci. Une thérapeutique efficace devrait viser à rétablir cette activité suppressive déficiente. Chez l'animal, où les mécanismes de régulation de l'IgE ont été extensivement étudiés, de nombreux programmes d'immunothérapie ont pu rétablir celle-ci<sup>25</sup>. Chez l'homme, l'apparition des anticorps bloquants de type IgG, spécifiques pour l'antigène, a été bien documentée après un traitement de désensibilisation ou immunothérapie<sup>26-27</sup> et semble être associée à une diminution de la symptomatologie. Cependant, une relation de cause à effet reste à prouver et l'amélioration clinique pourrait aussi être reliée à la génération d'une activité suppressive spécifique ou non. D'ailleurs, l'apparition de cellules suppressives après immunothérapie a été rapportée récemment<sup>24</sup>. Ces efforts de compréhension des mécanismes régissant la production d'IgE devraient non seulement permettre d'élucider le mode de fonctionnement des divers modes d'immunothérapie mais aussi d'en préciser les modalités de rendement optimal, d'où une thérapie plus articulée et plus efficace.

## summary

A better understanding of mechanisms controlling the IgE production should blow a more precise definition of allergic phenomenon and their treatment. It is now possible to measure the in vitro IgE production by lymphocytes B.

The spontaneous production is higher in atopic patients than normal volunteers and the Pokeweed driven synthesis is higher in normal control but not in patients. A significant IgE synthesis is also obtained after specific stimulation in atopic only. This IgE production is under T cell regulation, especially the histamine receptor bearing T cell subset, which is functionally defective in atopic patients. This observation is in keeping with the recently reported appearance of histamine receptor bearing T cells during immunotherapy. This approach should therefore allow an in depth dissection of modes of action of various immunotherapy regimen in order to precise the optimal conditions of efficacy.

## bibliographie

1. Waldman, T.A. : Disorders of Immune regulatory cells in the patho-genesis of immunodeficiency and autoimmunity. *Ann. Int. Med.*, 88 : 226, 1978.
2. Gelfand, E.W. : Components of the lympho-reticular system in "Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. Breiman and Pearlman, éd., W.B. Saunders Co., pp. 1-13, 1980.
3. Waldman, T.A., Broder, S. : Suppressor cells in the regulation of the immune response. *Progress in Clinical Immunology*, Vol. III ; Ed. Schwartz R.S., éd., Grune and Stratton, p. 155-199, 1977.
4. Waldman, T.A., Broder, S. et coll. : Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinaemia. *Lancet*, 609 : 613, 1974.
5. Abdou, N.I., Sagama, A., Pascual, E., Hebert, J. et coll. : Suppressor T-cell abnormalities in idiopathic systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopath.*, 6 : 192, 1976.
6. Stobo, J.D., Paul, S., Van Scoy, R.E. et Hermans, P.E. : Suppressor thymus-derived lymphocytes in fungal infection. *J. Clin. Invest.*, 57 : 319, 1976.
7. Haynes, B.F. et Fauci, A.S. : Activation of human B lymphocytes III. Concanavalin A-Induced generation of suppressor cells of the plaque forming cell response of normal human B lymphocytes. *J. Immunol.*, 118 : 2281, 1977.
8. Hébert, J., Beaudoin, R. et Aubin, M. : Modulation de la réponse immunologique chez les sujets normaux et les immunodéficients. *Union Méd. Canada*, 107 : 371, 1978.
9. Hébert, J., Beaudoin, R., Aubin, M. et Fontaine, M. : The regulatory effect of histamine on the immune response. *Cell. Immunol.* 54 : 49, 1980.
10. Hébert, J., Beaudoin, R., Fontaine, M. et Fradet, G. : The regulatory effect of histamine on the immune response II : effect on the in vitro IgG synthesis. *Cellular Immunol.* 58 : 366, 1981.

► page 604

Certains  
l'appellent  
"dermatite atopique"  
d'autres,  
tout simplement  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit  
prurit

Benadryl.\*

Capsules de 50 mg  
Capsules de 25 mg  
Elixir, 12.5 mg/5 mL

PARKE-DAVIS

ACIM PAAB  
CCPP

- 11. Beaudoin, R., Valet, J.P. et Hébert, J. :**  
Detection of Immunoglobulin secreting lymphocytes by the use of a hemolytic plaque assay in liquid phase. *J. Immunol. Method.* 35 : 91, 1980.
- 12. Hébert, J., Perelmutter, L., Beaudoin, R., Potvin, L. :**  
Defect in suppressor T cell activity in atopy (abs.). IVth International Congress of Immunology, Paris, juillet 1980.
- 13. Saxon, A., Marrow, L., Stevens, R.H. :**  
Subpopulations of circulating B cells and regulatory T cells involved in in vitro immunoglobulin E production in atopic patients with elevated serum immunoglobulin E. *J. Clin. Invest.* 65 : 1457-1468, 1980.
- 14. Fiser, P.M., Buckley, R.H. :**  
Human IgE biosynthesis in vitro : studies with atopic and normal blood mononuclear cells and subpopulations. *J. Immunol.* 123 : 1788, 1979.
- 15. Romagnani, S., Maggi, E., Del Prete, G.F., Troncane, R., Ricci, M. :**  
In vitro production of IgE by human peripheral blood mononuclear cells I. Rate of IgE biosynthesis. *Clin. Exp. Immunol.* 42 : 167-174, 1980.
- 16. Beaudoin, R., Hébert, J., Potvin, L., Larocque, P., Perelmutter, L. :**  
Development of a reverse hemolytic plaque assay to detect total and specific IgE (Abs. 90). *Amer. Acad. Aller., San Francisco*, mars 1981.
- 17. Perelmutter, L., Larocque, P., Potvin, L., Beaudoin, R., Hébert, J. :**  
Effects of allergen challenge on in vitro biosynthesis of IgE anti-body (Abs. 257). *Amer. Acad. Aller., San Francisco*, mars 1981.
- 18. Gleich, G.J., Averbek, A.K., Swedlund, H.A. :**  
Measurement of IgE in normal and allergic serum by RIA. *J. Labo. Clin. Med.* 77 : 690, 1971.
- 19. McGeedy, S.J., Buckley, R.H. :**  
Depression of cell mediated immunity in atopic eczema. *J. Aller. Clin. Immunol.* 56 : 393-406, 1975.
- 20. Beaudoin, R., Hébert, J., Fontaine, M. et Cloutier, R. :**  
Rôle de l'histamine dans l'eczéma. Club de recherches cliniques du Québec (Abs), sept. 1980.
- 21. Hébert, J., Fontaine, M., Beaudoin, R. et Cloutier, R. :**  
Rôle de l'histamine dans l'eczéma. *Union Méd. Canada*, 110 : 32, 1981.
- 22. Martinez, J.D., Santos, J., Stechschulte, D.J. et Abdou, N.I. :**  
Nonspecific suppressor cell function in atopic subject. *J. Aller. Clin. Immu.* 64 : 495, 1979.
- 23. Hébert, J., Beaudoin, R., Tremblay, C., Osmond, L., Perelmutter, L. :**  
Role of histamine-induced suppressor activity on IgG and IgE response in atopics and non-atopics (abs 59). *Amer. Acad. Aller., San Francisco*, mars 1981.
- 24. Rocklin, R.E., Greineder, D.K. et Sheffer, A.L. :**  
Generation of antigen specific suppressor cells during allergy desensitization ; *New Eng. J. Med.* 302 : 1213, 1980.
- 25. Katz, D.H. :**  
Control of IgE production by suppressor substances. *J. Aller. Clin. Immunol.* 62 : 44, 1978.
- 26. Norman, P.S. :**  
An overview of immunotherapy : implications for the future. *J. Aller. Clin. Immunol.* 65 : 87-96, 1980.
- 27. Berman, B.A., Bierman, C.W. :**  
Injection therapy in Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. Bierman and Pearlman, éd., W.B. Saunders Co., pp. 333-345, 1980.

## LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

# EXAMENS

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

1. Tout candidat doit soumettre une demande d'évaluation préliminaire de sa formation selon la formule réglementaire.
2. Les candidats qui poursuivent leurs études au Canada doivent soumettre cette demande un an à l'avance de la tenue des examens auxquels ils désirent se présenter. Ceux qui ont obtenu toute ou la majeure partie de leur formation à l'extérieur du Canada doivent soumettre cette demande dix-huit mois avant la date de leurs examens.
3. Les candidats dont la formation a été évaluée tel que décrit ci-dessus et qui désirent se présenter aux examens devront en informer le Collège, par écrit, avant le 1er février de l'année de l'examen. Sur réception de cet avis, le Collège obtiendra les rapports de l'évaluation faite auprès du candidat en cours de formation et les ajoutera à son dossier. Les candidats seront avisés par la suite de leur éligibilité aux examens et recevront une formule d'inscription si la réponse est favorable.
4. Les documents suivants sont disponibles au bureau du Collège:
  - a) la formule de demande d'évaluation préliminaire de la formation;
  - b) le livret "Renseignements généraux et règlements concernant les normes de formation et les examens";
  - c) les feuillets décrivant les règlements et normes de formation relatifs aux examens pour chaque spécialité. Les candidats doivent mentionner la ou les spécialités qui les intéressent;
  - d) le livret "Programme de formation spécialisée agréé par Le Collège des Médecins et Chirurgiens du Canada".
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, Ont. K1M 1P4  
Tel. (613) 746-8177

# Problèmes de la composante fémorale dans l'arthroplastie à double cupule : rapport préliminaire

André Guimont<sup>(1)</sup> et Georges-H. Laflamme<sup>(2)</sup>

## Résumé:

Trente-six cas d'arthroplastie à double cupule sont présentés avec un "follow-up" moyen de dix-neuf mois et demi (19.5) mois. Six bascules de la composante fémorale ont été retrouvées. Différents facteurs ont été étudiés afin d'expliquer l'incidence de cette complication et des suggestions sont faites quant aux indications et à la technique d'arthroplastie à double cupule.

**D**epuis plusieurs années déjà, l'arthroplastie de la hanche utilisant une double cupule cimentée comme surface articulaire est utilisée en clinique. Ce type de prothèse devait solutionner, entre autres choses, les problèmes de descellement de la composante fémorale conventionnelle. Parce que plus conservatrice dans sa résection osseuse fémorale, tous les espoirs étaient permis en ce qui concerne le traitement de l'arthrite chez le jeune individu. De plus, toute révision chirurgicale vers une arthrodèse ou prothèse totale conventionnelle devenait plus facile. Elle a été utilisée de façon extensive par certains<sup>1,5</sup> et beaucoup plus limitée par d'autres<sup>2,3,4</sup>. Toutefois les résultats en sont très peu connus jusqu'à maintenant. La littérature écrite à ce sujet est à toute fin pratique inexistante. Les complications connues le sont à partir de quelques présentations verbales de congrès tout récents. Certains problèmes semblent déjà retenir l'attention tels les fractures de stress<sup>2</sup>, les descellements de cupules fémorales<sup>3,5</sup> et les calcifications hétérotopiques<sup>4,5</sup>.

Au Centre Hospitalier de l'Université Laval, l'arthroplastie à double cupule a été utilisée depuis juillet 1978. Elle a été réservée à quelques patients, en majorité très jeunes et encore très actifs, présentant une atteinte sévère de la hanche de type inflammatoire ou arthrosique. Tous ces patients ont été revus récemment pour étude.

L'incidence surprenante de migration de la composante fémorale nous incite à présenter ce premier rapport préliminaire.

## Matériel et méthodes

L'étude inclut trente-six (36) arthroplasties à double cupule effectuées chez trente (30) patients. Le follow-up moyen est de dix-neuf mois et demi, variant de 6 à 31

mois. Vingt-quatre (24) hanches ont été suivies pendant plus de douze mois, seize (16) pendant plus de dix-huit mois et onze (11) pendant plus de vingt-quatre mois. Il y a eu dix-huit (18) femmes et douze (12) hommes. L'âge varie de 12 à 76 ans pour une moyenne de 46 ans. Quatorze (14) patients présentaient de l'arthrose alors que seize (16) autres présentaient une arthropathie inflammatoire de type rhumatoïde ou spondylite ankylosante. Trois (3) sortes de cupule furent utilisées : Wagner (2 cas), Indiana (4 cas) et Tharies<sup>1</sup> (30 cas).

## Résultats

Actuellement, six (6) patients présentent un déplacement de la composante fémorale avec bascule en varus de cette dernière (fig. 2, 5).

L'âge varie de 21 à 71 ans (tableau I).

Une de ces malades souffre d'arthrose alors que les cinq (5) autres présentent des arthropathies inflammatoires dont trois (3) de type arthrite rhumatoïde et deux (2) en relation avec une spondylite ankylosante.

Parmi les autres facteurs retenus, deux (2) malades présentent un flexum de plus de 60 degrés ayant nécessité un relâchement des tissus mous en plus de l'arthroplastie, et une physiothérapie intensive. Cinq (5) malades ont eu une synovectomie associée et enfin l'ostéotomie du grand trochanter a été faite chez cinq des six patients ; toutes ont consolidé sauf une.

Parmi les cas de descellement, nous retrouvons cinq (5) cupules de type THARIES et une (1) INDIANA. La grosseur des cupules varie de petite à grosse.

Deux (2) malades se sont montrés moins coopératifs en post opératoire.

Chez une des patientes, la composante fémorale a été placée en varus au mo-

1) M.D. F.R.C.S.(C), chirurgien orthopédiste, CHUL, Professeur-adjoint, Université Laval.

2) M.D.F.R.C.S.(C), chirurgien orthopédiste, CHUL, Professeur-adjoint, Université Laval.

Tableau I

| Patient   | sexe | age | diagnostic             | Symptomatologie | Ostéotomie Trochanter | Synovectomie | Relâchement musculaire extensif | Stéroïdes |
|-----------|------|-----|------------------------|-----------------|-----------------------|--------------|---------------------------------|-----------|
| 1) Be. M. | M    | 37  | P.A.R.                 | +               | non                   | oui          | non                             | non       |
| 2) P.D.   | F    | 24  | P.A.R.                 | +++             | oui                   | oui          | non                             | non       |
| 3) J.R.   | F    | 71  | Arthrose               | ++              | oui                   |              |                                 |           |
| 4) Bo. M. | M    | 36  | Spondylite ankylosante | -               | oui                   | oui          | non                             | non       |
| 5) D.S.   | F    | 12  | P.A.R. juvénile        | -               | oui                   | oui          | oui                             | non       |
| 6) G.C.   | M    | 21  | Spondylite ankylosante | +               | oui                   | oui          | oui                             | non       |

Bo.M. 36 ans, sexe masculin, spondylite ankylosante avec atteinte hanche droite.

ment de la chirurgie. En aucun cas le col fémoral n'a été lésé lors de la chirurgie.

Deux (2) patients n'ont pas présenté de symptomatologie évidente, la trouvaille étant radiologique. Les quatre (4) autres ont commencé à présenter de la douleur en dedans de douze mois sauf pour un (1) patient qui fut perdu en follow-up et dont nous ne savons pas quand la bascule s'est manifestée, le patient étant asymptomatique. Les symptômes varient : la douleur est inexistante dans deux (2) cas, très importante chez une (1) patiente et est légère ou modérée chez trois (3) autres (tableau I).

À date, seule une (1) patiente présentant de l'arthrite rhumatoïde a été réopérée : il s'agit de la patiente chez qui la composante fémorale avait été placée en varus en per opératoire.

Aucun de ces six (6) patients n'a pris des stéroïdes. Aucun ne présentait des signes de nécrose avasculaire en pré ou en per opératoire. Il n'y a eu aucune infection profonde notée à date.

► page 608

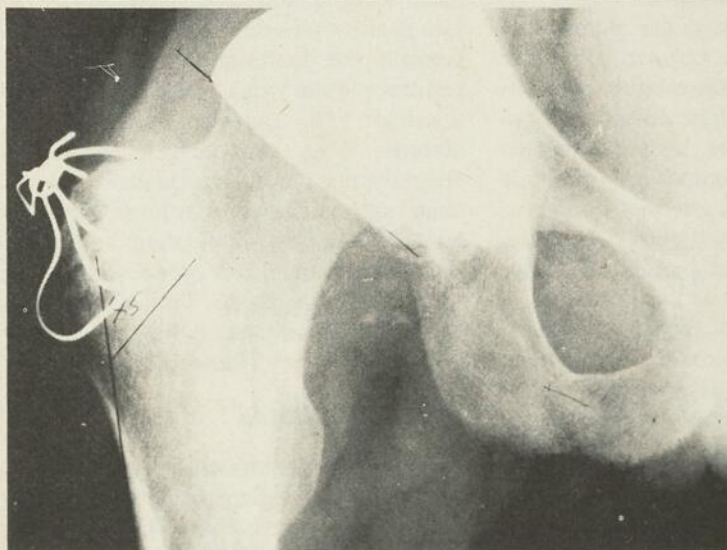


Figure 1 : THARIES le 15 décembre 1978 ; ostéotomie trochantérienne et synovectomie; composante fémorale en position neutre.

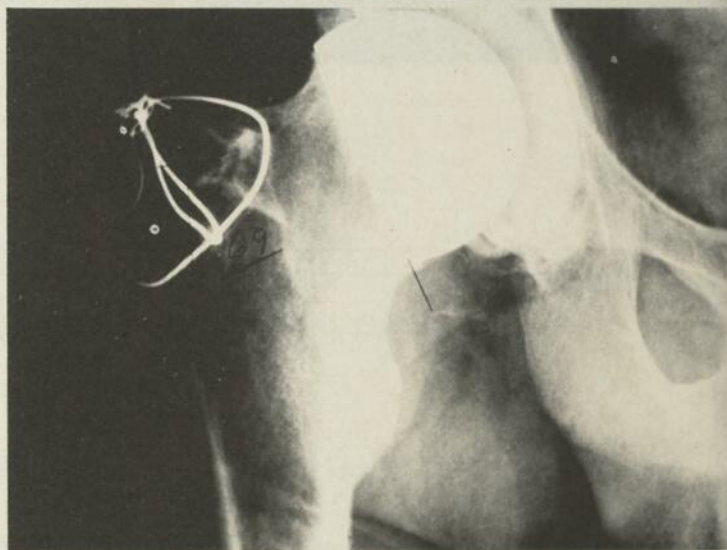


Figure 2 : 16 janvier 1981 : 25 mois post op. ; bascule en varus de 24 degrés. Ostéotomie consolidée. Patient asymptomatique. G.C. sexe masculin, 21 ans, spondylite ankylosante avec atteinte de la hanche droite.

Figure 3 : Pré op. : tête bien vascularisée, col en valgus.

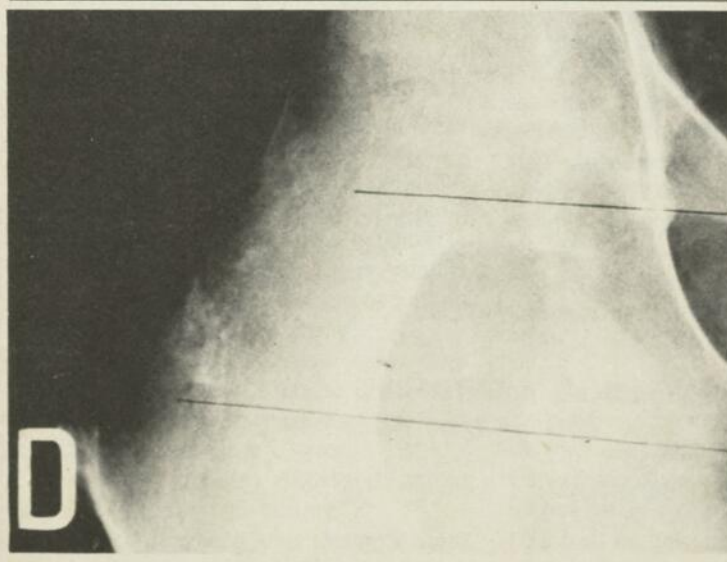
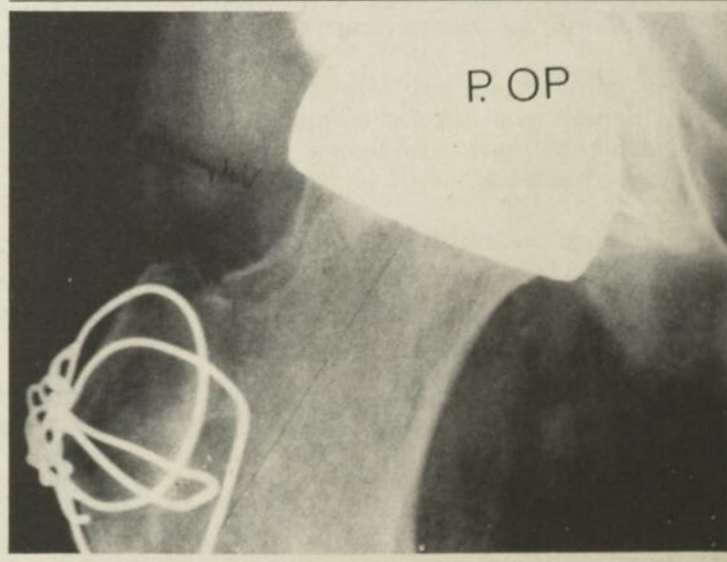


Figure 4 : Post op. immédiat : cupule en léger valgus, col intact.



le match d'aujourd'hui est rendu possible grâce à

# Sudafed\*


(chlorhydrate de pseudoéphédrine)  
décongestion sans somnolence



PAAB  
CCPP

Nom déposé  
W-9008

DIVISION MÉDICALE WELLCOME  
BURROUGHS WELLCOME INC.  
LASALLE, QUÉ.



Parce que  
les femmes  
réagissent  
différemment  
à une vaginite...

**Flagystatin**<sup>®</sup>  
(métronidazole-nystatine)

Ovules  
et Crème

le traitement efficace  
adapté aux besoins des femmes

#### Pertes abondantes

Lorsqu'il lui faut un traitement discret, les nouveaux ovules Flagystatin lui offrent efficacité, confort et commodité. Les ovules, à dispersion uniforme et rapide, ne salissent pas, ne tachent pas, ne gênent pas.

#### Démangeaisons cuisantes

Flagystatin crème apaise les démangeaisons et la brûlure vulvo-vaginales, tout en maîtrisant rapidement l'infection.



#### Récidives

Dans les cas rebelles, Flagystatin est synonyme d'efficacité exceptionnelle contre les infections mixtes à *C. albicans* et *T. vaginalis*; le taux de guérison peut atteindre 98%<sup>1\*</sup>.

1. Vartiainen, E., Widholm, O., Acta Obstet. Gynec. Scand., 49, Suppl. 2, Helsinki, 1970.

\*Utilisé avec Flagyl oral contre le Trichomonas.

\*Marque déposée

# Quarante-quatre cas de méningites à hemophilus influenzae au Centre Hospitalier de l'Université Laval (1975-1979)

Pierre Déry<sup>(1)</sup>, Daniel Faucher<sup>(2)</sup>,  
Hugues Couët<sup>(2)</sup> et Michel G. Bergeron<sup>(3)</sup>

## Résumé

Les dossiers de 44 malades avec méningites à H.I. hospitalisés entre 1975 et 1979 inclusivement sont revus. 47.7% des malades ont présenté des complications. Deux sont décédés (4.5%) et six ont présenté une E.S.D. (13.6%). Ces complications majeures sont particulièrement fréquentes chez les enfants ayant les paramètres cliniques suivants : 1- Coma ou semi-coma à l'admission (54.5%). 2- Reprise de la fièvre en cours de traitement (50%). 3- Age inférieur à 1 an (46.6%) 4- Fièvre ayant persisté plus de 72 heures avant le diagnostic (41.6%). 5- Hémoglobine inférieure à 11 g% (38.8%). 6- L.C.R. contenant moins de 1000 leucocytes/mm<sup>3</sup> à l'admission (37.5%). 7- L.C.R. contenant plus de 100 leucocytes après plus de 7 jours d'antibiothérapie (28.5%). Nos critères se sont avérés à la fois sensibles et spécifiques puisque seulement 8 malades répondaient à 5 des 7 critères retenus dont les 6 enfants avec E.S.D.

**L**es méningites sont une des plus sévères infections causées par l'hemophilus influenzae<sup>1</sup>. Ces méningites comptent pour plus de 70% des méningites bactériennes de l'enfant<sup>2</sup> et affectent surtout les enfants de 6 mois à 5 ans. Malgré une antibiothérapie appropriée, la mortalité demeure quand même trop élevée et les séquelles trop nombreuses. L'effusion sous-durale, en particulier, se doit d'être diagnostiquée et traitée précocement.

Le présent rapport est une analyse rétrospective des données épidémiologiques et cliniques chez 44 cas de méningites à H.I. hospitalisés au CHUL entre le 1er janvier 1975 et le 31 décembre 1979. Étaient admis dans l'étude tous les cas de méningites où l'on avait isolé un H.I. du liquide céphalo-rachidien des malades.

## Méthodes

Nos critères d'identification de l'H.I. sont : bâtonnet polymorphe à gram négatif nécessitant les facteurs X et V pour sa croissance sur gélose nutritive. La sensibilité de l'organisme aux antibiotiques a été recherchée par la méthode de sensibilité sur disque de Kirby Bauer. La méthode décrite par Escamilla<sup>3</sup> a été utilisée de routine pour détecter la présence d'une bêta-lactamase.

L'Ampicilline seule fut donnée aux enfants hospitalisés en 1975, tandis qu'à compter de 1976, tous les malades ont reçu Ampicilline et Chloramphenicol en début de traitement. La dose d'Ampicilline employée a varié de 250 à 400 mg/kg pour

une moyenne de 366 mg/kg et le Chloramphenicol a été donné à des doses variant de 90 à 105 mg/kg pour une moyenne de 100 mg/kg. L'antibiotique était injecté par voie intra-veineuse du début à la fin du traitement.

## Résultats

### Données épidémiologiques

Nos méningites sont réparties sur les quatre saisons. Trois-quarts de nos malades ont moins de 3 ans, le plus jeune ayant 2 mois, et le plus vieux 7 ans et 9 mois. Les enfants mâles sont plus fréquemment atteints que les filles (1.4/1.0). Quarante enfants sont caucasiens, deux amérindiens, un inuit et un haïtien. (Tableau I p. 612).

### Données cliniques

11 malades étaient comateux ou semi-comateux à l'admission. Chez 12 malades, le diagnostic fut fait après plus de 72 heures de fièvre. (Tableau II p. 612).

La leucocytose variait de 3100 à 21400 pour une moyenne de 13,800. Le taux moyen d'hémoglobine était de 11.5%. 18 malades avaient une hémoglobine inférieure à 11g%. 29 des 37 hémocultures obtenues sont revenues positives. Le L.C.R. contenait en moyenne 3923 leucocytes/mm<sup>3</sup> variant de 2 à 40,000/mm<sup>3</sup>. 16 malades avaient moins de 1000 leucocytes/mm<sup>3</sup>. La protéinorachie variait de 18 à 538 mg% pour une moyenne de 215 mg%. Une coloration

1) M.D., pédiatre infectiologue, professeur agrégé de pédiatrie, chef du département de pédiatrie, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

2) M.D., résident, département de pédiatrie, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

3) M.D., infectiologue, professeur agrégé de microbiologie, directeur du service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à :

Docteur Pierre Déry  
2705 Boul. Laurier  
Ste-Foy, Québec  
G1V 4G2

### Abréviations

L.C.R. : Liquide céphalo-rachidien  
H.I. : Hemophilus Influenzae  
P.L. : Ponction lombaire  
E.S.D. : Effusion sous-durale

Tableau I

## Données épidémiologiques des 44 cas de méningites

| Age (années) |       |       |       | Saison    |     |         |       | Sexe |    |
|--------------|-------|-------|-------|-----------|-----|---------|-------|------|----|
| 0 - 1        | 1 - 3 | 3 - 5 | 5 - 8 | Printemps | Été | Automne | Hiver | ♂    | ♀  |
| 15           | 18    | 8     | 3     | 15        | 7   | 13      | 9     | 26   | 18 |

Tableau II

## Nombre d'enfants décédés ou ayant eu des complications\* selon certaines données cliniques.

| Données cliniques       |                     | Nombre de cas | Nombre (%) de malades avec complications | Nombre (%) de décès (2) ou d'effusions sous-durales (6) |
|-------------------------|---------------------|---------------|--|---|
| Age                     | ► 12 mois           | 29            | 11 (37.9)                                | 1 (3.4)   |
|                         | ◄ 12 mois           | 15            | 8 (53.3)                                 | 7 (46.6)  |
| Durée de la fièvre      | ◄ 72 Hres           | 32            | 14 (43.7)                                | 3 (9.3)   |
| Avant le diagnostic     | ► 72 Hres           | 12            | 5 (41.6)                                 | 5 (41.6)  |
| Condition à l'admission | Conscient           | 33            | 10 (30.3)                                | 2 (6.0)   |
|                         | Coma ou semi-Coma   | 11            | 9 (81.8)                                 | 6 (54.5)  |
| L.C.R. à l'arrivée      | ► 1000 leuco.       | 28            | 11 (39.2)                                | 2 (7.1)   |
|                         | ◄ 1000 leuco.       | 16            | 8 (50.0)                                 | 6 (37.5)  |
| Hémoglobine**           | ► 11 <sub>g</sub> % | 25            | 10 (40.0)                                | 0   |
|                         | ◄ 11 <sub>g</sub> % | 18            | 8 (44.4)                                 | 7 (38.8)  |
| Reprise de la fièvre    | Absente             | 32            | 12 (37.5)                                | 1 (3.1)   |
| encours de traitement   | Notée               | 10            | 5 (50.0)                                 | 5 (50.0)  |
| L.C.R. de Contrôle      | ◄ 100 leuco.        | 25            | 9 (36.0)                                 | 2 (8.0)   |
|                         | ► 100 leuco.        | 14            | 8 (57.1)                                 | 4 (28.5)  |

\* Autres que les effets secondaires aux antibiotiques. \*\* Hémoglobine non disponible pour un des malades décédés.

Tableau III

Complications chez 44 malades souffrant de méningites à *haemophilus influenzae*

|  |   |
|--|---|
| Epanchement sous-dural                 | 6 |
| Hypertension intra-crânienne           | 6 |
| Convulsions en cours de traitement     | 6 |
| Ataxie transitoire                     | 4 |
| Parésie                                | 2 |
| Abcès cérébraux                        | 2 |
| Coagulation intravasculaire disséminée | 1 |
| Arthrite                               | 1 |
| Effets secondaires des antibiotiques*  | 5 |
| Décès                                  | 2 |

\* Eruption, neutropénie

de gram sur le L.C.R. avait révélé la présence de microorganismes dans un peu plus de 50% des cas. Trois H.I. étaient résistants à l'Ampicilline, soit une incidence de 6.8%.

39 malades ont eu une ponction lombaire de contrôle après le 7<sup>ème</sup> jour de traitement. Chez 14 malades, il persistait une pléocytose supérieure à 100 leucocytes/mm<sup>3</sup>. Chez 10 malades, la fièvre est réapparue en cours de traitement après une accalmie d'au moins 24 heures.

Le tableau III fait état des décès et complications survenus chez 21 des 44 malades.

Aucun caucasien n'est décédé. Les deux décès sont survenus chez des enfants de race amérindienne et inuit moins de 24 heures après leur admission. Six enfants ont développé une E.S.D. dont deux avec abcès cérébraux et hémiparésies. Chez deux de ces six enfants, la scintigraphie cérébrale a été lue comme normale. Tous les cas d'hypertension intracrânienne sauf un sont survenus chez les enfants âgés de plus de 18 mois.

Quatre enfants ont fait une éruption morbiliforme au 9<sup>ème</sup> jour de leur traitement à l'Ampicilline et un autre a développé une neutropénie réversible sous traitement de Chloramphenicol.

Les différents paramètres cliniques, en tant qu'indices du pronostic des méningites à H.I., sont décrits au tableau II.

Si l'on fait exception des effets secondaires aux médicaments, 19 malades (43.1%) ont eu des complications. Plus particulièrement, 81.8% de ceux qui, à l'admission, étaient comateux ou semi-comateux ont eu une hospitalisation orageuse. Si l'on s'attarde aux complications

majeures (décès, E.S.D.) survenues chez 8 malades (18% des cas), elles sont particulièrement fréquentes chez les enfants qui étaient en coma ou semi-coma à l'admission (54.5%), qui ont eu une reprise de la fièvre en cours de traitement (50%), qui étaient âgés de moins de 1 an (46.6%), dont le diagnostic a été posé plus de 72 heures après le début de la fièvre (41.6%), dont l'hémo-

globine était inférieure à 11 g% à l'admission (38.8%) dont la P.L. révélait moins de 1000 leucocytes/mm<sup>3</sup> à l'admission (37.5%) et dont le L.C.R. contenait plus de 100 leucocytes/mm<sup>3</sup> après plus de 7 jours de traitement (28.5%).

## Discussion

La présente étude en plus d'infirmier les critères épidémiologiques, cliniques et diagnostiques qui caractérisent la méningite à H.I.<sup>2</sup> nous a permis d'identifier certains paramètres cliniques qui permettent au clinicien d'évaluer la sévérité de la maladie et de prévoir les complications.

Même si la plupart des malades sont âgés de moins de 3 ans<sup>4,5</sup>, il est important de noter que 25% des enfants décrits avaient de 3 à 8 ans. La méningite à H.I. est même décrite chez l'adulte<sup>1</sup>.

Un nombre important de méningites a été diagnostiqué pendant l'été et l'automne. Les méningites virales sont les plus fréquemment rencontrées à cette époque de l'année. Dans un tel contexte épidémiologique et avec plus du tiers des malades

► page 615

ET MAINTENANT...

# FLUCLOX\*

(FLUCLOXACILLINE)

## S'IMPOSE D'EMBLÉE



Il n'y a pas de substitut  
pour la qualité

**Ayerst**

ANADA

# FLUCLOX

(FLUCLOXACILLINE)

Un nouveau  
antibiotique  
AYERST

Taux de succès cliniques: <sup>1,2</sup>

**93%** dans les infections de la peau  
et des tissus mous

**94%** dans les infections des voies  
respiratoires hautes

FLUCLOX est efficace dans les affections suivantes: clous, phlegmons, anthrax, abcès, plaies, ulcères et plaies de lit infectés, pharyngite, amygdalite, sinusite, laryngite.

**POSOLOGIE: Adultes:** 250 à 500 mg aux 6 h. **Enfants:** De moins de 12 ans et pesant moins de 40 kg (88 lb): 125 à 250 mg aux 6 h. Nourrissons de moins de 6 mois: 25 mg/kg/jour aux 6 h.

(pour renseignements supplémentaires, voir les données essentielles sur le produit)

#### INDICATIONS

FLUCLOX (flucloxacilline sodique) peut être utilisé dans le traitement des infections des tissus mous et des voies respiratoires hautes dans lesquelles sont impliquées des souches de staphylocoques sensibles sécrétant ou non de la bêta-lactamase. Avant l'instauration du traitement, on doit procéder aux cultures appropriées et aux études de sensibilité; cependant, on peut administrer FLUCLOX avant même de connaître les résultats de l'antibiogramme s'il s'agit d'une infection sérieuse justifiant de l'antibiothérapie. Il est possible qu'on doive modifier ce traitement en fonction des résultats de l'antibiogramme.

#### CONTRE-INDICATIONS

L'usage de ce médicament est contre-indiqué chez les sujets qui ont des antécédents d'allergie aux pénicillines ou aux céphalosporines.

#### AVERTISSEMENT

Des réactions d'hypersensibilisation (anaphylaxie) se sont produites chez des sujets traités à la pénicilline. Bien que l'anaphylaxie soit plus fréquente suite à l'administration parentérale, elle s'est aussi produite après des doses orales de pénicilline. Ces réactions sont plus aptes à survenir chez les sujets ayant des antécédents d'allergie à de multiples allergènes. Et on a rapporté des réactions graves aux céphalosporines chez des personnes allergiques à la pénicilline. Avant d'administrer FLUCLOX ou toute pénicilline, on doit se renseigner sur les antécédents allergiques du sujet à l'égard des pénicillines, des céphalosporines ou d'autres allergènes. En présence de réactions allergiques, il faut interrompre immédiatement l'administration de FLUCLOX et instaurer la thérapeutique d'appoint appropriée. Les réactions anaphylactiques graves exigent l'injection immédiate d'épinéphrine. L'administration d'oxygène et de stéroïdes intraveineux et la conservation de la béance des voies aériennes par intubation, au besoin, sont les mesures d'appoint à utiliser.

#### PRÉCAUTIONS

On doit procéder périodiquement à l'évaluation des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique au cours d'un traitement prolongé au FLUCLOX. Le produit est excrété principalement par le rein. Les prises doivent être réduites chez les sujets porteurs de lésion rénale en fonction du degré d'insuffisance. En présence de lésion grave, il est suggéré de doser les taux sériques du médicament afin d'en prévenir les concentrations excessives. Le passage de toute pénicilline à travers la barrière hémato-encéphalique est facilité en présence d'inflammation des méninges ainsi qu'au cours de dérivation artificielle cœur-poumon. Lorsque ces conditions se produisent, particulièrement lorsqu'elles sont associées à l'insuffisance rénale, les taux sériques de flucloxacilline peuvent atteindre un niveau suffisamment élevé pour causer sur le système nerveux central des effets indésirables tels que la myoclonie, les convulsions et la perte de conscience. Bien qu'on n'ait jamais rapporté d'effets de cette nature avec FLUCLOX, le médecin doit tenir compte de la possibilité qu'ils surviennent. La possibilité que surviennent des surinfections à germes pathogènes mycotiques ou bactériens doit être prise en considération au cours du traitement. En présence de surinfections, ordinairement à *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*, on doit interrompre l'administration de FLUCLOX et instaurer la thérapeutique appropriée. La sécurité de FLUCLOX en traitement des infections chez les femmes enceintes n'est pas établie. L'expérience chez les nourrissons étant limitée, on doit peser le risque et les avantages du traitement avant d'administrer FLUCLOX. Le cas échéant, on doit procéder à intervalles fréquents à l'évaluation de la fonction rénale puisque celle-ci n'est pas parfaitement développée chez les nourrissons et que la pénicilline est excrétée par le rein. La flucloxacilline est excrétée en quantités infinitésimales dans le lait maternel. La mère ne doit donc pas donner le sein à son nourrisson mais choisir un autre mode d'alimentation.

#### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions suivantes sont susceptibles de se produire au cours du traitement au FLUCLOX: Réactions de sensibilisation: éruption cutanée (survenant dans environ 1% des cas), prurit, urticaire, éosinophilie, fièvre médicamenteuse et réactions de type choc anaphylactique. Troubles gastro-intestinaux: Des troubles de cette nature se manifestent

chez environ 5% des sujets; ils consistent en diarrhée, nausées, spasmes abdominaux, flatulence, intolérance gastrique ou intestinale, constipation et vomissements. Effets hépatiques: On a constaté au cours du traitement une légère élévation de la transaminase glutamique-oxalacétique (T.G.O.), de la phosphatase alcaline et de la déshydrogénase lactique; cependant, on ne connaît pas la signification de ces élévations. Effets rénaux: Des élévations des taux d'azote uréique du sang et d'acide urique ont été rapportées. Dyscrasies sanguines: De rares cas d'anémie, de leucopénie, de lymphocytose, des élévations et des baisses de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été signalés. SNC: Dépression, anorexie, euphorie, céphalées, étourdissement. Réactions diverses: Hyperglycémie, sécheresse de la bouche, glossite (candidiase orale), douleurs articulaires, angine, brûlures d'estomac, goût désagréable, augmentation de fréquence des mictions.

#### TRAITEMENT DU SURDOSAGE

À part les mesures générales d'appoint, aucun traitement spécifique n'est recommandé contre le surdosage. La dialyse et le rein artificiel n'ont eu aucun effet d'importance sur l'élimination de la flucloxacilline.

#### STABILITÉ ET MODE DE RECONSTITUTION

**POUDRE:** La poudre demeure stable 2 ans à la température ambiante.  
**MISE EN SOLUTION:** Diluer avec 54 ml d'eau pour obtenir 100 ml; agiter. La solution ainsi obtenue (pour administration orale) demeure stable 7 jours au réfrigérateur à 4°C.

| PRODUIT              | CONCENTRATION |
|----------------------|---------------|
| #679, FLUCLOX* - 125 | 125 mg/5 ml   |
| #680, FLUCLOX* - 250 | 250 mg/5 ml   |

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**ADULTES:** 250 - 500 mg aux 6 heures  
**ENFANTS:** De moins de 12 ans et pesant jusqu'à 40 kg (88 lb):  
125 - 250 mg aux 6 heures  
(25 à 50 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 6 heures).  
Nourrissons jusqu'à 6 mois:  
25 mg/kg/jour en doses fractionnées aux 6 heures (voir Précautions).  
La posologie ne doit pas dépasser la dose recommandée pour adultes.

N.B. Les doses maximales indiquées doivent être réservées aux infections graves.

Pour obtenir les taux sanguins maximaux, on doit administrer FLUCLOX une heure avant les repas.

Dans les maladies rénales, la posologie doit être réduite en fonction de la lésion du rein (voir Précautions).

#### FORMES POSOLOGIQUES:

**GÉLULES:** N° 673 - La gélule renferme 250 mg de flucloxacilline sous forme de sel de sodium. Flacons de 100.  
N° 675 - La gélule renferme 500 mg de flucloxacilline sous forme de sel de sodium. Flacons de 100.  
**LIQUIDES:** N° 679 - Mis en solution tel qu'indiqué, Fluclox renferme aux 5 ml (c. à 125 mg de flucloxacilline sous forme de sel de sodium. Flacons de 100 ml. Poudre pour obtenir 100 ml.  
N° 680 - Mis en solution tel qu'indiqué, Fluclox renferme aux 5 ml (c. à 250 mg de flucloxacilline sous forme de sel de sodium. Flacons de 100 ml. Poudre pour obtenir 100 ml.

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

1. Price, J.D., J.W. Harding: Flucloxacillin in the treatment of infectious conditions in children. *Current Medical Research and Opinion*: Vol. 3, No. 2:77, 1975.  
2. Crofts, H.G.: *New Zealand Medical Journal*, Vol. 87:308 (10 mai, 1978)

CCPP \* marque déposée  
MÉMBRE usager inscrit

ACIM FLUCLOX\*, de fabrication canadienne  
selon accord avec BEECHAM INC.

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

Il n'y a pas de substitut  
pour la qualité

Ayers

ayant moins de 1000 leucocytes dans leur L.C.R., on risque de porter à tort un diagnostic de méningite virale.

Le pourcentage d'hémocultures positives (78%) est comparable à celui du Boston City Hospital<sup>6</sup>. Dans la plupart des cas où l'hémoculture n'a pas été faite, l'enfant s'était présenté avec choc ou convulsion à l'admission. La prise de Pénicilline (3 malades), d'Ampicilline (1 malade) ou d'Erythromycine (1 malade) n'a pas empêché l'organisme de survivre dans le sang. Cependant, les deux enfants ayant reçu Amoxicilline avaient des hémocultures négatives. La meilleure absorption intestinale de cet antibiotique en est possiblement la cause. Près de 7% de nos souches étaient résistantes à l'Ampicilline, ce qui correspond au taux rapporté ailleurs au Québec et au Canada<sup>7</sup>.

Notre taux de décès à 4.5% est comparable à d'autres centres pédiatriques<sup>4,5,8</sup>. Il n'y eut aucun décès chez les caucasiens. Les deux enfants inuit et amérindiens décédés venaient de régions éloignées du Québec et étaient moribonds à leur arrivée dans notre centre hospitalier. Ils étaient âgés de moins de 1 an, de même que 5 des 6 enfants ayant développé une E.S.D. D'autres avaient déjà noté la sévérité de la maladie chez les enfants de moins de 1 an<sup>9</sup>.

Le taux d'E.S.D. rapporté ici est assez faible<sup>3,10,11</sup>. Cependant, il faut noter que nous n'avons jamais pratiqué de ponction sous-durale systématique, limitant cet examen aux malades présentant des signes ou symptômes cliniques suggestifs de cette entité. La scintigraphie cérébrale quoiqu'utile est souvent négative<sup>2</sup>. Par contre, la présence d'abcès cérébraux chez deux de nos malades est surprenante puisque cette entité est quasi inexistante avec l'H.I.

En plus du très jeune âge (< 12 mois), de la présence d'une maladie sévère à l'admission ou d'une infection présente depuis plus de 72 heures, deux examens de laboratoire semblent indiquer un mauvais pronostic. Il s'agit de la présence d'hémoglobine inférieure à 11 g% et d'un décompte cellulaire du L.C.R. inférieur à 1000 leucocyte/mm<sup>3</sup> à l'admission. Selon Herson<sup>9</sup>, le pronostic à long terme de ces enfants est aussi très réservé.

Notre étude confirme que la reprise de la fièvre en cours de traitement ne signifie pas nécessairement une complication<sup>13</sup>. Par contre, il est rassurant de constater que l'E.S.D. s'accompagne habituellement d'une reprise de la fièvre.

Un seul enfant de moins de 18 mois a présenté des signes d'hypertension intracrânienne. Il est probable que la non fusion des sutures crâniennes protège le nourrisson contre cette complication.

Notre taux de L.C.R. anormal en fin de traitement est faible comparé à celui de Jacob<sup>14</sup> et Chartrand<sup>15</sup> mais leur critère (>50-60 cellules/mm<sup>3</sup>) était différent du nôtre. Cela explique peut-être pourquoi ils n'ont pas pu établir une relation avec les complications ou la sévérité de la maladie. Chez nos malades, la possibilité d'E.S.D. était trois fois plus élevée si la P.L. de contrôle montrait plus de 100 cellules/mm<sup>3</sup>.

Cette étude rétrospective démontre donc certains facteurs de risque qui peuvent être identifiés à l'admission de l'enfant souffrant d'une méningite à H.I., à savoir : un âge inférieur à 12 mois, un diagnostic posé plus de 72 heures après le début de la fièvre, la présence de coma ou semi-coma, une hémoglobine inférieure à 11 g% et moins de 1000 cellules à l'examen du L.C.R. En cours d'hospitalisation, une re-

prise de la fièvre ou un L.C.R. montrant plus de 100 cellules en fin de traitement sont d'autres indices utiles.

Quoique l'on ait mis en doute l'utilité de répéter la P.L. en fin de traitement<sup>14,15</sup>, cet examen, lorsque associé à d'autres paramètres cliniques, nous a permis d'identifier les enfants à risque de complications sévères (Tableau IV).

Nos critères se sont avérés à la fois sensibles et spécifiques puisque seulement 8 malades répondaient à 5 des 7 critères retenus dont les 6 enfants avec E.S.D. Une attention particulière à ces paramètres cliniques devrait permettre d'identifier les malades à risque dès l'admission, ceux chez qui l'on devrait suspecter l'E.S.D. en cours de traitement, et probablement ceux qui nécessiteront des visites de contrôle plus fréquentes après leur hospitalisation.

## summary

44 cases of H.I. meningitis hospitalized between 1975 and 1979 inclusively were reviewed. 47.7% of patients had complications. Two died (4.5%) and six developed subdural effusions (13.6%). Those major complications were specially frequent in children with the following clinical parameters: 1- Coma or semi-coma on admission (54.4%). 2- Relapse of fever during treatment (50%). 3- Less than one year old (46.6%). 4- More than 72 hours of fever before diagnosis (41.6%). 5- Hemoglobin less than 11 g% (38.8%). 6- Less than 1000 leucocytes/mm<sup>3</sup> in C.S.F. on admission (37.5%). 7- More than 100 leucocytes/mm<sup>3</sup> in C.S.F. after more than 7 days of antibiotherapy (28.5%). Those parameters were sensitive and specific since only 8 patients had 5 of those 7 criteria, of which the 6 children with subdura effusion.

Tableau IV

Données cliniques chez les 2 malades décédés et les 6 malades ayant présenté une effusion sous-durale

| Données cliniques                           | Malades décédés  |                   | Malades avec effusion sous-durale |   |                |   |   |   |
|---|------------------|-------------------|-----------------------------------|---|----------------|---|---|---|
|   |                  |                   |                                   |   |                |   |   |   |
| Age < 12 mois                               | +                | +                 | +                                 | + | ○ <sup>2</sup> | + | + | + |
| Fièvre > 72 heures avant le diagnostic      | +                | +                 | ○                                 | ○ | +              | + | + | + |
| Coma ou semi-coma à l'admission             | +                | +                 | ○                                 | ○ | +              | + | + | + |
| L.C.R. < 1000 leucocytes à l'admission      | ○                | +                 | +                                 | + | +              | + | ○ | + |
| Hb < 11 g%                                  | +                | ND <sup>(3)</sup> | +                                 | + | +              | + | + | + |
| Reprise de la fièvre en cours de traitement | - <sup>(4)</sup> | -                 | +                                 | + | ○              | + | + | + |
| L.C.R. de contrôle > 100 leucocytes         | -                | -                 | +                                 | + | +              | ○ | + | ○ |

(1) + : Présente

(3) ND : Non disponible

(2) 0 : Absente

(4) - : Ne s'applique pas

## bibliographie

1. Bergeron, M.G., Gagné, J.M., Déry, P., Gauvreau, L. :

L'Haemophilus Influenzae en 1980. Aspect clinique, microbiologique et thérapeutique. Une revue. Union Méd. Canada, 109 : 499, 1980.

2. Smith D.H., Ingram D.L., Smith A.L., Gilles F., Bresnau M.J. :

Bacterial Meningitis. Pediatrics, 52 : 586, 1973.

3. Escamilla, S. :

Susceptibility of Haemophilus Influenzae to Ampicillin as determined by use of a modified, one minute bêta-lactamase test. Antimicrob. Ag. Chemother., 9 : 196, 1976.

4. Peter, G., Smith, D.H., :

Haemophilus Influenzae Meningitis at the Children's Hospital Medical Center in Boston, 1958 to 1973. Pediatrics, 55 : 523, 1975.

5. Parke, Jr. J.C., Shcneerson, R., Robbins, J.B. :

The attack rate, age incidence, racial distribution and case fatality rate of Hemophilus Influenzae type of meningitis in Mecklenburg County, North Carolina. J. Pediat., 81 : 765, 1972.

6. Finland, M., Barnes, M.W., :

Acute bacterial meningitis at Boston City Hospital during 12 selected years, 1935-1972. J. Infect. Dis., 136 : 400, 1977.

7. Scheifele, D.W. :

Ampicillin resistant Haemophilus Influenzae in Canada : Nation wide survey of hospital laboratories. Can. Med. Asso. J., 121 : 198, 1979.

8. Smith, Jr., E.W.P., Haynes, R.W. :

Changing incidence of Hemophilus Influenzae Meningitis. Pediatrics, 50 : 723, 1972.

9. Herson, V.C., Todd J.K. :

Prediction of Morbidity in Haemophilus Influenzae Meningitis. Pediatrics, 59 : 35, 1977.

10. Barrett F.F., Taber, L.H., Morris, C.R., Stephenson, N.B., Clark, D.J. :

A 12 year review of the antibiotic management of Hemophilus Influenzae Meningitis. Pediat., 81 : 370, 1972.

11. Feigin, R.D., Stechenberg, B.W., Chang, M.J., et coll. :

Prospective evaluation of treatment of Haemophilus Influenzae Meningitis. J. Pediat., 88 : 542, 1976.

12. Yalaz, K., Treves, S. :

Brain scanning and cerebral radioisotope angiography (CRA) in children. Pediatrics, 54 : 696, 1974.

13. Balagtas, R.C., Levin, S., Nelson, K.F., Gotoff, J.P. :

Secondary and prolonged fever in bacterial meningitis. Pediat., 77 : 957, 1970.

14. Jacob, J., Kaplan, R.S. :

Bacterial Meningitis. Limitations of repeated lumbar puncture. A.J.D.C., 131 : 46, 1977.

15. Chartrand, S.A., Cho, C.T. :

Persistent pleocytosis in bacterial meningitis. Pediat., 88 : 424, 1976.

# Motrin

(ibuprofène)

### Renseignements thérapeutiques

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

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

L'ibuprofène est rapidement métabolisé, et son élimination se fait dans l'urine. L'excrétion est virtuellement complète 24 heures après la dernière dose. La demi-vie sérique de l'ibuprofène est de 1,8 à 2 heures. On n'a pu déceler ni accumulation du médicament ni induction enzymatique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Interactions médicamenteuses

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

**Acide acétylsalicylique (A.S.):** Des études sur les animaux démontrent que l'acide acétylsalicylique

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

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

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

**Tractus digestif:** Les réactions défavorables les plus fréquentes avec l'ibuprofène concernent le tractus digestif. Fréquence de 3 à 9%: Nausées, douleur épigastrique, pyrosis.

1 à 3%: Diarrhée, troubles abdominaux, nausées et vomissements, indigestion, constipation, crampes ou douleurs abdominales, réplétion des voies gastro-intestinales (ballonnement, flatulence).

moins de 1%: Ulcère gastrique ou duodénal avec saignement ou perforation, hémorragie gastro-intestinale, méléna, hépatite, ictère, anomalie de la fonction hépatique (TGOS, bilirubine sérique et phosphatase alcaline).

### Système nerveux central:

Fréquence de 3 à 9%: Vertige  
1 à 3%: Céphalée, nervosité,  
moins de 1%: Dépression, insomnie.

Rapport de causalité inconnu: Parasthésie, hallucinations, anomalies oniriques.

### Peau:

Fréquence de 3 à 9%: Eruption cutanée (y compris le type maculo-papuleux)

1 à 3%: Prurit,  
moins de 1%: Eruption vésiculo-bulleuse, urticaire, érythème polymorphe.

Rapport de causalité inconnu: Alopécie, syndrome de Stevens-Johnson.

### Vue et ouïe:

Fréquence de 1 à 3%: Tinnitus,  
moins de 1%: Amblyopie (vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, scotome, changement de la vision colorée). Tout trouble visuel durant un traitement à l'ibuprofène nécessite un examen ophtalmologique (Voir PRÉCAUTIONS).

Rapport de causalité inconnu: Conjonctivite, diplopie, névrite optique.

### Metabolisme:

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

### Sang:

Fréquence de moins de 1%: Leucopénie et baisse du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Rapport de causalité inconnu: Anémie hémolytique, thrombocytopenie, granulocytopenie, épisodes de saignement (purpura, épistaxis, hématurie, ménorragie).

### Appareil circulatoire:

Fréquence de moins de 1%: Insuffisance cardiaque chez les malades avec fonction cardiaque marginale, pression sanguine élevée.

Rapport de causalité inconnu: Arythmie (tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, palpitations).

### Allergies:

Fréquence de moins de 1%: Anaphylaxie (Voir CONTRE-INDICATIONS).

Rapport de causalité inconnu: Fièvre, maladie sérique, syndrome de lupus érythémateux.

### Système endocrinien:

Rapport de causalité inconnu: Gynécomastie, réaction hypoglycémique.

### Reins:

Rapport de causalité inconnu: Diminution de la clairance de créatinine, polyurie, urémie.

**Symptômes et traitement du surdosage:** Un enfant de 19 mois pesant 12 kg et ayant pris 2800 à 4000 mg d'ibuprofène a présenté de l'apnée et de la cyanose, et n'a réagi qu'à des stimulations douloureuses. Oxygène et liquides par voie parentérale lui ont été administrés; après 12 heures il semblait complètement remis. Deux autres enfants (de 10 kg chacun) ont pris chacun 1200 mg d'ibuprofène sans manifester d'intoxication aiguë et sans conséquences ultérieures fâcheuses. Un homme de 19 ans ayant pris 8000 mg d'ibuprofène a éprouvé du vertige, et on a observé du nystagmus. Il s'est remis sans séquelles après hydratation parentérale et trois jours de repos au lit.

En cas de surdosage aigu, vider l'estomac par vomissement ou lavage. On retrouvera toutefois peu de médicament si le délai depuis la prise a dépassé une heure. Le médicament étant acide et son excrétion se faisant dans l'urine, il est théoriquement recommandé d'administrer un alcali et de provoquer une diurèse.

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

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

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

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

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

### Monographie envoyée sur demande.

7910 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 1542 1A

**Upjohn**

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

ACIM  
PAAB  
CCPP

# Rôle de la photocoagulation dans les thromboses veineuses rétinienne

Yvon Tardif<sup>(1)</sup>, Guy Gélinas,<sup>(2)</sup> Mario Malenfant<sup>(3)</sup> et Alain Rousseau<sup>(4)</sup>

## Résumé

Nous revoyons 123 cas de thromboses veineuses rétinienne pour évaluer le rôle de la photocoagulation dans la prévention et le traitement des complications de cette pathologie. Alors que l'œdème rétinien de la région maculaire répond peu au traitement et que les critères de photocoagulation demeurent à déterminer, il est certain par ailleurs que les foyers de néovascularisation rétinienne secondaires aux thromboses veineuses sont enrayerés par le traitement et on prévient ainsi la catastrophe visuelle que constitue l'hémorragie massive du vitré.

**L**a thrombose veineuse rétinienne se présente habituellement de façon dramatique chez le sujet atteint ; le tableau comprend une baisse importante de l'acuité visuelle et une rétine farcie d'hémorragies si la thrombose est centrale, tandis que si elle implique une branche seulement, les symptômes et signes cliniques correspondent à l'étendue de la zone rétinienne où le drainage est compromis.

Le diagnostic se confirme avec l'ophtalmoscope direct, comme pouvait le faire von Michel en 1878<sup>1</sup>. Brièvement, on classifie la thrombose veineuse rétinienne comme suit : thrombose centrale ou obstruction de la veine centrale, généralement à son entrée à la papille optique ; thrombose altitudinale (supérieure ou inférieure) ou obstruction en haut ou en bas de la marge papillaire ; thrombose d'une branche ou obstruction périphérique à la papille, généralement à la croisée d'une artère.

La thrombose veineuse rétinienne est une maladie des gens âgés, surtout durant la soixantaine et est plus fréquente chez les hommes. Les maladies associées sont surtout le glaucome, l'hypertension artérielle et l'artériosclérose.<sup>2</sup>

## Rôle de la photocoagulation

En raison des succès certains obtenus dans le traitement de la rétinopathie diabétique par la photocoagulation, Krill dès 1971 utilise le laser à l'argon pour traiter les complications des thromboses veineuses<sup>(3)</sup>. Les foyers néo-vasculaires compliquant une thrombose peuvent résulter en une hémorragie massive du vitré, compromettant à jamais l'acuité visuelle.

Par la suite, d'autres auteurs utilisent la photocoagulation pour traiter l'œdème maculaire persistant<sup>4,5</sup>. Le traitement est efficace pour diminuer l'œdème rétinien qui s'installe par stase mais l'amélioration de l'acuité visuelle n'est généralement pas significativement supérieure que dans les cas non traités<sup>6</sup>.

## Matériel et méthodes

Notre étude porte sur 123 yeux porteurs de diverses thromboses rétinienne, traités au service d'ophtalmologie du CHUL entre 1971 et 1979. Le suivi a varié entre 6 mois et 8 ans, pour une moyenne de 19 mois. Seuls les dossiers complets ont été retenus.

Les cas sont divisés en deux groupes, le groupe I comprenant 26 yeux non traités et le groupe II, 97 yeux photocoagulés.

Les types de thromboses retrouvés sont décrits sur le tableau 1. On a relevé 4 thromboses hémisphériques supérieures, 5 hémisphériques inférieures, 51 temporales supérieures, 32 temporales inférieures, 26 centrales et 5 autres (combinaison de types). Le tableau indique également le pourcentage des cas photocoagulés.

Le groupe non photocoagulé comprenait donc 26 yeux, dont 9 thromboses centrales et 17 partielles. Les critères pour ne pas traiter étaient les suivants : absence d'ischémie importante à l'angiogramme fluororétinien, absence de néovascularisation et absence d'œdème maculaire de longue durée. Les figures 1 et 2 illustrent un cas de thrombose de la veine centrale non traité.

Le groupe photocoagulé comprenait 97 yeux (tableau I). Dans tous les cas, le

- 1) et 4) M.D., F.R.C.S., membres du service d'ophtalmologie du CHUL.
- 2) M.D., F.R.C.S., membre du service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Régional de la Mauricie.
- 3) M.D., F.R.C.S., membre du service d'ophtalmologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus et consultant en ophtalmologie du CHUL.

### Tirés-à-part :

Yvon Tardif, CHUL, 2705, Boul. Laurier, Ste-Foy.

Tableau I

| Groupe Type Thrombose | I         | II        |
|-----------------------|-----------|-----------|
| Hémisphérique         |           |           |
| Sup.                  | 2 (8%)    | 2 (2%)    |
| Inf.                  | 2 (8%)    | 3 (3%)    |
| Temporale             |           |           |
| Sup.                  | 7 (27%)   | 44 (45%)  |
| Inf.                  | 5 (19%)   | 27 (28%)  |
| Centrale              | 9 (34%)   | 17 (18%)  |
| Autres                | 1 (4%)    | 4 (4%)    |
| Total                 | 26 (100%) | 97 (100%) |

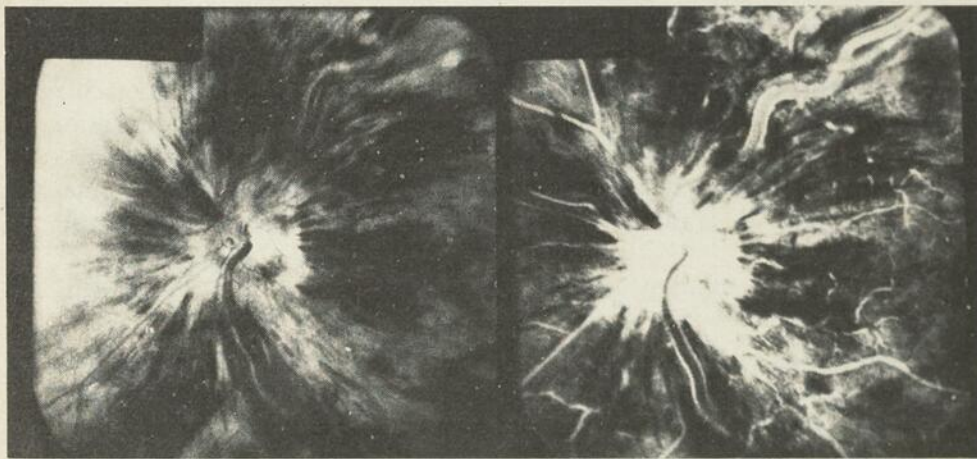


Figure 1 — Thrombose de la veine centrale chez un diabétique de 64 ans, thrombose à caractère hémorragique, avec peu d'ischémie. Acuité visuelle : 6/24.

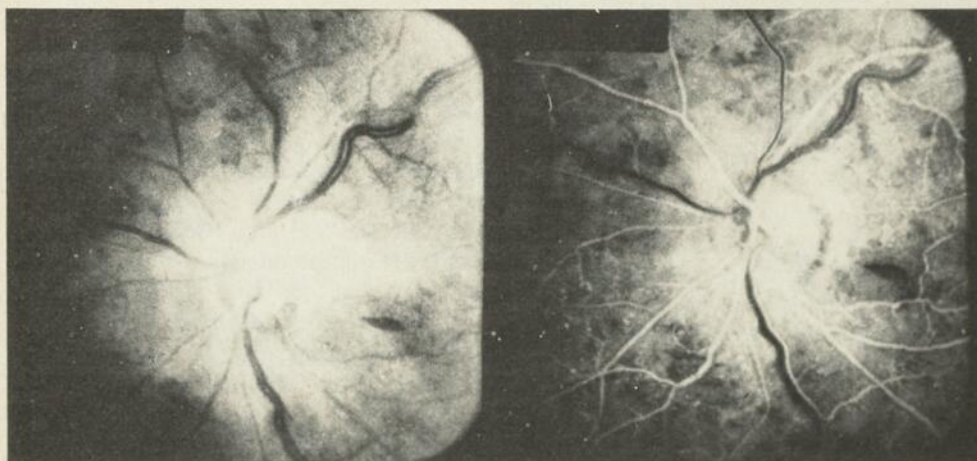


Figure 2 — Même oeil qu'en figure 1, 6 mois plus tard. Régression du caractère hémorragique. Acuité visuelle : 6/24.

Tableau II

| Groupe Type Traitement      | I              | II             |
|-----------------------------|----------------|----------------|
| Sans photocoagulation       | 26 (21%)       |                |
| Photocoagulation Secteur    |                | 79 (64%)       |
| Photocoagulation Pan - Ret. |                | 18 (15%)       |
| Total (100%)                | 26 / 123 (21%) | 97 / 123 (79%) |

traitement a été appliqué avec un laser à l'argon. Une soustraction panrétinienne a été réalisée dans 18 yeux et un traitement sectoriel dans 79 yeux (tableau II). Alors que le traitement sectoriel variait suivant l'étendue de la thrombose, la photocoagulation panrétinienne consistait en l'application de 2,000 à 2,500 lésions de 200 à 500 microns, à une puissance variable selon la réaction du sujet.

Les critères de photocoagulation pour une thrombose de branche incluaient la présence de foyers néovasculaires et/ou un oedème maculaire de plus de 3 mois (Fig. 3 et 4).

Quant à la thrombose centrale, les critères de photocoagulation étaient la présence de néovascularisation et/ou des signes d'ischémie sévère à l'angiogramme fluoro-rétinien (Fig. 5 et 6).

### Résultats

L'évolution de l'acuité visuelle pour les 26 cas non photocoagulés est illustrée dans les tableaux III et IV. Lors du diagnostic, l'acuité visuelle était inférieure à 6/60 (14 cas), de 6/15 à 6/30 (7 cas) et de 6/6 à 6/12 (5 cas). À la fin du suivi, l'acuité visuelle avait tendance à être soit mauvaise (12 cas à moins de 6/60) soit excellente (12 cas de 6/6 à 6/12).

Tableau III:

#### Groupe I

| Acuité visuelle au début | Nombre de cas | %  |
|--------------------------|---------------|----|
| ≤ 6/60                   | 14            | 54 |
| 6/15 à 6/30              | 7             | 27 |
| 6/6 à 6/12               | 5             | 19 |

Tableau IV:

#### Groupe I

| Acuité visuelle à la fin | Nombre de cas | %  |
|--------------------------|---------------|----|
| ≤ 6/60                   | 12            | 46 |
| 6/15 à 6/30              | 2             | 8  |
| 6/6 à 6/12               | 12            | 46 |

Tableau V:

#### Groupe II

| Acuité visuelle au début | Nombre de cas | %  |
|--------------------------|---------------|----|
| ≤ 6/60                   | 35            | 36 |
| 6/15 à 6/30              | 37            | 38 |
| 6/6 à 6/12               | 25            | 26 |

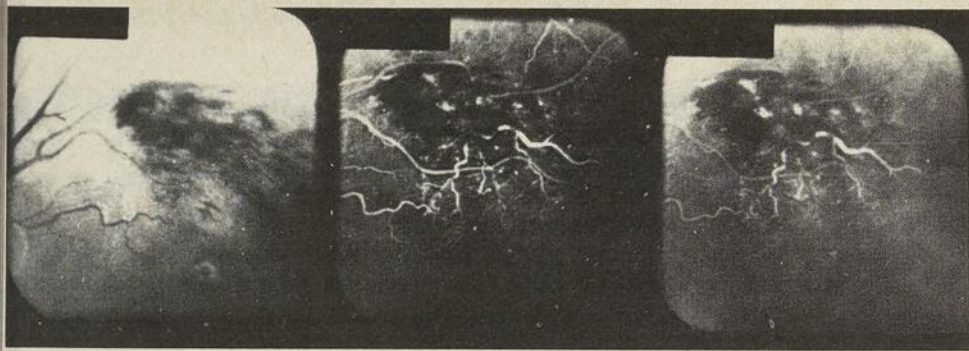


Figure 3 — Patient de 64 ans, avec une thrombose de la branche temporelle supérieure, présente depuis 18 mois à l'histoire clinique. Présence d'oedème maculaire. Acuité visuelle : 6/120.



Figure 4 — Même patient qu'en figure 3, 11 mois plus tard. Régression des hémorragies, amélioration de l'oedème maculaire. Acuité visuelle : 6/60.

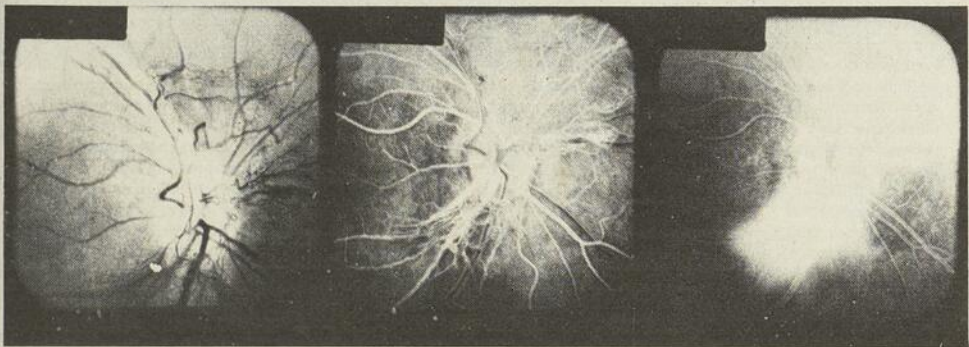


Figure 5 — Foyers de néovascularisation à la papille chez une femme de 37 ans, ayant fait une thrombose veineuse centrale 18 mois auparavant. Acuité visuelle de 6/15 nettement menacée.

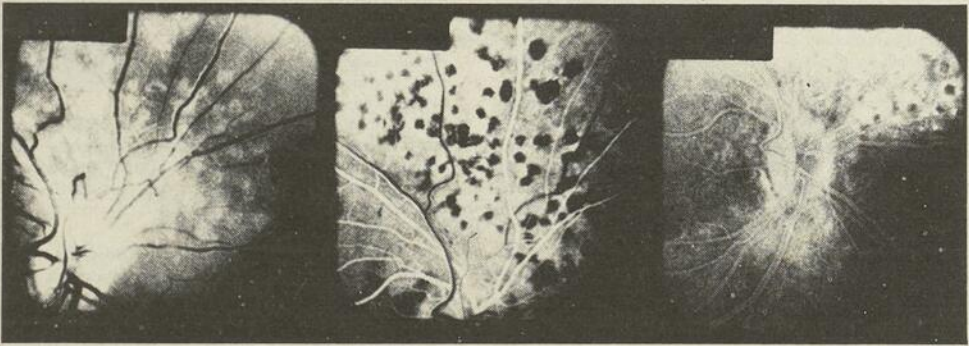


Figure 6 — Même oeil qu'en figure 5, 10 mois plus tard. Régression spectaculaire de la néovascularisation. Acuité visuelle : 6/9.

Pour les 97 cas photocoagulés, l'acuité visuelle a évolué de façon plus uniforme. En effet, lors du diagnostic, 35 cas avaient moins de 6/60, 37 entre 6/15 et 6/30 et 25 de 6/6 à 6/12. À la fin du suivi, 29 présentaient moins de 6/60, 27 entre 6/15 et 6/30 et 41 entre 6/6 et 6/12 (Tableaux V et VI).

Les principales complications de la thrombose veineuse ont évolué de façon suivante (Tableau VII). L'oedème maculaire a régressé spontanément dans 4 cas sur 8, et 28 cas sur 47 par la photocoagulation. La néovascularisation, présente seulement dans le groupe traité, a été maîtrisée dans 23 cas sur 29.

Quant au glaucome néovasculaire à la fin du suivi, complication majeure de la thrombose centrale, il a été observé dans 2 cas sur 9 dans le groupe non traité et dans 1 cas sur 17 dans le groupe traité.

## Discussion

Certains critères de photocoagulation pour les thromboses veineuses rétiniennes sont certainement pertinents à la lumière de nos résultats. Ces critères sont :  
1) la présence de foyers néovasculaires dans le but de prévenir une hémorragie massive du vitré ;  
2) la présence d'une thrombose centrale très ischémique à l'angiofluorogramme rétinien, ne montrant aucune amélioration dans les trois mois suivant l'installation de la thrombose.

Dans le cas des foyers néovasculaires, ils mènent invariablement à la catastrophe visuelle à la suite d'hémorragies massives. De tels foyers ont été régressés dans 23 cas sur 29. Nos résultats sont en concordance avec ceux de Zweng<sup>7</sup> et Cleasby<sup>8</sup>.

Les effets bénéfiques de la photocoagulation sont aussi prouvés pour améliorer un glaucome néovasculaire secondaire à une thrombose centrale et pour prévenir un tel glaucome dans les cas de thromboses ischémiques<sup>9</sup>. Dans notre série, un seul cas sur 17 a développé un tel glaucome, alors que la fréquence est de 20% à 33% des cas non traités<sup>9</sup>.

Tableau VI:

### Groupe II

| Acuité visuelle à la fin | Nombre de cas | %  |
|--------------------------|---------------|----|
| ≤ 6/60                   | 29            | 30 |
| 6/15 à 6/30              | 27            | 28 |
| 6/6 à 6/12               | 41            | 42 |

Tableau VII

| Groupe               | 1 | 11 |
|----------------------|---|----|
| <b>Complications</b> |   |    |
| Oedème maculaire     |   |    |
| Début                | 8 | 47 |
| Fin                  | 4 | 19 |
| Néovascularisation   |   |    |
| Début                | 0 | 29 |
| Fin                  | 0 | 6  |

Les critères de traitement de l'oedème maculaire demeurent litigieux. En effet, nos résultats ne sont guère concluants (Tableau VII). Plusieurs autres croient que

par ailleurs l'évolution naturelle est aussi favorable que si les cas sont photocoagulés<sup>6,10</sup>. Une étude est cependant en cours aux États-Unis sous l'égide de l'American Academy of Ophthalmology sur ce sujet. Le projet regroupe plusieurs centres universitaires et comporte l'observation de groupes traités et non traités sur une large échelle.

En conclusion, la photocoagulation est certes un atout important dans le traitement des thromboses veineuses malgré que certaines indications sont à préciser. Son mécanisme d'action est encore incertain, mais on observe généralement une nette diminution de l'œdème rétinien dans les 2 à 3 semaines suivant le traitement, avec absorption des hémorragies et diminution de calibre des vaisseaux artériels.

### summary :

We review 123 cases of retinal vein thrombosis in order to assess the role of photocoagulation in preventing the complications of this entity. Our findings show that retinal oedema of the macular area is not improved significantly by the treatment according to our criteria for treatment; however, we think new criteria for treating macular oedema have to be precised. We also prove that neovascular retinal fronds developing after venous thrombosis are eradicated by photocoagulation in most cases and so preventing massive vitreous hemorrhages.

### bibliographie :

1. Von Michel, J. : Arch. fr. ophtalmol., 24:37, 1878.
2. Mancall, I.T. : Occlusion of Central Retinal Vein. Arch. ophthalmol., 46:668, 1951.
3. Krill, A.E., Archer, D., Newell, F.W. : Photocoagulation in complications secondary to branch vein obstruction. Arch. Ophthalmol., 85:48, 1971.
4. Gitter, K.A., Cohen, G., Baber, B.W. : Photocoagulation in venous occlusive disease. Amer. J. Ophthalmol., 79:578, 1975.
5. Zweng, H.C., Little, H.L., Vassiliadis, A. : Argon laser photocoagulation. C.V. Mosby Co., St-Louis, 1977.
6. Michels, R.G., Gass, J.D.M. : The natural course of retinal branch vein obstruction. Trans. Amer. Acad. Ophthalmol., 78:166, 1974.
7. Zweng, H.C., Fahrenbruch, R.C., Little, H.L. : Argon laser photocoagulation in the treatment of retinal vein occlusion. In : Norton, E. : Limitation and prospects for retinal surgery. Mod. Probl. Ophthalm., 12:261, 1974.
8. Cleasby, G.W. et Coll. : Retinal branch vein occlusion. Clin : Norton, E. : Limitation and prospects for retinal surgery. Mod. Probl. Ophthalm., 12:254, 1974.
9. Coscas, G. et Dhermy, P. : Occlusions veineuses rétinienne. Masson, Paris, 1978.
10. Sidney, S.C. : Photocoagulation in retinal vein occlusion. Thèse médecins, La Haye, 1976, 1-241.

# Restoril. Un sommeil qui se rapproche du sommeil naturel.

**Action:** Le Restoril (témazépam) est un hypnotique actif de la série des benzodiazépines. En laboratoire d'étude sur le sommeil, le témazépam a diminué le nombre de réveils nocturnes sans affecter la période de latence du sommeil. L'arrêt du médicament n'a pas donné lieu à une insomnie de rebond. Le témazépam a diminué le stade 3 du sommeil, ainsi que l'ensemble des stades 3 et 4, et il a rallongé, par compensation, le stade 2, sans toutefois altérer la période de MOR (mouvements oculaires rapides).

Le témazépam oral est bien absorbé par l'organisme humain. Sa demi-vie plasmatique est de 8 à 10 heures (les variations d'un sujet à l'autre étant considérables). Un état d'équilibre a été atteint par des doses multiples en trois à cinq jours, en général. Le médicament est éliminé surtout par les urines, sous forme de métabolites inactifs 0-conjugués.

**Indications et emploi clinique:** Le Restoril (témazépam) est un hypnotique utile dans le traitement à court terme de l'insomnie. Il ne diminue pas, toutefois, la période d'endormissement.

Son efficacité n'a pas encore été démontrée chez les personnes de moins de 18 ans. Comme les autres hypnotiques, le Restoril n'est pas indiqué pour une administration prolongée.

**Contre-indications:** le Restoril (témazépam) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux benzodiazépines et dans la myasthénie grave (fatigue et épuisement du système musculaire avec paralysie musculaire progressive, mais sans perturbation sensorielle d'atrophie, pouvant affecter les muscles, en particulier ceux du visage et de la gorge).

**Mise en garde:** Activités exigeant une capacité de réaction rapide: Puisque le Restoril (témazépam) exerce un effet hypnotique, on doit déconseiller aux patients dans les heures qui suivent la prise du médicament, de conduire une automobile, de travailler sur une machine ou toute activité exigeant une parfaite acuité mentale et de bons réflexes. **Dépendance physique et psychologique:** Comme il en est avec toutes les benzodiazépines, on doit éviter de prescrire le Restoril aux sujets enclins aux abus de médicaments. La prudence est de rigueur chez tous les patients dont les antécédents indiquent une possibilité de dépendance psychologique. Les symptômes de sevrage, qui ont tendance à se manifester après un emploi prolongé de benzodiazépines, sont identiques à ceux d'une anxiété accentuée, et peuvent apparaître pour justifier la continuation de la prise du médicament.

**Potentialisation médicamenteuse:** Le Restoril peut renforcer l'effet des déprimeurs du système nerveux central tels que l'alcool, les barbituriques, les hypnotiques non barbituriques, les antihistaminiques, les narcotiques, les antipsychotiques, les anti-dépresseurs et les anticonvulsifs. En conséquence, plusieurs benzodiazépines ne doivent pas être administrées en même temps, et on doit faire preuve d'extrême prudence si d'autres déprimeurs du SNC sont administrés en association au Restoril. En raison de cette potentialisation médicamenteuse, on doit déconseiller aux patients la prise simultanée d'autres déprimeurs du SNC et la consommation d'alcool.

**Emploi pendant la grossesse:** L'innocuité du Restoril chez la femme enceinte n'a pas été établie. En conséquence, ce produit ne doit pas être administré pendant la grossesse. Plusieurs études ont indiqué un risque plus élevé de malformations congénitales associées à l'administration de benzodiazépines de chlordiazépoxyle, de diazépam et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse. Puisque le témazépam est un dérivé de la benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez les femmes en âge de procréer. Au cas où le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, on doit lui conseiller de consulter son médecin si elle a l'intention d'avoir un enfant ou si elle soupçonne une grossesse.

**Administration pendant l'allaitement:** Le Restoril, en toute probabilité, passe dans le lait maternel. En conséquence, il ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

**Précautions:** Administration aux patients présentant des troubles émotifs: Le Restoril (témazépam) doit être administré avec prudence aux patients manifestant des symptômes de dépression, ou de dépression latente, particulière-

ment s'ils ont des tendances suicidaires. Des mesures de protection doivent être prises dans ce cas.

**Administration aux personnes âgées et débiles:** Les personnes âgées et débiles ou celles souffrant de syndrome organique cérébral sont prédisposées à la dépression centrale, même avec de faibles doses de benzodiazépines et sont susceptibles de présenter des réactions paradoxales avec ce type de médicament. Par conséquent, le Restoril ne devrait être administré à ce genre de patients qu'aux doses les plus faibles possibles qui doivent être adaptées, sous surveillance médicale stricte, à la réaction du patient, en cas de nécessité.

**Généralités:** Le témazépam est métabolisé par le foie et éliminé surtout par les reins. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre ce médicament à des personnes qui peuvent souffrir d'insuffisance hépatique et/ou rénale.

**Effets secondaires:** Les effets secondaires les plus courants qui ont été signalés à la suite de l'administration du témazépam et d'autres médicaments de cette catégorie ont consisté en: étourdissements, léthargie et somnolence. De la confusion, de l'euphorie, une démarche ébrieuse, de l'ataxie et des tendances à la chute sont souvent observées. Des réactions paradoxales telles que: excitation, stimulation, hyperactivité et hallucinations sont rarement observées.

D'autres réactions indésirables peuvent consister en: faiblesse, anorexie, nystagmus horizontal, vertiges, tremblements, difficultés de concentration, perte de l'équilibre, sécheresse de la bouche, vision trouble, palpitations, perte de connaissance, hypotension, dépression, difficultés respiratoires, nausées, diarrhée, gêne abdominale, troubles génito-urinaires, prurit, éruptions cutanées, urticaire et amnésie antérograde. Le témazépam a donné lieu, à l'occasion, à des tests hépatiques anormaux.

**Symptômes et traitement du surdosage:** On peut s'attendre à ce que les symptômes de l'intoxication aiguë par le Restoril (témazépam), comme ceux des autres benzodiazépines, reflètent une dépression du SNC, et consistent en: somnolence, confusion, état comateux accompagné d'un ralentissement ou d'une abolition des réflexes. Avec des doses très élevées, on peut observer une dépression respiratoire, de l'hypotension et, pour terminer, un coma. Si le patient est conscient, on doit induire les vomissements, mécaniquement ou à l'aide d'émétiques (ex: de 20 à 30 mL de sirop d'ipéca). Un lavage gastrique doit être effectué aussi rapidement que possible. Si le patient est inconscient on doit faire une intubation endotrachéale à sonde, afin de prévenir l'aspiration et les complications pulmonaires. Le maintien d'une ventilation suffisante est essentiel, et un apport hydrique intraveineux devrait être effectué pour provoquer la diurèse. L'administration intraveineuse de vaso-presseurs tels que le bitartrate de lévartérol ou de métaraminol peut s'avérer utile pour combattre l'hypotension, mais ne doit être utilisée qu'en cas d'absolue nécessité. Les avantages d'une épuration extrarénale comme traitement d'urgence dans l'intoxication par la benzodiazépine n'ont pas été démontrés. En cas d'excitation, il ne faut pas administrer de barbiturique, car on ne doit pas oublier la possibilité de l'ingestion de plusieurs substances.

**Posologie et administration:** Une dose appropriée de somnifère doit apporter l'effet hypnotique recherché, sans sédation ni entrave des activités normales, le lendemain.

**Dose adulte:** La dose adulte recommandée de Restoril (témazépam) est de 30 mg, au coucher.

**Personnes âgées et débiles:** La dose initiale ne doit pas dépasser 15 mg, au coucher. (Se reporter au chapitre "Précautions").

L'administration du Restoril doit être limitée au traitement à court terme et ne doit pas dépasser la quantité correspondant à un cycle d'administration. Les ordonnances ne doivent pas être renouvelées sans réévaluation des besoins des patients. Le témazépam n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

**Présentation:** Se présente en capsules dosées à 30 mg de témazépam (rouge foncé et bleu, marquées: Restoril 30 et Anca) et dosées à 15 mg de témazépam (rouge foncé et couleur chair, marquées: Restoril 15 mg et Anca) en flacons de 100 capsules. Les capsules doivent être gardées à l'abri de l'humidité et de la chaleur. Le témazépam (Restoril) figure au Tableau F (médicaments délivrés sur ordonnance).

**anca**

Whitby, Ontario  
Dorval, Québec

PAAB  
CCPP

# "Effet succinylacétone" après surcharges orales d'homogentisate

Claude Laberge<sup>(1)</sup>, André Lescault<sup>(2)</sup>,  
André Grenier<sup>(2)</sup> et Richard Gagné<sup>(1)</sup>

## Résumé

Un "effet succinylacétone" peut s'observer chez l'homme après des surcharges en homogentisate. Cet effet a été démontré par des mesures périodiques de la  $\delta$ -amino-lévilinate déshydratase circulante dans les érythrocytes de 6 adultes volontaires, parmi lesquels deux sont des porteurs obligatoires de tyrosinémie héréditaire.

Cet "effet succinylacétone" est polymorphique chez l'homme selon soit la dose d'AHG, soit la constitution génétique. Le seuil à dépasser pour l'obtenir dépend du phénotype individuel. À notre connaissance, le présent article constitue le premier rapport d'un tel "effet succinylacétone".

**E**n 1909, Garrod<sup>1</sup> présentait l'alcaptonurie comme un phénotype récessif résultant d'une déficience enzymatique hépatique dans l'ouverture du noyau benzène de l'acide homogentisique (AHG). L'alcaptonurie devenait l'une des premières erreurs innées du métabolisme reconnue chez l'homme.

L'"alcapton" est un polymère benzoquinonique d'AHG, résultant de l'oxydation de l'AHG dans les urines lorsqu'elles sont exposées à l'air en pH alcalin.

LaDu et coll<sup>2</sup> en 1958 confirmaient par dosage enzymatique l'absence d'AHG oxydase dans le foie et le rein des alcaptonuriques. De grandes quantités d'AHG peuvent être rapidement éliminées grâce à une très grande capacité enzymatique de dégradation et au déclenchement d'un mécanisme de sécrétion rénale active d'AHG, tel que revu en détail selon LaDu<sup>3</sup>.

L'organisme humain pourrait absorber jusqu'à 1600 g. par jour d'AHG sans problème particulier et sans alcaptonurie<sup>4</sup>. Des doses de 50mg par Kg de poids corporel ont été très souvent utilisées sans conséquences pour les témoins lors d'études cliniques d'alcaptonurie<sup>3,4</sup>.

En 1977, Lindblad et coll. expliquaient la présence de  $\delta$ -aminolevulinatase ( $\Delta$ AL) dans l'urine d'enfants souffrant de tyrosinémie héréditaire par une absence hépatique et érythrocytaire de  $\Delta$ AL-déshydratase, enzyme de transformation du  $\Delta$ AL en porphobilinogène (PBG). Cette déficience complète s'expliquait par l'inhibition de l'enzyme par le succinyl-acétone (SAc) dé-

rivé physico-chimique du succinyl-acéto-acétate (SAA). Ces auteurs proposaient après examen du sentier métabolique de l'AHG, que la tyrosinémie héréditaire devait être secondaire à un bloc enzymatique au niveau de la fumaryl-acéto-acétate (FAA) hydrolase.

En 1980, nous avons démontré une telle déficience enzymatique dans la tyrosinémie héréditaire dans des foies de patients prélevés à l'autopsie. Ces résultats seront publiés ailleurs<sup>5</sup>.

Le catabolisme de l'AHG est dédié après l'étape initiale de l'AHG oxydase à donner de l'acide fumarique (F) et de l'acéto-acétate (AA). En utilisant des surcharges d'AHG nous ne sommes qu'à deux étapes du bloc enzymatique présumé dans la tyrosinémie héréditaire. Si le système a des limites, nous devrions obtenir une accumulation des dérivés intermédiaires et possiblement du SAA si la dose est assez grande pour surcharger le système de dégradation d'AHG durant une période de temps assez longue.

## Matériel et méthodes

### Protocole

De l'acide homogentisique (AHG) commercial est utilisé (Sigma) pour préparer des doses variées de 25 à 100 mg par Kg de poids. Après un jeûne d'au moins huit heures, ces doses sont ingérées dans du jus naturel de pommes pour en masquer le goût amer. 10 ml de sang hépariné sont prélevés à 0, 1 et 3 heures après

- 1) Professeur agrégé, Université Laval.
- 2) Biochimiste du Réseau québécois de médecine génétique.

### Tirés à part :

Docteur Claude Laberge, chef du service de médecine génétique, C.H.U.L., 2705 Boul. Laurier, Ste Foy, G1V 4G2.

Ce travail a été rendu possible grâce au Réseau de médecine génétique du Québec et au programme 14 du M.A.S. ainsi qu'à la collaboration de Nicole Martel, Lionel Boily et Lucette Petitclerc.

### Clé des abréviations principales :

Acide homogentisique = AHG,  $\delta$ -aminolevulinatase =  $\Delta$ AL, glutathion réduit = GSH, maleylacéto-acétate = MAA, fumaryl-acéto-acétate = FAA, succinylacéto-acétate = SAA, succinyl-acétone = SAc.

l'ingestion et une collecte des urines effectuée pour les périodes d'excrétion de 0-1, 1-3 et 3-5 heures après la surcharge orale. Le volume urinaire de chaque période est mesuré pour exprimer les valeurs en quantités totales excrétées par heure.

### Volontaires

Six personnes adultes furent volontaires pour subir ce protocole à diverses doses. Les sujets 1,2,3 et 4 sont des hommes adultes pesant respectivement 72, 80, 75 et 68 Kg. Les sujets 5 et 6 sont des porteurs obligatoires pour le gène de la tyrosinémie héréditaire. La mère 5 pèse 50 kgs et le père 6, 52 Kg.

Le sujet 3 a pris 3 heures après une première dose de 50mg/kg, une deuxième dose de 30mg/kg, exprimée dans les tableaux sous forme de 50(a) et 30(b).

### Dosage de l'acide homogentisique

La méthode utilisée n'a pas la spécificité d'une méthode enzymatique, mais est plus sensible et permet une évaluation relative des données entre les temps de prélèvements. Les sujets sont à jeun et l'AGH qu'ils ingèrent devient la seule cause d'augmentation possible des quinones mesurées.

La méthode est celle de Lustberg et coll.<sup>7</sup> modifiée pour former des dérivés semi carbazides avec lecture à 360m $\mu$  pour une plus grande sensibilité.

### Dosage de la $\Delta$ ALA-déhydratase

La mesure indirecte mais proportionnelle du SAA produit dans le sentier AHG après surcharge, se fait en calculant l'inhibition irréversible de l'enzyme érythrocytaire  $\Delta$ AL-déhydratase par ce SAA. La méthode est très spécifique et sensible. Les dosages doivent cependant être effectués le plus tôt possible après le prélèvement sanguin, un retard prolongé produisant une baisse des valeurs quantitatives par dégradation enzymatique. Les présents résultats étant exprimés en pourcentage du temps 0, ils demeurent cependant relatifs et normalisés.

La méthode employée est celle de Collier<sup>8</sup> utilisant du sang total hémolysé au lieu des globules rouges seulement.

### Dosage des thio-éthers

Parmi les composés intermédiaires susceptibles de s'accumuler après une surcharge d'AHG, soit le SAA, le MAA et le FAA, seul ce dernier peut être chélaté par le groupement S-H du glutathion<sup>9</sup>.

L'apparition de thio-éthers dans l'urine permet théoriquement de déceler un produit de chélation glutathion-FAA (GS-F) proportionnel à la concentration cellu-

laire de glutathion disponible au moment de la surcharge.

La méthode de Seutter-Berlage<sup>10</sup> est sensible quoique peu spécifique en rapport avec l'identification spécifique du produit de chélation. Pour cette étude, nous présumons mesurer du GS-F.

## Résultats

### Acide homogentisique (AHG) plasmatique

L'analyse des résultats présentés au Tableau I pour les six sujets recevant des doses variables d'AHG, révèle que la méthode utilisée pour mesurer l'AHG permet de différencier une réponse typique de surcharge orale. Il y a absorption d'AHG, augmentation maximale dans le plasma après 1 heure et retour à des taux voisins de la normale à 3 heures. Les sujets 1,3,4,5 et 6

avaient des taux complètement renormalisés lorsque mesurés après 5 heures.

L'augmentation après 1 heure est relativement proportionnelle à la dose initiale, augmentant avec celle-ci. Le sujet 1 à 100mg/kg pourrait cependant avoir atteint un plateau produit par le déclenchement d'une excrétion active d'AHG aux reins tel que présenté par LaDu<sup>3</sup>.

Ce plateau, s'il existe, ne serait que temporaire puisqu'une deuxième surcharge de 30mg/kg effectuée 3 heures après une première de 50mg/kg, démontre chez le sujet 3, que la capacité de répondre à nouveau par une augmentation sérique typique à 1 heure est demeurée intacte.

Typiquement, l'AHG ingérée en surcharge est absorbée, s'accumule dans le sang circulant pendant environ une heure et disparaît de ce compartiment en trois heures. La quantité d'AHG plasmatique à

Tableau I

Acide homogentisique (AHG) plasmatique ( $\mu$ g/ml)

| Sujet | Dose AHG mg/kg | Heures 0 | après ingestion |       |
|-------|----------------|----------|-----------------|-------|
|       |                |          | 1               | 3     |
| 1     | 25             | 0.69     | 10.52           | 0.95  |
|       | 50             | 1.29     | 38.30           | 4.20  |
|       | 100            | 1.29     | 36.50           | 5.50  |
| 2     | 50             | 0.29     | 33.50           | 2.26  |
|       | 50             | 1.03     | 29.25           | 2.91  |
|       | 100            | 0.58     | 44.46           | 3.62  |
| 3     | 50(a)          | 1.62     | 38.37           | 3.30* |
|       | 30(b)          | 3.30*    | 18.90           | 2.65  |
|       | 25             | 4.85* *  | 10.42           | 1.55  |
| 4     | 25             | 4.85* *  | 10.42           | 1.55  |
| 5     | 30             | 0.13     | 15.01           | 1.55  |
| 6     | 30             | 0.52     | 17.80           | 1.23  |

\* Temps 3 pour 50mg/kg mais temps 0 pour la surcharge consécutive de 30mg/kg.

\*\* 5 minutes environ après le temps 0.

Tableau II

Activité de la  $\Delta$ AL-déhydratase érythrocytaire ( $\mu$ mol/min./g.Hb)

(Pourcentage d'activité résiduelle entre parenthèse)

| Sujet | Dose AHG mg./kg. | Heures après ingestion |            |            |
|-------|------------------|------------------------|------------|------------|
|       |                  | 0                      | 1          | 3          |
| 1     | 25               | 36.8(100)              | —          | 34.1(93)   |
|       | 50               | 24.6(100)*             | 27.3(103)* | 26.6(101)* |
|       | 100              | 33.2(100)              | 28.4(86)   | 23.5(71)   |
| 2     | 50               | 47.3(100)              | 48.6(103)  | 47.8(101)  |
|       | 50               | 45.8(100)              | 43.8(96)   | 46.1(100)  |
|       | 100              | 45.2(100)              | 42.0(93)   | 37.9(84)   |
| 3     | 50(2)            | 45.3(100)              | 40.6(90)   | 42.8(95)   |
|       | 30(b)            | 42.8(100)              | 33.6(74)   | 35.2(78)   |
|       | 25               | 44.6(100)              | 40.9(92)   | 36.4(82)   |
| 4     | 50               | 48.4(100)              | 48.9(101)  | 31.0(64)   |
|       | 30               | 65.7(100)              | 61.7(94)   | 48.8(74)   |
| 5     | 30               | 65.7(100)              | 61.7(94)   | 48.8(74)   |
| 6     | 30               | 52.6(100)              | 41.2(78)   | 26.4(50)   |

\* Dosages après 24 heures de conservation du sang.

une heure après surcharge est relativement proportionnelle à la dose ingérée lorsque le taux de départ est normal ou près de la normale. L'augmentation maximale peut plafonner si elle atteint un seuil plasmatique déclanchant une sécrétion tubulaire active d'AHG.

### **Δ-aminolevulinat déhydratase (ΔAL- déhydratase)**

Les résultats du Tableau II montrent pour la première fois qu'une surcharge en AHG a un effet mesurable sur le niveau érythrocytaire, la δ-aminolévulinatase déhydratase. Les résultats sont présentés par g. d'hémoglobine, manière indirecte de normaliser l'hématocrite puisque l'enzyme n'est concentrée que dans les globules rouges.

L'analyse du Tableau II doit se faire en deux étapes commençant par les résultats des sujets 1, 2 et 3.

Chez ces trois sujets des doses de 25 et 50 mg/kg n'affectent pas le pourcentage d'activité résiduelle de l'ΔAL-déhydratase, celui-ci demeurant près de 100% à 1 et 3 heures après surcharge. Aux doses de 100 mg/kg les sujets 1 et 3 ont une inhibition relative de ΔAL-déhydratase de 29 et 16% après 3 heures. Il y a donc inhibition, par production de SAA, si la dose ingérée dépasse un certain seuil chez des individus qui n'ont aucun effet à des doses plus basses.

Les sujets 4, 5 et 6 ont un seuil beaucoup plus bas, l'inhibition aux doses de 25 à 50 mg/kg se situant entre 18 et 50%. Les sujets 5 et 6 étant hétérozygotes obligatoires pour la tyrosinémie héréditaire, leurs résultats sont compatibles avec leur état. N'ayant théoriquement que 50% d'activité au site présumé de la déficience enzymatique, soit la SAA/FAA-hydrolase, ceci devrait favoriser l'accumulation des précurseurs du SAA (FAA et MAA) en même temps que diminuer la capacité d'élimination du SAA. Il devrait en résulter une plus grande inhibition proportionnelle de la ΔAL-déhydratase lors d'une surcharge en AHG.

Le sujet 4 produit du SAA proportionnellement à la dose ingérée puisqu'à 50 mg/kg il obtient 36% d'inhibition de ΔAL-déhydratase alors qu'à 25 mg/kg il n'a que 18% d'inhibition.

Alors qu'il n'y a aucune inhibition à 50 mg/kg d'AHG en dose unique, chez le sujet 3, une inhibition de 26% apparaît dès la première heure après une deuxième faible dose de 30 mg/kg prise 3 heures après la première. Un seuil de protection semble avoir été dépassé dans le système de dégradation, ce qui permet une accumulation de SAA dans la ΔAL-déhydratase érythrocytaire.

Pour la première fois nous démontrons un effet toxique relatif suite à l'ingestion de doses acceptées d'AHG chez l'homme. Cette toxicité s'exprime par l'inhibition de la Δ-AL-déhydratase érythrocy-

taire circulante chez les sujets qui absorbent une quantité d'AHG dépassant leur seuil de tolérance endogène aux dérivés de l'AHG, soit le FAA ou le MAA. Cet effet inhibiteur n'est pas dû à l'AHG elle-même puisqu'il apparaît au moment où le niveau d'AHG est redevenu normal.

Il existe donc un polymorphisme de réponse toxique selon la dose ingérée et selon l'individu. Le premier se manifeste par un besoin de quantités croissantes d'AHG pour créer éventuellement les conditions d'inhibition, le deuxième par une réponse toxique à faible dose de 25-30 mg/kg chez certains individus, deux étant hétérozygotes obligatoires pour une déficience en SAA/FAA-hydrolase. L'effet d'inhibition peut apparaître en cumulant des doses qui sont chacune sous le seuil de réponse individuel, et se manifestant par une inhibition de la ΔAL-déhydratase disproportionnée à la dernière dose d'AHG ingérée.

### **Excrétion urinaire d'acide homogentisique (AHG)**

Les quantités d'AHG excrétées par heure durant les périodes de collectes urinaires de 0-1, 1-3 et 3-5 heures après une surcharge en AHG et selon la dose ingérée sont présentées au Tableau III. La tolérance à 3 heures exprime le pourcentage d'AHG ingérée qui est excrété dans l'urine durant ce temps. LaDu<sup>3</sup> mentionne une tolérance de 3.2% par 12 heures comme normale.

La quantité excrétée durant la première heure est proportionnelle à la dose ingérée. À plus forte dose, il y a étalement sur 3 heures, après quoi l'excrétion devient très faible.

La tolérance augmente avec la dose grâce à l'existence d'un seuil de sécrétion active tubulaire d'AHG. Elle monte jusqu'à 20.1% après une deuxième dose de seulement 30mg/kg chez le sujet 3 parce que le sentier est moins tolérant étant en phase de récupération après une première dose de 50mg/kg. L'AHG-oxydase rénale est déjà activée au niveau du rein à ce moment et ne peut possiblement pas métaboliser un surplus subit d'AHG, qui est alors sécrété activement.

L'excrétion urinaire d'AHG est donc typique d'une surcharge orale. L'AHG est excrété rapidement et en quantités proportionnelles à la dose ingérée, ce que reflète d'ailleurs l'augmentation de la tolérance d'AHG. Des doses répétées augmentent cette tolérance. Lorsque les effets d'inhibition du SAA sur la ΔAL-déhydratase apparaissent, l'excrétion urinaire d'AHG est déjà terminée, sauf lors d'une deuxième dose complémentaire et consécutive chez le sujet 3.

### **Excrétion urinaire de thio- éthers**

Les résultats du dosage des thio-éthers dans l'urine, selon la dose initiale d'AHG et selon des périodes d'excrétion de 0-1, 1-3 et 3-5 heures après les surcharges sont présentés au Tableau IV.

La présence de thio-éthers dans l'urine après une surcharge en AHG reflète des conjugués de chélation par le glutathion<sup>10</sup>. On sait que la FAA est chélaté par le glutathion<sup>9</sup> et on peut présumer que les quantités de thio-éthers retrouvées représentent un complexe glutathion-fumaryl

**Tableau III**

### **Acide homogentisique (AHG) urinaire (mg/heure)**

| Sujet | Dose AHG<br>mg./kg. | Excrétion horaire par<br>période de collecte urinaire |     |     | Tolérance<br>d'AHG en 3 h. |      |
|-------|---------------------|---|-----|-----|----------------------------|------|
|       |                     | 0-1   | 1-3 | 3-5 |                            |      |
| 1     | 25                  | 36  | 3   | 2   | 2.3                        |      |
|       | 50                  | 119   | 85  | 3   | 8.0                        |      |
|       | 100                 | 605   | 260 | 3*  | 15.6                       |      |
| 2     | 50                  | 177   | 65  | 3   | 7.8                        |      |
|       | 3                   | 50  | 353 | 36  | —                          | 12.1 |
|       |                     | 100   | 500 | 357 | 3* *                       | 16.2 |
| 4     | 50(a)               | 235   | 143 | NA  | 13.8                       |      |
|       | 30(b)               | 412   | 26  | —   | 20.1                       |      |
|       | 25                  | 34  | 11  | 2   | 3.4                        |      |
| 5     | 30                  | 120   | 4   | 1   | 7.8                        |      |
| 6     | 30                  | 209   | 3   | 3   | 12.3                       |      |

NA= Ne s'applique pas. \* Collecte d'une heure. \* \*Collecte de trois heures.

(GS-F) même si la méthode ne donne aucune preuve qualitative ou spécifique de ce complexe. Le MAA et le SAA ne se lient pas au glutathion et le métabolisme de l'AHG ne produit pas d'autres intermé-

diaires susceptibles de chélation. Le glutathion réduit (GSH) est un co-enzyme de la MAA-isomérase<sup>9</sup> et sans être un co-facteur il est nécessaire à la réaction de l'AHG-oxydase<sup>3</sup>.

Les taux horaires excrétés par les sujets durant la période 3-5 heures sont considérés comme normaux.

Pour la première fois, à notre connaissance, une excrétion urinaire augmentée de thio-éthers suivant une surcharge en AHG est rapportée. Pour tous les sujets, l'excrétion durant la première heure est beaucoup plus importante que pendant les heures subséquentes. Seul le sujet 4 semble avoir un délai d'excrétion du GS-F présumé, mais un léger étalement dans la deuxième période de collecte (1-3 heures) expliquerait aisément ces résultats.

En trois heures, l'excrétion maximale est terminée. La répétition du test à 30 mg après 3 heures d'une première dose de 50 mg/kg, démontre une capacité résiduelle de réponse chélatrice chez le sujet 3.

L'excrétion de thio-éthers est maximale durant la période d'accumulation d'AHG dans le plasma par suite de son délai à être métabolisé et avant que le système d'excrétion active rénale n'entre en action. Ces thio-éthers reflètent la capacité chélatrice du sentier catabolique d'AHG et cette capacité est limitée à la quantité de glutathion réduit (GSH) disponible à l'intérieur d'une période de 3 heures. Une légère dose additionnelle d'AHG semble épuiser la réserve de chélateur chez le sujet 3, le SAA étant alors formé et mesuré par le degré d'inhibition de  $\Delta$ ALD érythrocytaire. Cette inhibition n'apparaît d'ailleurs qu'après le maximum d'excrétion de thio-éthers dans l'urine.

## Discussion

Nous avons démontré deux effets nouveaux qui surviennent lors d'une surcharge en AHG. Le premier effet physiologique consiste en l'apparition de thio-éthers dans l'urine d'individu en surcharge d'AHG dès la phase d'accumulation sérique. Ces thio-éthers représentent présumément des composés de chélation glutathion-FAA (GS-F). Le deuxième effet ne se manifeste qu'à certaines doses et consiste en l'apparition d'une inhibition de la  $\Delta$ AL-déhydratase érythrocytaire. Chez chaque individu il existe donc un seuil de tolérance métabolique à l'AHG, au dessus duquel apparaît éventuellement cette inhibition.

Cette inhibition est secondaire à l'accumulation de SAA ou de son dérivé physico-chimique, le succinyl-acétone (SAA) lors de la dégradation de l'AHG. Son absorption irréversible par la  $\Delta$ AL-déhydratase constitue un complexe En-

zyme-Succinyl (E-S) qui se reflète par une baisse d'activité relative dans le dosage de l'enzyme.

### Les sentiers métaboliques

Les trois composés mesurés dans cette expérience de surcharge sont encadrés dans la Figure I où le sentier métabolique présumé est illustré. Pour intégrer ces nouvelles connaissances et percevoir la dynamique physiologique qui explique les résultats, il faut revoir le sentier de dégradation de la tyrosine de la Figure I.

La tyrosine vient directement au foie par la digestion de protéines ingérées ou indirectement par le catabolisme des protéines endogènes : la phénylalanine est un acide aminé essentiel et est transformée enzymatiquement en tyrosine au foie. La tyrosine sans être un acide aminé essentiel est un constituant des protéines ingérées et peut donc elle aussi être absorbée par l'intestin.

Le principal sentier métabolique de la tyrosine est celui de sa dégradation enzymatique en 5 étapes pour donner du fumarate et de l'acéto-acétate. La tyrosine est donc glycogénique et céto-génique.

1) La tyrosine transaminase est un enzyme réversible et inductible (AMP cyclique, stéroïdes) et requiert de la vitamine B6. Son produit de réaction est l'acide parahydroxy-phényl-pyruvique (pHPP).

2) La pHPP oxydase contrôle une réaction très complexe, impliquant un changement de chaîne sur le noyau benzène et n'est pas réversible chez l'homme. La vitamine C est nécessaire comme agent "redox" dans cette réaction et stabilise l'enzyme, empêchant ainsi son auto-inhibition par le substrat pHPP. Une déficience relative de cet enzyme se retrouve dans la tyrosinémie transitoire du nouveau-né et dans la tyrosinémie héréditaire, où elle ne constitue pas cependant la déficience enzymatique primaire de la maladie<sup>6</sup>.

3) L'homogentisate oxydase brise le noyau benzène de l'AHG et requiert la présence de glutathion réduit (GSH) et de vitamine C. Cette étape est irréversible et le sentier devient alors dédié à l'utilisation du MAA, produit de cette étape enzymatique.

4) La MAA-isomérase a besoin de GSH comme co-facteur essentiel et produit du FAA qui, lui, s'il s'accumule, peut être chélaté par le glutathion en composé adductif GS-F.

5) Le FAA est transformé finalement en fumarate qui s'intègre au cycle de Krebs mitochondrial et en acéto-acétate. La FAA-hydrolase est le même enzyme qui dégrade le SAA en succinate et en acéto-acétate. On devrait l'appeler SAA/FAA-hydrolase. Son activité est grandement réduite dans la tyrosinémie héréditaire avec des activités résiduelles de 5% dans la forme aiguë et de 20% dans la forme chronique de la maladie<sup>6</sup>. La tyrosinémie héréditaire est une maladie autosomale récessive et les

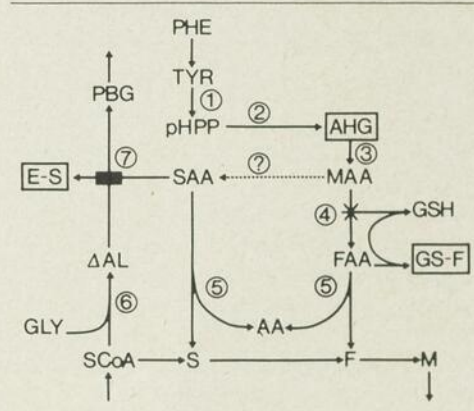


Figure 1

Tableau IV

Thioéthers urinaires ( $\mu$ moles SH/heure)

| Sujet | Dose AHG | Excrétion horaire par période de collecte urinaire |     |     |
|-------|----------|--|-----|-----|
|       |          | 0-1  | 1-3 | 3-5 |
| 1     | 25       | 113  | 15  | 24  |
|       | 50       | 135  | 52  | 38  |
|       | 100      | 169  | 70  | 47* |
| 2     | 50       | 289  | 45  | 24  |
|       | 50       | 324  | 31  | -   |
| 3     | 100      | 282  | 115 | 33* |
|       | 50(a)    | 278  | 86  | NA  |
|       | 30(b)    | 148  | 23  | -   |
|       | 25       | 36   | 72  | 33  |
| 4     | 30       | 61   | 24  | 17  |
| 5     | 30       | 107  | 25  | 19  |

NA = Ne s'applique pas. \* Collecte d'une heure. \*\* Collecte de trois heures.

hétérozygotes ne devraient donc manifester que 50% d'activité de cette SAA/FAA hydrolase hépatique et rénale. Chez l'homme les enzymes 3, 4 et 5 de la Figure 1 ne se retrouvent qu'au foie et au rein<sup>3</sup>.

6) La  $\delta$ -aminolévulinate ( $\Delta$ LA)-synthase est un enzyme mitochondrial qui condense le succinyl-CoA (SCoA) et la glycine (GLY) pour former le  $\Delta$ LA. Cette synthase est stimulée entre autres facteurs par une baisse du niveau des porphyrines.

7) La  $\Delta$ AL-déhydratase transforme le  $\Delta$ AL en porphobilinogène (PBG) qui est le point de départ du sentier de production des hèmes (hémoglobine, cytochromes, porphyrines, sels biliaires, etc...). Cet enzyme est inhibé par le SAA et surtout par son dérivé, le SAc dont l'effet inhibiteur est de 10 à 20 fois plus important sur une base molaire<sup>6</sup>.

Cette inhibition est irréversible, le produit enzyme-succinyl (E-S) étant stable. Le taux d'inhibition de cet enzyme érythrocytaire et hépatique ne peut être normalisé que par la synthèse "de novo" de l'enzyme par le foie et le globule rouge ou ses précurseurs immédiats. Le degré d'inhibition de la  $\Delta$ AL-déhydratase est directement proportionnel à la quantité de SAA ou SAc mis en contact avec elle. C'est la base d'un test très sensible et spécifique pour mesurer le SAA et/ou le SAc<sup>5</sup>.

Les patients souffrant de tyrosinémie héréditaire ont une inhibition complète de la  $\Delta$ AL-déhydratase érythrocytaire et hépatique. Le SAA et/ou SAc est donc élevé dans le sang et l'urine de ces patients et augmente encore s'il y a détérioration clinique et crises d'insuffisance hépatique.

### Le succinyl-acéto-acétate (SAA)

Le lien entre l'AHG, le GS-F et l'E-S mesurés dans la présente expérience exige une transformation des dérivés d'AHG en SAA. Le MAA et le FAA n'ont aucun effet inhibiteur sur la  $\Delta$ AL-déhydratase.

Le SAA peut être formé spontanément à partir du MAA en présence d'agents réducteurs. Aucun enzyme n'est identifié actuellement comme étant essentiel pour cette réaction. Le SAc est produit physico-chimiquement et sans enzyme directement à partir du SAA. In vitro, cette transformation est complète si le SAA est chauffé à 100°C pendant trente minutes. Le SAc est un inhibiteur très puissant de la  $\Delta$ LA-déhydratase et une transformation lente d'une grande quantité de SAA dans l'organisme produira une faible quantité de SAc qui aura cependant une grande capacité d'inhibition. La transformation en SAc étant régulière et constante, la quantité de SAA est la seule variable du système d'inhibition responsable de l'inhibition, soit faiblement par lui-même, soit fortement par son dérivé le SAc. Il faut donc qu'il s'accumule après surcharge en AHG.

La quantité de complexes E-S mesurés après surcharge en AHG et selon un seuil de tolérance individuel, suggère une formation active de SAA pour obtenir une inhibition de 22% de la  $\Delta$ AL-déhydratase en seulement une heure après une dose de 30 mg/kg d'AHG chez le sujet # 6, hétérozygote obligatoire pour la tyrosinémie héréditaire.

On peut supposer qu'une réduction prioritaire du MAA et FAA en SAA lors de déficit relatif de GSH cellulaire produirait aussi une déficience relative et locale en agents "redox" nécessaires à cette transformation. Ceci pourrait déstabiliser la pHPPOxydase la rendant susceptible à une inhibition par son substrat et peut être aussi ralentir la réaction de l'AHG oxydase, ce qui constituerait un mécanisme de rétroaction possible, fermant le sentier à tout nouvel apport de tyrosine jusqu'à normalisation des taux cellulaires de GSH.

La déplétion relative et locale de GSH serait secondaire à son utilisation comme chélateur du FAA en surplus, son enzyme de dégradation la SAA/FAA hydrolase étant surchargée temporairement par la demande de dégradation d'AHG. Le taux local de GSH n'étant plus suffisant pour participer co-enzymatiquement à l'isomérisation du MAA, la MAA-isomérase deviendrait inactivée et dissociée, ce qui favoriserait la formation de SAA. Ce dernier s'accumulerait parce que son enzyme de dégradation est aussi la SAA/FAA-hydrolase, ce même enzyme déjà surchargé par le FAA et dont l'incapacité temporaire à métaboliser l'accumulation de FAA a déclenché tout le processus de déviation métabolique via le SAA.

Le SAA ainsi accumulé, soit directement soit par transformazion physico-chimique lente en SAc, inhibe proportionnellement et de manière irréversible la  $\Delta$ AL-déhydratase érythrocytaire circulante. Le processus pourrait donc être le suivant : d'abord accumulation de FAA, puis déplétion cellulaire en GSH, dissociation de la MAA-isomérase de son co-enzyme, accumulation de MAA, enfin, réduction active de ce dernier en SAA, lui-même transformé passivement en SAc. Le SAA et le SAc sont à des degrés divers, les inhibiteurs de la  $\Delta$ AL-déhydratase érythrocytaire.

### summary :

A succinylacetone effect may be observed after oral loads of homogentisic acid in man. This effect has been demonstrated by periodic measurements of circulating  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase in erythrocytes of 6 voluntary adults, two of whom are obligate heterozygotes for hereditary tyrosinemia.

Proportional to the quantity of HGA ingested and absorbed there is rapid degradation of HGA through the pathway leading to fumarate and acetoacetate. If overloaded, the pathway yields glutathione adducts of FAA in the form of urinary thioethers. With the relative hepatic deficiency in reduced glutathione, this coenzyme to the isomerization of MAA becomes rare and the later in transformed, probably actively, to SAA.

### bibliographie :

1. Garrod, A.E. :  
Inborn errors of metabolism. Frowde, Hodder and Stoughton, éd. London, 1909.
2. LaDu, B.N., Zannoni, V.G., Laster, L. et Seegmiller, J.E. :  
The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. J. Biol. Chem., 230 : 251, 1958.
3. LaDu, B.N. :  
Alcaptonuria in the Metabolic Basis of Inherited Disease. J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden and D.S. Fredrickson, éd. McGraw Hill, New York 3e éd., 1972.
4. Scriver, C.R. et Rosenberg, L.E. :  
Amino Acid Metabolism and its Disorders. W.B. Saunders, éd., Toronto, 1973.
5. Lindblad, B., Lindstedt, B. et Steen, G. :  
Deficiency of fumarylacetoacetate in hereditary tyrosinemia. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 74 : 4641-4645, 1977.
6. Lescault, A., Laberge, C., Grenier, A., Gagné, R. et Mamer, O.A. :  
Deficiency of liver fumarylacetoacetate hydrolase in acute and chronic hereditary tyrosinemia. Soumis pour publication.
7. Lustberg, T.J., Schulman, J.D. et Seegmiller, J.E. :  
The preparation and identification of various adducts of oxidized homogentisic acid and the development of a new sensitive colorimetric assay for homogentisic acid. Clin. Chim. Acta, 35 : 323-333, 1971.
8. Collier H.B. :  
A study of the determination of  $\alpha$ -aminolevulinic acid hydro-lyase ( $\alpha$ -aminolevulinic acid dehydratase) activity in hemolysates of human erythrocytes. Clin. Biochem., 4 : 222-232, 1971.
9. Edwards, S.W. et Knox, W.E. :  
Homogentisate metabolism : The isomerisation of meylacetoacetate by an enzyme which requires glutathione. J. Biol. Chem., 220 : 79-91, 1956.
10. Seutter-Berlage, F., van Dorp, H.L., Kosse, H.G.J. et Henderson, P.Th. :  
Urinary mercapturic acid excretion as a biological parameter of exposure to alkylating agents. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth., 39 : 45-51, 1977.

SAA because of the common overburdened SAA/FAA-hydrolase cannot be metabolized and is accumulated. Either directly or via physical passive transformation to SAc, SAA irreversibly inactivates the  $\Delta$ AL-dehydratase of erythrocytes.

The succinylacetone effect is polymorphic in man according to the dose of HGA or to genetic constitution and the threshold for it depends on the individual phenotype.

To our knowledge, this paper constitutes the first report of such a succinylacetone effect.

# Étreint par la douleur



## ® Percocet\* Procure un soulagement efficace et soutenu

Seul le Percocet réunit l'acétaminophène et l'efficacité de l'oxycodone, afin de soulager la douleur modérée à modérément intense.

Une seule dose de Percocet commence à agir en 15 à 30 minutes et peut procurer jusqu'à six heures de soulagement.

**Endo\***

Laboratoires Endo  
7000, avenue du Parc  
Montréal, P.Q. H3N 1X1

Subsidaire de E.I. du Pont de Nemours Co. (Inc.)

**MISE EN GARDE** Ce produit  
présente un potentiel d'abus.

**DU PONT**

\*Déposée

**INDICATIONS:** Pour le soulagement de la douleur de caractère modéré à modérément intense (Percocet), ou pour le soulagement de la douleur bénigne à modérée (Percocet-Demi), accompagnée ou non de fièvre, particulièrement chez les malades allergiques à l'acide acétylsalicylique ou pour qui l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué.

**CONTRE-INDICATIONS:** État asthmatique, états de dépression respiratoire ou convulsif pré-existants, hypersensibilité à l'oxycodone, à l'acétaminophène ou à la caféine.

À l'encontre de l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène n'est pas contre-indiqué chez les malades souffrant d'ulcère ou de goutte.

**MISES EN GARDE:** L'oxycodone peut entraîner une dépendance du type de celle qu'engendre la morphine et a donc le potentiel d'être pris abusivement. Comme c'est le cas avec tous les médicaments narcotiques administrés par la voie buccale, la dépendance physique et psychique et la tolérance peuvent s'établir à la suite d'une administration répétée. Il peut altérer les capacités physiques ou mentales ou les deux nécessaires à l'accomplissement de tâches virtuellement dangereuses telles que la conduite d'une voiture ou la manipulation de machinerie. Il faut en prévenir le malade en conséquence. Une dépression cumulative du SNC peut affecter les malades prenant d'autres analgésiques narcotiques, un anesthésique général, des inhibiteurs de la monoamine oxydase, des antidépresseurs tricycliques, des phénothiazines ou d'autres tranquillisants, des hypnotiques sédatifs ou de l'alcool. Si l'on se propose un traitement concomitant, il faut réduire la posologie d'un ou de plusieurs de ces agents. On n'a pas encore déterminé la sécurité d'emploi au cours de la grossesse en regard des effets nocifs possibles sur le développement du fœtus. Il ne faut donc pas administrer Percocet ou Percocet-Demi aux femmes enceintes à moins, qu'à l'avis du médecin, les bienfaits escomptés dépassent les risques possibles. L'administration de Percocet ou de Percocet-Demi à des parturientes en travail peut provoquer une dépression respiratoire chez les nouveau-nés. Ne pas administrer Percocet aux nourrissons ou aux enfants, bien qu'il soit possible d'administrer Percocet-Demi aux enfants de six ans ou plus.

**PRÉCAUTIONS:** Les effets dépressifs des narcotiques sur la respiration et leur capacité d'élever la tension du liquide rachidien peuvent être grandement accentués en présence de **blesseure à la tête**, d'autres lésions intracrâniennes ou d'une tension intracrânielle élevée déjà existante. Les médicaments narcotiques peuvent rendre le diagnostic plus difficile et masquer l'évolution clinique chez les malades souffrant de **blesseures à la tête** ou d'**affections abdominales aiguës**. En raison du risque de dépression cardiaque ou respiratoire, administrer avec prudence aux malades **âgés** ou **affaiblis** de même qu'aux malades souffrant d'hémorragie, de troubles graves de la fonction hépatique, respiratoire ou rénale, d'hypothyroïdisme, de la maladie d'Addison, d'hypertrophie de la prostate et de rétrécissement de l'urètre. Les analgésiques narcotiques ne doivent être utilisés dans le traitement des **céphalées** que lorsque ces dernières se montrent réfractaires à tout autre traitement, afin de minimiser le risque de dépendance psychologique ou physique.

**EFFETS SECONDAIRES:** Les réactions suivantes peuvent survenir: étourdissements, vertiges, somnolence, nausées et vomissements de même que de l'euphorie, de la dysphorie, de la constipation et du prurit.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES:** Employés avec d'autres dépressifs du SNC, ils peuvent avoir un effet cumulatif.

**CONDUITE À TENIR EN CAS DE SURDOSAGE: Signes et symptômes:**

Dépression respiratoire, somnolence extrême évoluant vers un état de stupeur ou de coma, flaccidité des muscles squelettiques, peau froide et morte et parfois bradycardie et hypotension. Dans les cas graves de surdosage, il peut survenir de l'apnée, une défaillance circulatoire, un arrêt cardiaque et la mort. L'intoxication aiguë à l'acétaminophène se caractérise par l'anorexie, les nausées, les vomissements et une transpiration abondante dans les deux à trois heures après ingestion, troubles qui peuvent s'accompagner de cyanose et de méthémoglobinémie; on a aussi signalé les symptômes suivants: hypertrophie et sensibilité du foie accompagnées d'une élévation anormale des épreuves de la fonction hépatique qui survient dans les 48 heures et qui est suivie d'un ictère, d'anomalie de la coagulation, de myocardiopathie, d'encéphalopathie, d'insuffisance rénale et de mort due à une nécrose du foie. Une dose de 10 grammes d'acétaminophène provoque une intoxication, et une qui dépasse les 15 g peut être fatale. L'intoxication hépatique survient lorsque les niveaux sanguins atteignent 300 µg/ml dans les quatre heures après ingestion.

**Traitement:** Rétablir un échange respiratoire suffisant. Le naloxone, la nalorphine ou le lévallorphan sont des antidotes spécifiques contre la dépression respiratoire provoquée par des narcotiques. Administrer une dose appropriée d'un antagoniste, de préférence par voie intraveineuse, et répéter au besoin pour maintenir une respiration suffisante; garder le malade sous une surveillance continue. Suivre avec soin les recommandations du fabricant accompagnant le produit. Ne pas administrer d'antagoniste en l'absence d'une dépression respiratoire ou cardio-vasculaire assez marquée pour avoir une importance clinique. Administrer selon les besoins de l'oxygène, des solutés intraveineux, des vasoconstricteurs et recourir à toute mesure de soutien jugée nécessaire. Il peut être utile de débarrasser le système digestif au moyen d'un lavement ou d'un lavage gastrique. L'hémodialyse pratiquée dans les dix heures après l'ingestion peut aussi être utile. Déterminer les niveaux plasmatiques de l'acétaminophène.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION Comprimés Percocet:** La dose habituelle chez l'adulte est d'un comprimé aux six heures, au besoin, contre la douleur.

**Comprimés Percocet-Demi:** La dose habituelle chez l'adulte est d'un à deux comprimés aux six heures. Enfants de douze ans et plus: la moitié d'un comprimé toutes les six heures. Enfants de six à douze ans: un quart de comprimé toutes les six heures. Non indiqué pour les enfants de moins de six ans.

Adapter la posologie selon l'intensité de la douleur et de la réaction du malade.

**FORMES POSOLOGIQUES Comprimés Percocet:** Flacons de 40, 100 et 500 comprimés blancs sécables, contenant chacun 4,5 mg de chlorhydrate d'oxycodone, 0,38 mg de tétréthalate d'oxycodone, 325 mg d'acétaminophène et 32 mg de caféine.

**Comprimés Percocet-Demi:** Flacons de 40, 100 et 500 comprimés bleus quadriséparables, contenant chacun 2,25 mg de chlorhydrate d'oxycodone, 0,19 mg de tétréthalate d'oxycodone, 325 mg d'acétaminophène et 32 mg de caféine.

Guide posologique complet sur demande.

# Effet des estrogènes sur la transmission dopaminergique\*

Thérèse Di Paolo<sup>(1)</sup>, Patrick Poyet<sup>(2)</sup>  
et Fernand Labrie<sup>(3)</sup>

## Résumé

Cet article décrit l'effet du traitement à l'estradiol sur le récepteur dopaminergique et la concentration de dopamine dans le cerveau de rat. Le traitement chronique avec le 17  $\beta$ -estradiol de rates ovariectomisées cause une légère augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques au striatum sans changement d'affinité pour les ligands. Chez des animaux porteurs d'une lésion unilatérale de la substance noire, le traitement à l'estradiol augmente la liaison du spiroperidol- $H^3$  au récepteur dopaminergique dans le striatum intact ou lésé indiquant un effet hormonal sur des récepteurs post-synaptiques. Un traitement chronique à l'halopéridol a ensuite été étudié en association avec l'estradiol ; un effet additif de ces deux traitements sur le récepteur dopaminergique striatal est observé. De plus, le traitement chronique à l'estradiol diminue les concentrations de dopamine au striatum ainsi que dans plusieurs autres régions dopaminergiques du cerveau. Ces résultats peuvent être interprétés comme suggérant que l'estradiol possède, du moins chez les rates castrées, des propriétés neuroleptiques.

**U**n effet antidopaminergique des estrogènes au niveau de l'hypophyse et du cerveau a été bien démontré par notre groupe chez le rat *in vivo* et *in vitro*. Labrie et coll. ont décrit cet effet dans différents systèmes sous contrôle dopaminergique comme la libération de prolactine dans l'hypophyse antérieure<sup>1-3</sup> et la libération d'acétylcholine des interneurons du striatum<sup>4</sup>. Un effet antidopaminergique des estrogènes est aussi observé sur le comportement giratoire induit par l'apomorphine chez des rats porteurs d'une lésion unilatérale du noyau entopédunculaire<sup>5</sup>.

L'intérêt de ces études a été amplifié par l'observation que les estrogènes peuvent également avoir une action antidopaminergique chez l'humain. Ainsi, Bédard et coll.<sup>6</sup> observent que le traitement aux estrogènes conduit, dans certains cas, à la disparition ou à la diminution des dyskinésies induites par la L-Dopa ou par un traitement chronique aux neuroleptiques, deux conditions qui semblent associées à une hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques striataux. Gratton<sup>7</sup> a montré que les estrogènes administrés chez des hommes et des femmes recevant des neuroleptiques peuvent parfois faire apparaître un syndrome parkinsonien. De plus, Stevens<sup>8</sup> rapporte que l'efficacité antipsychotique des neuroleptiques varie pendant le cycle menstruel.

Certains états qui impliquent un déséquilibre hormonal, comme la période post-partum et la ménopause, sont fréquemment associés avec des psychoses et autres troubles affectifs. De plus, d'après certaines observations<sup>9</sup>, les dyskinésies tardives sont plus fréquentes chez les femmes post-ménopausées comparativement aux hommes d'âge comparable. On peut ajouter que la grossesse et le traitement avec les contraceptifs oraux sont parfois associés avec la chorée<sup>10</sup>, ce qui suggère que les hormones sexuelles stéroïdiennes peuvent modifier la sensibilité des récepteurs dopaminergiques.

## Matériel et méthodes

Au cours des dix dernières années, plusieurs produits tritiés agonistes et antagonistes à haute activité spécifique ont été utilisés pour marquer les récepteurs dopaminergiques<sup>11</sup>. Ces travaux ont mis en évidence des sites récepteurs stéréospécifiques de haute affinité très similaires chez les mammifères et l'humain.

Pour l'étude des récepteurs dopaminergiques, le striatum de rat est disséqué immédiatement après sacrifice. L'homogénat total du striatum lavé afin d'éliminer la dopamine endogène<sup>12</sup> est utilisé pour la mesure des récepteurs. Les marqueurs tritiés agonistes apomorphine- $H^3$  et RU24213- $H^3$  ainsi que les antagonistes spiroperidol- $H^3$  et

\* Groupe du Conseil de Recherches Médicales en endocrinologie moléculaire. Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec G1V 4G2, Canada.

Une partie de ce travail a été réalisée grâce à une subvention à l'établissement de jeunes chercheurs du CRSQ (Thérèse Di Paolo), Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, CHUL, Ste-Foy, Québec, Canada.

- 1) Chercheur-boursier du CRSQ, Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, CHUL.
- 2) Étudiant au doctorat, Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, Département de Physiologie, Université Laval.
- 3) Professeur titulaire et directeur du Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, CHUL.

### Tirés à part :

Thérèse Di Paolo, Laboratoire d'endocrinologie moléculaire, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Québec G1V 4G2, Canada.

halopéridol- $H^3$  sont incubés avec l'homogénat striatal afin de marquer directement les récepteurs dopaminergiques. La réaction est terminée par une filtration rapide sur des filtres de verre qui retiennent la fraction liée alors que le ligand tritié libre est éliminé par lavage.

Pour le dosage de la dopamine, les cerveaux de rats furent rapidement prélevés et congelés après décapitation des animaux. Des coupes sériées et transversales au grand axe du cerveau effectuées à une épaisseur de 380  $\mu$  furent préparées selon les données stéréotaxiques de König et Klippel<sup>13</sup>, tel que décrit par Palkovits<sup>14</sup>. Les tissus furent prélevés à partir de tranches de cerveau au moyen d'un poinçon métallique (diamètre interne 0.5 ou 1 mm) et homogénéisés dans l'acide perchlorique 0.1N puis centrifugés afin d'y extraire les catécholamines. La dopamine a été déterminée d'après la technique radioenzymatique décrite par Da Prada et Zurcher<sup>15</sup>. Les protéines ont été mesurées selon la méthode de Lowry<sup>16</sup>.

### Résultats

En analogie avec les changements du nombre de récepteurs dopaminergiques observés après un traitement chronique aux neuroleptiques, nous avons étudié l'effet d'un traitement chronique à l'estradiol sur ces mêmes récepteurs. L'effet du traitement chronique avec le 17 $\beta$ -estradiol chez des rates ovariectomisées (10  $\mu$ g, b.i.d. pendant 2 semaines) sur le récepteur dopaminergique du striatum est illustré sur la Figure 1. Une augmentation de la liaison du spiropéridol tritié est observée chez les animaux traités à l'estradiol ( $p < 0.01$ ). Cette augmentation de la liaison est due à une élévation du nombre de récepteurs ( $148 \pm 6$  (contrôle) vs  $179 \pm 7$  fmoles/mg protéines ( $E_2$ ),  $p < 0.01$ ) sans changement de l'affinité du marqueur pour le récepteur (valeurs de  $K_D = 0.2$  (contrôle) et  $0.19$  ( $E_2$ ) nM).

Cette augmentation de la liaison au récepteur dopaminergique striatal est également observée lorsque l'on utilise l'antagoniste halopéridol- $H^3$ , l'agoniste apomorphine- $H^3$  ainsi que le nouvel agoniste synthétique RU24213- $H^3$  (Tableau I). Aucune liaison de haute affinité du 17  $\beta$ -estradiol au récepteur dopaminergique est observée dans le striatum de rat.

La Figure 2 montre l'affinité de différentes drogues pour les sites de liaison du spiropéridol- $H^3$  dans le striatum de rat. Il est à noter que ces courbes de compétition sont superposables chez les animaux contrôles (A) et ceux traités à l'estradiol (B). L'ordre d'activité est : spiropéridol  $\gg$  dihydroergocryptine  $>$  RU24213  $>$  phentolamine  $>$  clonidine.

Afin de dissocier un effet possible pré- ou post-synaptique des estrogènes, nous avons repris cette étude chez des rats portant une lésion unilatérale à l'hydroxy-6 dopamine de la substance noire, un traitement qui détruit sélectivement les récep-

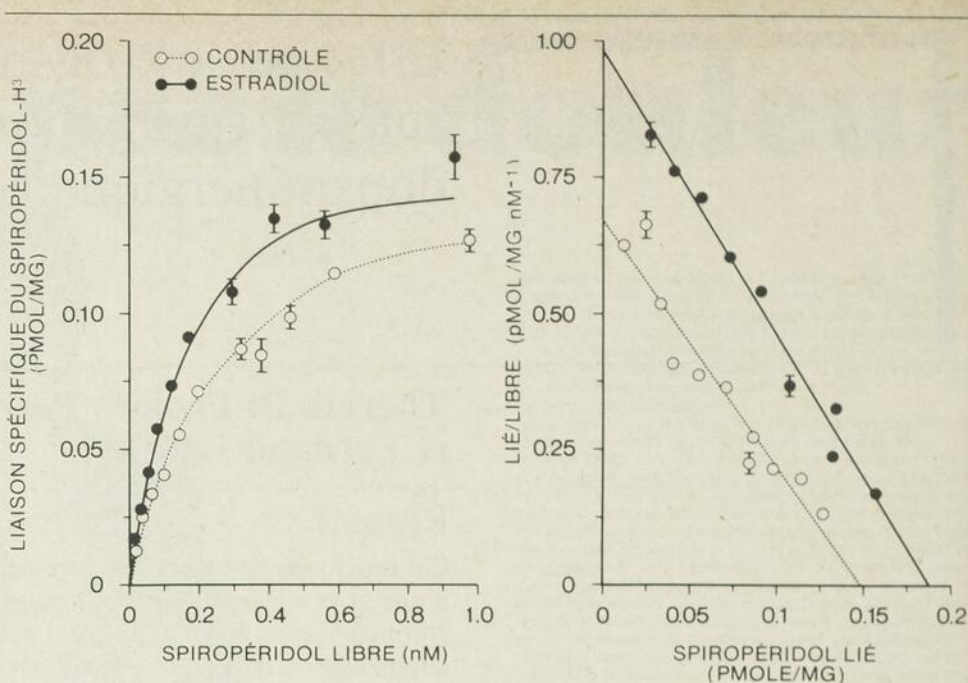


Fig. 1. Effet du traitement avec 17 $\beta$ -estradiol sur la liaison du spiroperidol- $H^3$  dans le striatum de rat. A gauche, la liaison spécifique au tissu est tracée en fonction de la concentration du ligand tritié alors qu'à droite, ces résultats sont exprimés d'après la méthode de Scatchard<sup>23</sup>. La liaison non spécifique a été estimée en présence de (+)butaclamol (1  $\mu$ M).

Tableau I

Effet du traitement avec 17 $\beta$ -estradiol (10  $\mu$ g b.i.d. pendant 2 semaines) sur la liaison spécifique du spiroperidol- $H^3$  (0.2-1 nM), de l'halopéridol- $H^3$  (1-10 nM), de l'apomorphine- $H^3$  (0.5-5 nM) et du RU24213- $H^3$  (1-5 nM) dans le striatum de rates ovariectomisées. Les résultats sont exprimés en pourcentage du contrôle.

| Ligand tritié utilisé | Liaison spécifique au striatum (% contrôle) |                       |
|-----------------------|---|-----------------------|
|                       | contrôle                                    | 17 $\beta$ -estradiol |
| Spiropéridol- $H^3$   | 100 $\pm$ 3                                 | 120** $\pm$ 3         |
| Halopéridol- $H^3$    | 100 $\pm$ 5                                 | 118.5* $\pm$ 5        |
| Apomorphine- $H^3$    | 100 $\pm$ 5                                 | 117.6* $\pm$ 5        |
| RU24213- $H^3$        | 100 $\pm$ 3                                 | 118* $\pm$ 4          |

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$

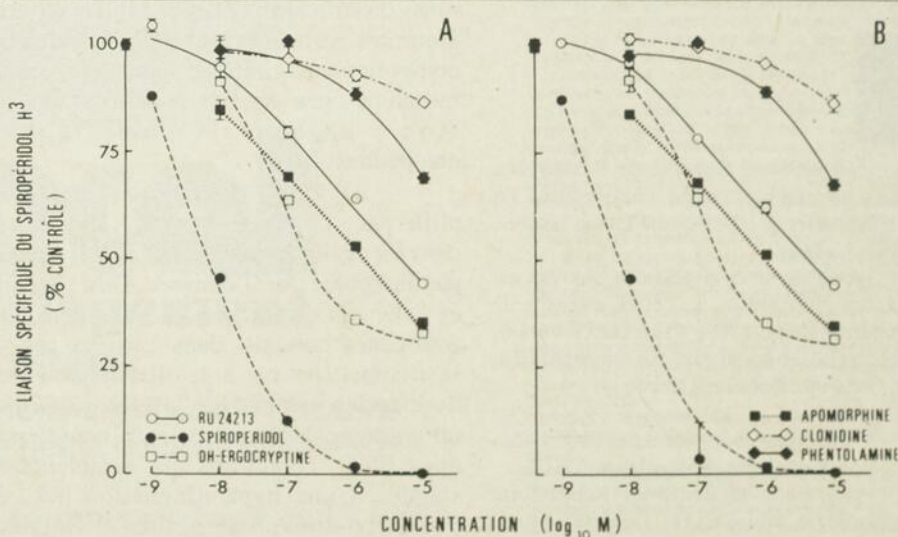


Fig. 2. Effet du traitement avec 17 $\beta$ -estradiol sur la spécificité de la liaison du spiroperidol- $H^3$  (1 nM) mesuré avec des concentrations croissantes de RU24213, spiroperidol, dihydroergocryptine, apomorphine, clonidine ou phentolamine dans le tissu striatal. Les striata proviennent de rates ovariectomisées contrôles (A) ou d'animaux injectés avec du 17 $\beta$ -estradiol (B).  $212 \pm 4$  et  $241 \pm 4$  fmoles de spiroperidol- $H^3$ /mg de protéines sont liées dans le tissu obtenu respectivement des contrôles castrés (A) et des animaux traités aux estrogènes (B).

teurs dopaminergiques présynaptiques dans le striatum. Cette lésion peut également servir de modèle de la maladie de Parkinson qui implique une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée.

Un mois après la lésion, les rats ont reçu une injection sous-cutanée d'apomorphine et leur comportement giratoire a été mesuré. Les rats qui avaient développé une hypersensibilité comportementale (> 3 tours/min) ont été divisés en deux groupes en prenant soin que le niveau des rotations (~ 10 tours/min) soit le même dans les deux groupes. Un groupe a été traité avec le 17 $\beta$ -estradiol (10  $\mu$ g b.i.d. pendant 2 semaines) alors qu'un nombre égal d'animaux ont reçu le véhicule seulement (0.9% NaCl). De plus, l'efficacité de la lésion a été vérifiée en mesurant le contenu en dopamine de chaque striatum. La dopamine était diminuée de 98 à 99% dans le striatum lésé comparativement au côté intact. L'examen histologique du cerveau au niveau de la substance noire a également servi à confirmer le succès de la lésion.

Tel qu'illustré sur la Figure 3, nous observons un effet stimulateur similaire de l'estradiol sur la liaison du spiroperidol-H<sup>3</sup> aux membranes de striatum lésé et contrôle, ce qui suggère que l'estradiol agit sur les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques.

Le traitement chronique à l'halopéridol reconnu comme causant une augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques dans le striatum a été par la suite étudié en association avec un traitement avec le 17 $\beta$ -estradiol chez des rates ovariectomisées. Les animaux ont été divisés en quatre groupes, le premier groupe servant de contrôle, le second étant traité avec 20  $\mu$ g/jour de 17 $\beta$ -estradiol, le troisième avec l'halopéridol et le quatrième avec une combinaison d'halopéridol et d'estradiol. Le traitement a été de quatre semaines, la même dose d'estradiol est donnée pendant toute la durée du traitement alors que l'halopéridol a été administré à doses croissantes pendant 3 semaines (1 mg/kg, jours 1 à 7, 2.5 mg/kg, jours 8 à 14 et 5.0 mg/kg, jours 15 à 21). Pendant la quatrième semaine, les rats ne recevaient pas d'halopéridol. Il peut être noté sur la Figure 4 que les traitements avec halopéridol et estradiol exercent un effet stimulateur additif sur le niveau de récepteurs marqués avec le spiroperidol-H<sup>3</sup> dans le striatum.

Nous avons également étudié l'effet d'un traitement chronique avec le 17 $\beta$ -estradiol (1  $\mu$ g, b.i.d. pendant 14 jours) sur les niveaux de dopamine dans 33 différents noyaux du cerveau de rates ovariectomisées. Une baisse significative des concentrations de dopamine chez les animaux traités à l'estradiol a été observée dans le nucleus accumbens septi, le striatum, l'éminence médiane, l'area ventralis tegmenti, le noyau suprachiasmatique, le noyau arqué, le noyau interpedonculaire et le noyau interstitialis striae terminalis (Figure

5) alors que les niveaux de dopamine sont demeurés inchangés dans les autres régions.

## Discussion

Les présents résultats indiquent que le traitement chronique aux estrogènes augmente le niveau des récepteurs dopaminergiques tels que mesurés par la liaison du

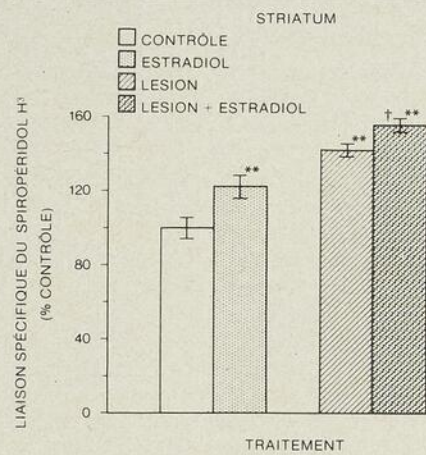


Fig. 3. Effet d'une lésion unilatérale à l'hydroxy-6-dopamine de la voie nigro-striée et du traitement au 17 $\beta$ -estradiol (10  $\mu$ g/jour pendant 2 semaines) seul ou en combinaison sur la liaison spécifique du spiroperidol-H<sup>3</sup> (0.2-1.0 nM) au tissu striatal de rat. La liaison non spécifique a été estimée en présence de (+)butaclamol (1  $\mu$ M). Les résultats sont exprimés en pourcentage de contrôle.

\*\* : p < 0.01 vs contrôle

\* : p < 0.05 vs contrôle

+ : p < 0.05 vs contrôle

spiroperidol-H<sup>3</sup>, de l'halopéridol-H<sup>3</sup>, du RU24212-H<sup>3</sup> et de l'apomorphine-H<sup>3</sup> dans le striatum de rat. Les mesures avec des concentrations croissantes du ligand spiroperidol-H<sup>3</sup> indiquent que cette augmentation de la liaison est due à une élévation du nombre des récepteurs dopaminergiques sans changement de l'affinité du ligand tritié pour le récepteur.

L'augmentation des récepteurs dopaminergiques du striatum produit par le traitement chronique avec le 17 $\beta$ -estradiol ou la lésion de la voie nigro-striée avec l'hydroxy-6 dopamine est additive. L'estradiol donc provoque une augmentation semblable du récepteur normal ou hypersensible. Compte tenu de la destruction des récepteurs dopaminergiques présynaptiques avec ce type de lésion, l'effet de l'estradiol s'exerce donc au niveau des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du striatum. Ces données n'excluent cependant pas une action possible de l'estradiol au niveau des récepteurs dopaminergiques présynaptiques chez l'animal intact.

Ces résultats obtenus à la suite du traitement aux estrogènes chez des rates ovariectomisées sont semblables à ceux obtenus chez les rats mâles<sup>17, 18</sup>. Dans les deux sexes, le 17 $\beta$ -estradiol augmente donc d'environ 20-30% le nombre de récepteurs dopaminergiques normaux ou hypersen-

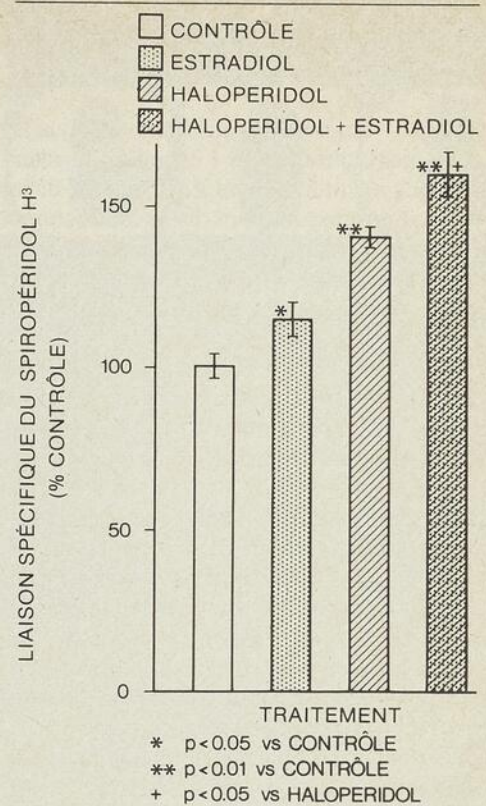


Fig. 4. Effet du traitement chronique avec 17 $\beta$ -estradiol (20  $\mu$ g/jour, s.c. pendant 2 jours) ou à l'halopéridol (1 mg/kg/jour, s.c. du 1er au 7ième jour, 2.5 mg/kg/jour, s.c. du 8ième au 14ième et 5 mg/kg/jour, s.c. du 15ième au 21ième jours) sur la liaison spécifique du spiroperidol-H<sup>3</sup> (0.2-1.0 nM) au striatum de rates ovariectomisées. La liaison non spécifique a été estimée en présence de (+) butaclamol (1  $\mu$ M).

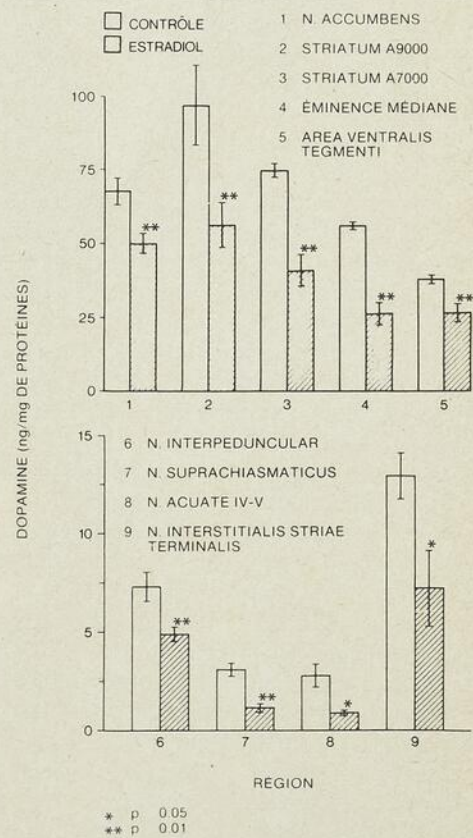


Fig. 5. Effet du traitement chronique avec 17 $\beta$ -estradiol (1  $\mu$ g, b.i.d. pendant 2 semaines) sur le contenu en dopamine dans différents noyaux du cerveau de rat.

sibles du striatum. Les présents résultats montrent également un effet additif du traitement chronique à l'estradiol et à l'halopéridol.

Nous observons également que le traitement chronique à l'estradiol de rates castrées réduit le contenu en dopamine dans le striatum ainsi que dans diverses structures des voies dopaminergiques du cerveau. Par contre, la concentration de dopamine n'est pas modifiée par un traitement aigu avec une dose d'estradiol<sup>19</sup>.

Le contenu en dopamine de l'arée ventralis tegmenti, une structure faisant partie du système dopaminergique mésocorticale qui semble impliquée dans le contrôle des états émotionnels<sup>8</sup> est abaissé par le traitement chronique à l'estradiol, suggérant ainsi une influence de ce stéroïde sur l'activité neuronale de ce système. Le noyau accumbens qui fait partie du système dopaminergique mésolimbique montre également une baisse du contenu en dopamine après un traitement chronique aux estrogènes. Cette altération des mécanismes monoaminergiques dans le système mésolimbique pourrait être responsable des désordres impliquant des mouvements hyperkinétiques puisque certains systèmes dopaminergiques mésolimbiques semblent médier l'activité motrice alors que le système striatal a un effet modulateur général sur l'organisation motrice.

Le contenu en dopamine du striatum est également abaissé par le traitement hormonal indiquant un effet antidopaminergique des estrogènes à ce niveau. Un tel effet des estrogènes est en accord avec les observations cliniques décrivant une exacerbation de la symptomatologie parkinsonnienne après l'administration d'estrogènes<sup>20</sup>.

Le traitement à l'estradiol a également une influence inhibitrice sur le contenu des neurones dopaminergiques tubéroinfundibulaires. Le contenu en dopamine de l'éminence médiane après un traitement chronique aux estrogènes diminue de 50% alors que dans la partie postérieure du noyau arqué, la diminution est de 70%. Fuxe et coll.<sup>21</sup> ont démontré que les corps cellulaires dopaminergiques du système tubéroinfundibulaire sont surtout localisés dans le noyau arqué, leurs axones ayant leurs terminaisons à l'éminence médiane et contrôlant la sécrétion de prolactine. Ces observations sont en accord avec le rôle inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion de prolactine et l'action facilitatrice des estrogènes sur la sécrétion de cette hormone.

En résumé, nos données sur le contenu en dopamine pourraient être interprétées en considérant que l'estradiol se comporte, du moins chez les rates castrées, comme un agent neuroleptique. Ceci est en accord avec l'augmentation du nombre de récepteurs dopaminergiques et la diminution du contenu en dopamine après traitement à l'estradiol. Cette interprétation pourrait également concilier le paradoxe apparent selon lequel les estrogènes semblent

augmenter les stéréotypies dans certaines conditions chez les animaux et être associés avec la chorée chez les femmes qui possiblement avaient une lésion antérieure du ganglion basal<sup>22</sup>. Les mécanismes responsables pourraient alors être analogues à ceux impliqués dans les dyskinesies tardives.

## summary

The effect of estrogen treatment has been studied on the dopamine receptor and dopamine concentration in the rat brain. Chronic 17 $\beta$ -estradiol treatment of ovariectomized rats led to a small increase in the number of dopamine receptors in the striatum with no change of binding affinity. In rats bearing an unilateral lesion of the substantia nigra, estradiol treatment increases [<sup>3</sup>H] spiroperidol binding to dopamine receptors in the intact and lesioned striatum, thus suggesting an hormonal effect on post-synaptic receptors. Chronic administration of haloperidol was next studied in combination with estradiol; an additive effect of these two treatments on striatal dopamine receptors was observed. Furthermore, chronic 17 $\beta$ -estradiol treatment decreases dopamine concentrations in the striatum as well as in several other dopaminergic areas of the brain. These data may be interpreted as suggesting that estradiol has, at least in castrated female rats, neuroleptic-like properties.

## bibliographie

### 1. Labrie, F., Beaulieu, M., Caron, M.G. et Raymond, V. :

The adenohipophyseal dopamine receptors. specificity and modulation of its activity by estradiol. (1978) Dans : Progress in Prolactin. Physiology and Pathology, éd. C. Robyn et M. Harter. Elsevier-North Holland, p. 121-136, 1978.

### 2. Caron, M.G., Beaulieu, M., Raymond, V., Gagné, B., Drouin, J., Lefkowitz, R.J. et Labrie, F. :

Dopaminergic receptors in anterior pituitary gland. J. Biol. Chem., 253 : 2244-2253, 1978.

### 3. Labrie, F., Di Paolo, T., Raymond, V., Ferland, L. et Beaulieu, M. :

The pituitary dopamine receptor. In : Ergot Compound and Brain Function : neuroendocrine and neuropsychiatric Aspects, éd. M. Goldstein et Coll., Raven Press, New York, p. 217-227, 1980.

### 4. Euvrard, C., Labrie, F. et Boissier, J.R. :

Effect of estrogen on changes in the activity of striatal cholinergic neurons induced by DA drugs. Brain Res., 169 : 215-220, 1979.

### 5. Bédard, P., Dankova, J., Boucher, R. et Langelier, P. :

Effect of estrogens on apomorphine-induced circling behavior in the rat. Can. J. Physiol. Pharmacol., 56 : 538-541, 1978.

### 6. Bédard, P.J., Langelier, P., Dankova, J., Villeneuve, A., Di Paolo, T., Barden, N., Labrie, F., Boissier, J.R. et Euvrard, C. :

Estrogens, progesterone and the extrapyramidal system. In L.J. Poirier, T.L. Sourkes and P.J. Bédard (éd.). Adv. Neurol., 24 : 411-422, 1979.

### 7. Gratton, L. :

Neuroleptiques, parkinsonisme et schizophrénie. Union Méd. Canada. 89 : 681-694, 1960.

### 8. Stevens, J.R. :

An anatomy of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat., 29 : 177-189, 1973.

### 9. Crane, G.E. :

Tardive dyskinesia in patients treated with major neuroleptics : a review of the literature. Amer. J. Psychiat., 124 : (suppl.) 40-48, 1968.

### 10. Fernando, S.J.M. :

An attack of chorea complicating oral contraceptive therapy. Practitioner, 1997 : 210-211, 1966.

### 11. Neurotransmitter Receptor Binding, Éd. :

I. Yamamura, S.J. Enna et M.J. Kuhar. Raven Press, 1978.

### 12. Di Paolo T., Carmichael R., Labrie F. et Raynaud J.P. :

Effects of estrogens on the characteristics of [<sup>3</sup>H]spiroperidol and [<sup>3</sup>H]RU24213 binding in rat anterior pituitary gland and brain. Mol. Cell. Endocrinol. : 16 : 99-112, 1979.

### 13. Konig, J.R.F. et Klippel, R.A. :

The rat brain : a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Kreiger Publish., 1967.

### 14. Palkowitz, M. :

Isolated removal of hypothalamic or other brain nuclei of the rat. Brain Res., 59 : 449-450, 1973.

### 15. Da Prada, M. et Zurcher, G. :

Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range. Life Sci., 19 : 1161-1174, 1976.

### 16. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. et Randall, R.J. :

Protein measurement with Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193 : 265-275, 1951.

### 17. Kruska, R.E. et Silbergeld, E.K. :

Estrogen treatment enhances dopamine receptor sensitivity in the rat striatum. Eur. J. Pharmacol., 61 : 397-400, 1980.

### 18. Kruska, R.E. et Silbergeld, E.K. :

Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rotational model. Science, 208 : 1466-1468, 1980.

### 19. Crowley, W.R., O'Donohue, T.L., Wachs-dicht, H. et Jacobowitz, D.M. :

Effects of estrogen and progesterone on plasma gonadotropins and on catecholamine levels and turnover in discrete brain regions of ovariectomized rats. Brain Res., 154 : 345-357, 1978.

### 20. Bédard, P.J., Langelier, P. et Villeneuve, A. :

Estrogens and extrapyramidal system. Lancet, 2 : 1367-1368, 1977.

### 21. Fuxe, K., Löfstrom, A., Eneroth, P., Gustafsson, J.A., Skett, P., Hökfelt, T., Wiesel, F.A. et Agnati, L. :

Involvement of central catecholamines in the feedback actions of 17 $\beta$ -estradiol benzoate on luteinizing hormone secretion in the ovariectomized female rat. Psychoneuroendocrin., 2 : 203-225, 1977.

### 22. Barber, P.V., Arnold, A.G. et Evans, G. :

Recurrent hormone depending chorea : effects of estrogens and progesterone. Clin. Endocrinol., 5 : 291-293, 1976.

### 23. Scatchard, G. :

The attractions of proteins for small molecules and ions. Ann. N.Y. Acad. Sci., 51 : 660-672, 1949.

Pfizer

présente

# Feldene\*

piroxicam/pfizer

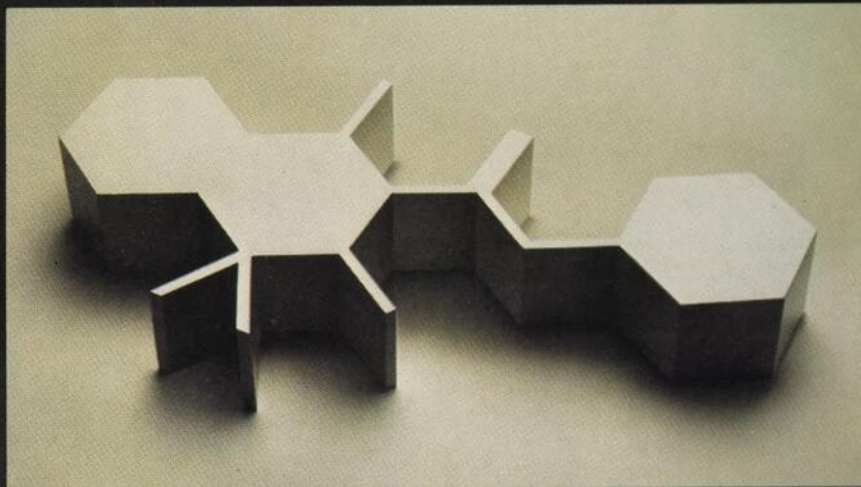


**Le premier antiarthritique qui soulage  
24 heures sur 24 avec une seule prise quotidienne  
pendant tout le traitement**

# Feldene

un antiarthritique nouveau et différent

Une molécule unique en son genre



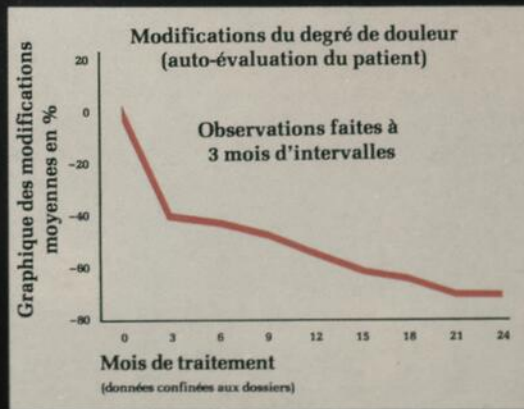
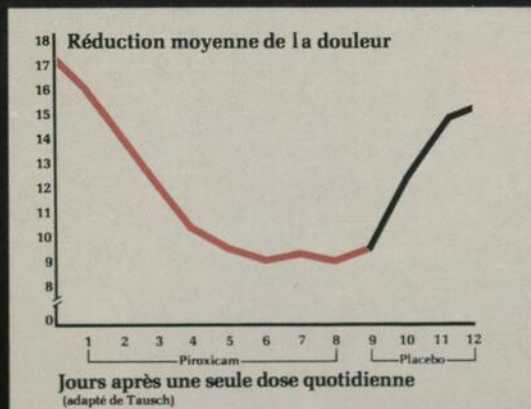
Le Feldene, un oxicam, est un antiarthritique nouveau et différent qui possède des propriétés pharmacocinétiques distinctes, notamment une haute puissance par mg, une longue demi-vie plasmatique ainsi qu'une bonne tolérance.



## Soulagement de la douleur et de l'inflammation 24 heures sur 24 avec une seule prise quotidienne

Le Feldene offre un soulagement rapide de la douleur ...

qui est maintenu pendant le traitement au long cours.



Il calme la douleur de la polyarthrite rhumatoïde dès le premier jour.

Le Feldene a produit une réduction rapide et continue de la douleur au cours du traitement. Lorsqu'on a remplacé le Feldene par un placebo, on a observé une perte graduelle de l'effet thérapeutique.

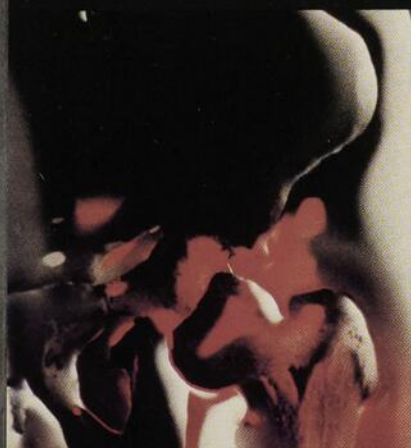
Réduction continue de la douleur de l'arthrose pendant 2 ans.

Le Feldene a produit une réduction marquée et continue de la douleur de l'arthrose chez les patients étudiés pour une période allant jusqu'à 104 semaines.

# Dans l'arthrite chronique, le Feldene soulage 24 heures sur 24 avec une seule prise quotidienne.

## Un rendement exceptionnel dans l'arthrose †

Feldene a été étudié chez plus de 1200 patients atteints d'arthrose au cours d'études qui ont duré jusqu'à trois ans.

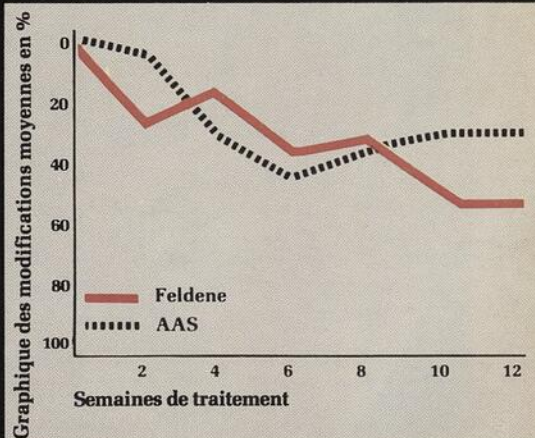


### Feldene:

- a nettement réduit la douleur et a amélioré la mobilité;
- a maintenu ces améliorations durant le traitement au long cours;
- est préféré au traitement antérieur par la plupart des patients inclus dans une importante étude multicentre;
- s'est avéré aussi efficace que l'indométhacine pour réduire la douleur et améliorer la mobilité;
- a amélioré l'état général du patient.

### L'efficacité de 20 mg de Feldene se compare à celle de 3,9 g d'acide acétylsalicylique.

Au cours d'une étude à double insu d'une durée de 12 semaines, 20 mg de Feldene en une prise quotidienne et 3,9 g (moyenne) d'acide acétylsalicylique par jour ont produit une nette amélioration de la douleur qui se comparait du point de vue statistique. (Myers et coll.)



## Efficacité au long cours dans la polyarthrite rhumatoïde †

Plus de 600 patients ont été traités par le Feldene lors d'études qui ont duré jusqu'à trois ans.



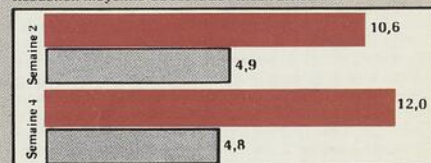
### Feldene:

- a réduit le nombre d'articulations douloureuses, enflées et sensibles;
- a amélioré la mobilité des articulations et a réduit la raideur matinale;
- a maintenu l'amélioration lors du traitement au long cours;
- s'est avéré plus efficace que l'indométhacine pour réduire la douleur et améliorer l'index articularaire;
- a amélioré l'état général du patient.

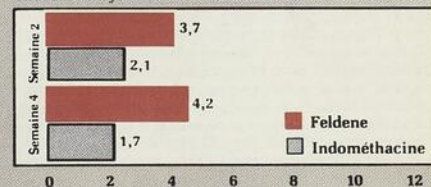
### Excellente efficacité en comparaison avec l'indométhacine

Le Feldene, administré à la posologie d'une prise quotidienne de 20 mg, a été comparé à l'indométhacine, administrée à la posologie de 25 mg trois fois par jour, au cours d'une étude croisée à double insu. À la 2<sup>e</sup> et à la 4<sup>e</sup> semaines, le Feldene était beaucoup plus efficace que l'indométhacine pour réduire le nombre d'articulations sensibles ( $p < 0,05$ ) et l'index articularaire ( $p < 0,01$ ). (Dixon et Davies)

Réduction moyenne du score de l'index articularaire

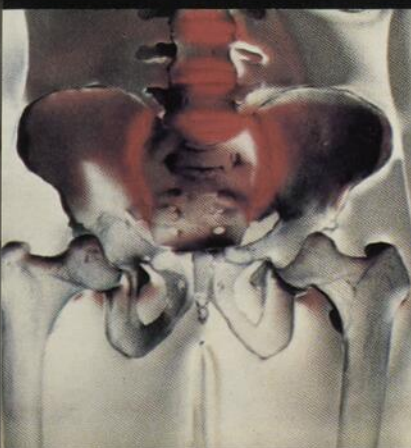


Réduction moyenne du nombre d'articulations douloureuses



## Nette amélioration dans la spondylarthrite ankylosante †

Plus de 160 patients ont été traités par le Feldene lors d'études au long cours qui ont duré jusqu'à trois ans.



### Feldene:

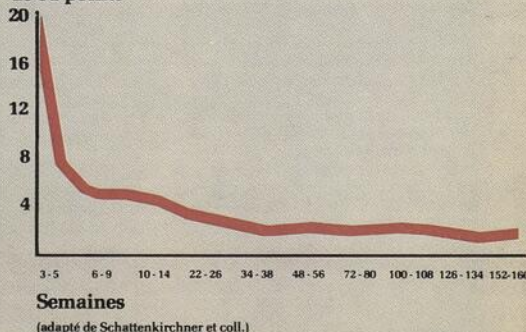
- a constamment réduit la douleur;
- a produit une nette amélioration de l'expansion thoracique;
- a amélioré la mobilité de la colonne vertébrale;
- a maintenu l'amélioration pendant le traitement au long cours.

### Soulagement à long terme de la spondylarthrite ankylosante

Lors d'une étude d'une durée allant jusqu'à 3 ans et portant sur 83 patients...

«On a observé une amélioration de la mobilité chez plus de 80% des patients, et la plupart des caractéristiques cliniques ont montré une plus grande amélioration à mesure que l'étude se poursuivait. Le médicament a été très bien toléré; seulement 16 patients ont signalé des effets secondaires.» (Schattenkirchner et coll.)

Intensité de la douleur indiquée par l'échelle d'auto-évaluation du patient (valeurs moyennes)  
Scores sur une échelle de 31 points



†Données confinées aux dossiers

# Un rendement exceptionnel dans l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante.

## Bien toléré par le tractus gastro-intestinal

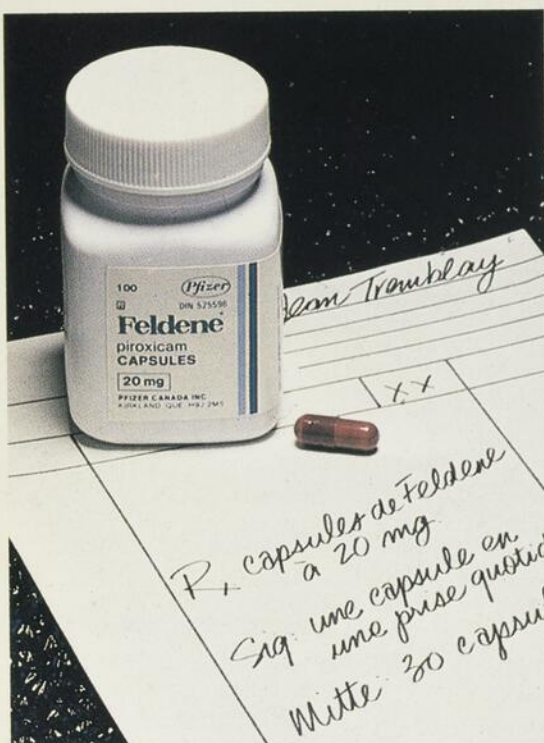
Au cours d'une étude de 8 semaines portant sur 1218 patients atteints d'arthrose, 89% des patients n'ont présenté aucun symptôme gastro-intestinal. Les effets secondaires gastro-intestinaux qui se produisent sont habituellement de gravité faible à moyenne et n'entraînent pas le cours du traitement. (Dessain et coll.)

## Bien accepté par les patients

Au cours d'études à double insu, la fréquence des effets secondaires était peu élevée et très peu de patients ont dû interrompre le traitement par le Feldene.

## Bien approprié au traitement au long cours

L'efficacité au long cours associée à la bonne tolérance gastro-intestinale et à la bonne acceptation par le patient, font du Feldene un médicament bien approprié au traitement au long cours.



**CLASSIFICATION PHARMACOLOGIQUE**  
Anti-inflammatoire doté de propriétés analgésiques.

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le FELDENE (piroxicam) est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement connu. Le FELDENE (piroxicam) inhibe l'activité de la prostaglandine-synthétase. La réduction de la biosynthèse des prostaglandines qui en résulte peut expliquer en partie son action anti-inflammatoire. Le FELDENE (piroxicam) n'agit pas par stimulation de l'axe hypothalamo-surrénalien. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'efficacité de 20 mg de FELDENE (piroxicam) par jour s'est avérée semblable à celle de 4,5 g d'acide acétylsalicylique par jour.

Le FELDENE (piroxicam) est bien résorbé après son administration orale. La rapidité et le taux de résorption ne sont pas influencés par l'administration de nourriture ni d'antiacides. L'administration d'une seule dose orale de 20 mg a produit des concentrations plasmatiques maximales en 4 heures environ. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique est d'environ 45 heures. Lorsque le médicament est administré chaque jour, les concentrations plasmatiques augmentent pendant cinq à sept jours au cours desquels elles atteignent un état d'équilibre. Ces concentrations ne sont pas dépassées suite à l'ingestion quotidienne continue du médicament. Le FELDENE (piroxicam) est largement métabolisé. Moins de 5% de la dose quotidienne est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et les selles. L'hydroxylation du cycle pyridinique de la chaîne latérale avec glycucoconjugaison et élimination urinaire constitue le principal processus métabolique. Environ 5% de la dose est métabolisé et excrété sous forme de saccharine. Au cours d'une période d'observation de quatre jours, vingt hommes en santé ont reçu 20 mg par jour de FELDENE (piroxicam) en une ou plusieurs prises; ils ont présenté beaucoup moins de pertes de sang dans les selles que dix témoins en santé qui recevaient 3,9 g d'acide acétylsalicylique par jour.

### INDICATIONS

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

### CONTRE-INDICATIONS

Le FELDENE (piroxicam) ne devrait pas être administré aux patients atteints d'un ulcère gastro-duodénal ou d'une inflammation active du tractus gastro-intestinal ni à ceux qui ont récemment été atteints de telles affections.

Le FELDENE (piroxicam) est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le FELDENE (piroxicam) ne devrait pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ont provoqué l'asthme, la rhinite ou l'urticaire.

### MISE EN GARDE

#### Usage durant la grossesse et la lactation

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

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

#### Usage chez les enfants

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

### PRÉCAUTIONS

On a signalé des cas d'ulcères gastro-duodénaux et des saignements gastro-intestinaux à la suite de l'administration de FELDENE (piroxicam). L'administration du médicament doit être surveillée

attentivement chez les patients dont les antécédents révèlent une affection au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Les effets secondaires gastro-intestinaux étant fonction de la dose, il ne faut pas administrer plus de 20 mg par jour.

Il faut user de prudence lorsqu'on administre le FELDENE (piroxicam) aux patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Comme les autres anti-inflammatoires, le FELDENE (piroxicam) peut masquer les signes habituels d'une infection. Le FELDENE (piroxicam) diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. Il faut tenir compte de ces effets chez les patients qui reçoivent des anticoagulants et tenir ces patients sous une stricte surveillance.

### Interactions médicamenteuses

Les études chez l'homme ont révélé que l'administration concomitante de FELDENE (piroxicam) et d'acide acétylsalicylique n'a aucun effet d'importance clinique sur les concentrations plasmatiques de ces deux médicaments.

Le FELDENE (piroxicam) se lie fortement aux protéines; on peut donc s'attendre à ce qu'il déloge les autres médicaments qui se lient aux protéines. Le médecin doit suivre de près les besoins posologiques pour les anticoagulants coumariniques et les autres médicaments qui se lient fortement aux protéines lorsque ces médicaments sont administrés en même temps que le FELDENE (piroxicam).

### EFFETS SECONDAIRES

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

#### Gastro-intestinaux

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

#### Système nerveux central

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

#### Dermatologiques

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

#### Géno-urinaires

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

### Oto-rhino-laryngologiques et ophtalmiques

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

### Divers (tous inférieurs à 1,0%)

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

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

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, il est recommandé de commencer le traitement par le FELDENE (piroxicam) à raison de 20 mg en une seule prise quotidienne. Cette dose peut aussi être administrée en deux prises quotidiennes de 10 mg. La dose d'entretien chez la plupart des patients est de 20 mg par jour. Un nombre relativement petit de patients peuvent être maintenus à la posologie de 10 mg par jour.

Dans l'arthrose, la dose d'attaque recommandée est de 20 mg de FELDENE (piroxicam) en une seule prise quotidienne. Cette dose peut aussi être administrée en deux prises quotidiennes de 10 mg. La dose d'entretien habituelle est de 10 à 20 mg par jour. La posologie du FELDENE (piroxicam) ne doit pas dépasser 20 mg par jour vu l'incidence accrue d'effets secondaires gastro-intestinaux.

### PRÉSENTATION

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

### Monographie du produit fournie sur demande.

### BIBLIOGRAPHIE

Dessain, P. et coll. Piroxicam in the treatment of osteoarthritis: a multicenter study in general practice involving 1218 patients. *J. Int. Med. Res.* (1979), pp. 335 à 343.

Dixon, A.S. et Davies, J. A double-blind crossover comparison of Piroxicam and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis, dans *Piroxicam: A New Non-steroidal Anti-inflammatory Agent*, compte rendu d'un colloque à Wiesbaden, Allemagne le 4 septembre 1979. *Academy Professional Information Services, Inc.*, New York, (1980), pp. 14 à 21.

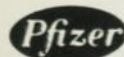
Myers, A.R. et coll., données confinées aux dossiers de Pfizer Canada Inc. Schottenknecht, M. et coll. An Open Long-Term Study of Piroxicam in Ankylosing Spondylitis Patients, dans *Piroxicam: A New Non-steroidal Anti-inflammatory Agent*, compte rendu d'un colloque à Wiesbaden, Allemagne le 4 septembre 1979. *Academy Professional Information Services, Inc.*, New York, (1980), pp. 28 à 30.

Tausch, G. Speed of onset and duration of action of piroxicam in patients with rheumatoid arthritis: a placebo-controlled study, dans *Piroxicam: A New Non-steroidal Anti-inflammatory Agent*, compte rendu d'un colloque à Wiesbaden, Allemagne, le 4 septembre 1979. *Academy Professional Information Services, Inc.*, New York, (1980), pp. 22 à 27.



# Feldene

soulage 24 heures sur 24 avec une seule prise quotidienne



Kirkland (QUÉBEC)  
H9J 2M5



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

FJ/A/C1F

# Contrôle de la libération parallèle de l'ACTH, de la $\beta$ -endorphine + $\beta$ -LPH et de leurs fragments dans les cellules adénohypophysaires de rat en culture\*

Vincent Raymond<sup>1</sup>, Jérôme Lépine,  
Jean-Claude Lissitzky, Jean Côté  
et Fernand Labrie<sup>2</sup>

## Résumé

L'utilisation de radioimmunoévaluations (RIAs), spécifiques pour l'ACTH, la  $\beta$ -endorphine, la  $\alpha$ -MSH et la  $\beta$ -MSH a permis: 1. l'identification après chromatographie sur Séphadex G-50 ou G-75 des composants immunoréactifs libérés durant l'incubation de cellules adénohypophysaires de rat en culture primaire et 2. l'étude des facteurs contrôlant cette libération. Le système RIA de l'ACTH mesure approximativement d'égales quantités d'ACTH 13K et 4.5K alors que celui de la  $\beta$ -endorphine mesure des proportions égales de composants immunoréactifs migrant aux positions de la  $\beta$ -LPH et de la  $\beta$ -endorphine. Les systèmes reconnaissent des composants migrant aux positions de la  $\alpha$ -LPH et de l' $\alpha$ -MSH, respectivement.

Des cellules adénohypophysaires ont été mises en culture dans des conditions stimulatrices et inhibitrices.

Les résultats démontrent clairement que la libération des immunoréactivités semblables à l'ACTH, la  $\beta$ -endorphine, la  $\beta$ -LPH, la  $\alpha$ -LPH et l' $\alpha$ -MSH se produit parallèlement dans les cellules adénohypophysaires en culture lors de conditions spontanées et stimulatrices ou inhibitrices. De plus, ces données mettent en évidence, directement au niveau hypophysaire, un mécanisme  $\alpha$ -adrénergique responsable de la stimulation de la libération de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH.

Récemment, l'élucidation par Hughes et al.<sup>1</sup> de deux pentapeptides cérébraux à activité morphinomimétique, la méthionine-enképhaline (met-enképhaline) et la leucine-enképhaline, permet l'observation que la séquence des acides aminés de la met-enképhaline correspondait à celle des acides aminés 61-65 de la  $\beta$ -lipotropine ( $\beta$ -LPH), peptide de 91 résidus caractérisés par Li et al.<sup>2</sup>. Rapidement, de plus longs peptides possédant à leur position N-terminale la met-enképhaline furent isolés de tissu hypophysaire ou de complexes hypothalamo-hypophysaires. Ces peptides furent aussi reconnus comme fragments de la  $\beta$ -LPH; ainsi, la  $\beta$ -endorphine est la séquence  $\beta$ -LPH<sub>61-99</sub><sup>3,4</sup>; l' $\alpha$ -endorphine celle de la  $\beta$ -LPH<sub>61-77</sub><sup>6</sup>. Ces peptides endogènes ont d'ailleurs la capacité de stimuler le récepteur des opiacés et possèdent plusieurs activités dont la possibilité d'induire chez différentes espèces animales une analgésie, de la cata-tonie et des changements de comportement (pour une revue, voir : 7). On leur reconnaît de plus un rôle dans le contrôle des sécrétions de la prolactine et de l'hormone de croissance<sup>8,9</sup>.

Les découvertes chez l'humain d'une libération parallèle des immunoréactivités de l'adrénocorticotropine (ACTH) et de la  $\beta$ -mélanotropine ( $\beta$ -MSH :  $\beta$ -LPH<sub>41-58</sub>) lors de conditions normales et pathologiques<sup>10-14</sup> ont pu récemment être expliquées par la démonstration, que l'ACTH et la  $\beta$ -LPH et leurs fragments, incluant la  $\beta$ -endorphine, dérivent du même précurseur de haut poids moléculaire (31K) dans un lignée cellulaire tumorale adénohypophysaire de souris<sup>15,16</sup>. Ces résultats sont en accord avec les observations immunohistochimiques qui démontrent que l'ACTH et la  $\beta$ -MSH et/ou la  $\beta$ -LPH sont contenus non seulement dans les mêmes cellules<sup>17-21</sup> mais aussi dans les mêmes granules de sécrétion des deux lobes hypophysaires de plusieurs espèces animales<sup>22</sup>.

Ainsi, puisque l'utilisation de cellules antéhypophysaires de rat en culture primaire constitue un système très précis pour étudier le contrôle de la sécrétion de plusieurs hormones adénohypophysaires<sup>23-25</sup>; nous avons pris avantage de ce système et de la disponibilité de radioimmunoévaluations (RIAs) spécifiques pour l'ACTH, la  $\beta$ -endorphine, la  $\beta$ -MSH et l' $\alpha$ -

\* Groupe du Conseil de Recherches Médicales du Canada en Endocrinologie Moléculaire, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec G1V 4G2, Canada.

1) M.D., Boursier du Conseil de Recherches Médicales du Canada (CRM).

2) Chercheur de carrière du CRM.

Travail ayant mérité le prix Powers 1979 de l'AMLFC alors que l'auteur était interne au Centre Hospitalier de l'Université Laval.

Les demandes de tirés-à-part ainsi que la bibliographie complète pourront être obtenues de Vincent Raymond.

mélanotropine ( $\alpha$ -MSH : la ACTH<sub>1-13</sub>) pour identifier les composants immunoréactifs libérés durant l'incubation des cellules après leur séparation par filtration sur gel et pour étudier les facteurs contrôlant cette libération. Le présent travail rapporte l'effet de substances inhibitrices (glucocorticoïdes) ou stimulatrices (CRF : corticotropin-releasing factor ; N<sup>6</sup>, O<sup>2</sup>-dibutyryl AMP cyclique (dbcAMP) ; théophylline) sur la sécrétion des peptides mentionnés. De plus, nous démontrons la présence d'un mécanisme  $\alpha$ -adrénergique stimulateur de la sécrétion des cellules corticotrophes de l'adénophypophyse. Certaines de ces données ont déjà été présentées<sup>26</sup>.

## Matériel et méthodes

### Matériel

Les fractions CRF purifiées d'hypothalamus de porcs furent gracieusement données par le Dr A.V. Schally<sup>27</sup>. La préparation des fractions CRF, des solutions-mères de dexaméthasone (DEX) 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -méthyl, 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihydroxy-1,4-pregnadiène-3,20-dione) et des séras absorbés ainsi que la provenance de ces produits, du milieu de culture de Dulbecco (Dulbecco's modified Eagle's medium : DMEM), du 8-bromo-AMP cyclique (8 Br-cAMP), du dbcAMP et de la théophylline ont été rapportés<sup>28</sup>. La L-(-) et D-(+)-norépinéphrine, la L-(-) et D-(+)-épinéphrine, la dopamine et la (-)-isoprotérénol furent obtenues de Sigma. Les produits suivants furent des dons : la ( $\pm$ )-phényléphrine (Sterling-Winthrop), la phentolamine (CIBA) et le (-)-propranolol (Laboratoires Ayerst).

### Préparations de cellules adénophypophysaires isolées

Les cellules adénophypophysaires de rats femelles en culture primaire furent préparées essentiellement tel que décrit par Vale et al.<sup>23</sup>, Labrie et al.<sup>24</sup> et Drouin et Labrie<sup>29</sup>. Lors des expériences comportant la séparation des composants immunoréactifs par filtration sur gel, 10-12 x 10<sup>6</sup> cellules furent mises en culture dans des flasques Corning dans 25 ml de DMEM contenant 10% de sérum de cheval et 2.5% de sérum de veau foetal absorbés, 1% d'acides aminés non essentiels (GIBCO), 50 U/ml de pénicilline et 50  $\gamma$ g/ml de streptomycine. Lors des expériences portant sur le contrôle de la libération des peptides environ 7.5 x 10<sup>5</sup> cellules furent mises en culture dans des plats de Pétri Corning (35 mm) dans 1.5 ml du milieu de culture complet décrit ci-dessus. Après deux à trois jours dans une atmosphère saturée en eau à 37°C et contenant 5% de CO<sub>2</sub>, les cellules ont formé une couche monocellulaire. Les expériences furent effectuées le 4<sup>ème</sup> ou le 5<sup>ème</sup> jour après la mise en culture.

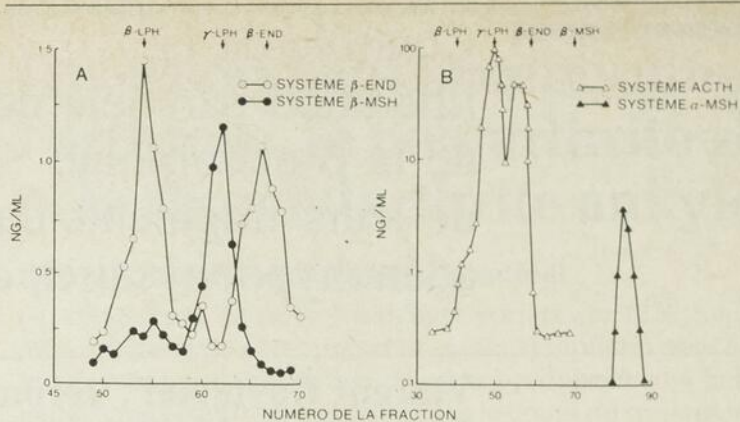


Figure 1

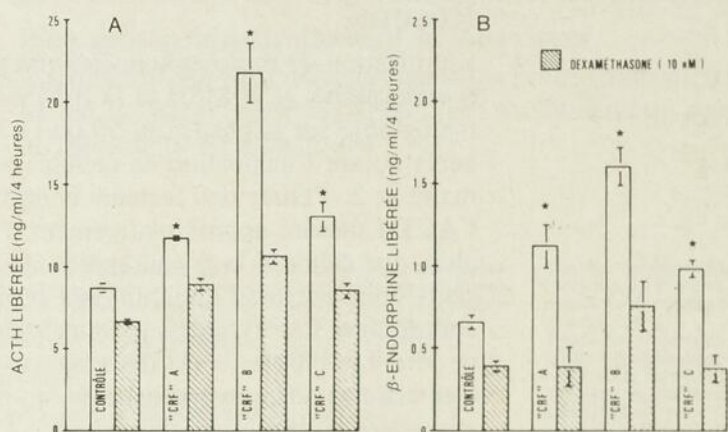


Figure 2

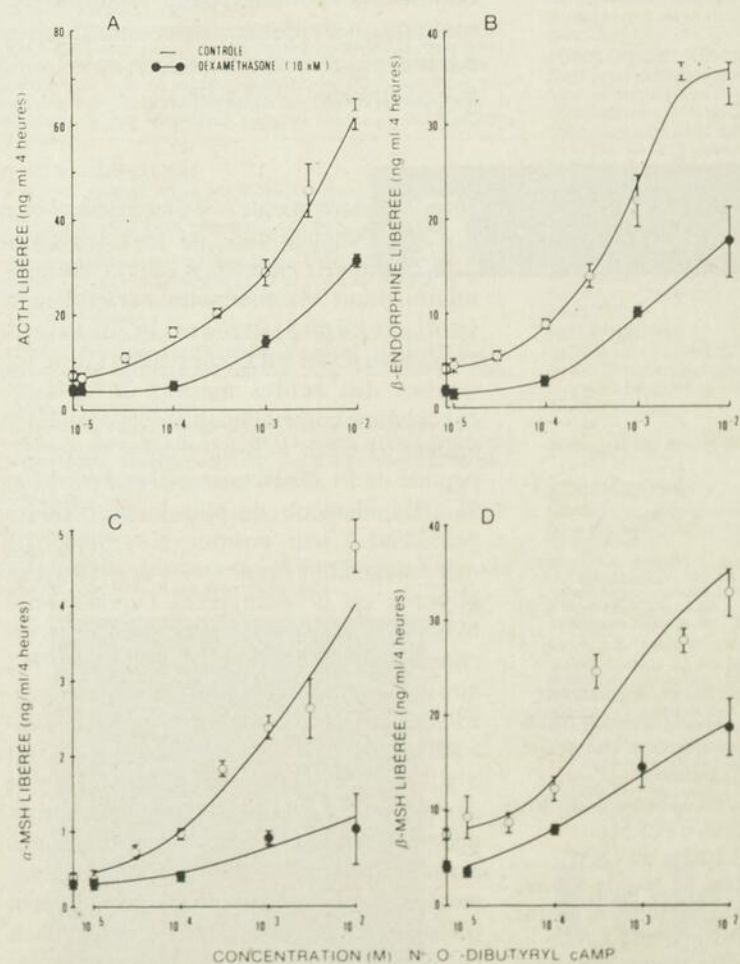


Figure 3

## Incubation des cellules

Lors des expériences concernant la filtration sur gel des produits de sécrétion, les cellules furent lavées quatre fois avec du DMEM avant une incubation de 4h dans 25 ml de DMEM sans sérum en présence de 10 mM théophylline. Le milieu d'incubation fut ensuite prélevé et centrifugé à 600 xg à 4° pendant 7 min avant d'être lyophilisé.

Lors des expériences faisant usage de DEX, les cellules furent lavées stérilement avec du DMEM avant une incubation de 12 (Fig. 2) ou 24h (Fig. 3) dans le milieu de culture complet en présence ou en absence du 10 nM du stéroïde. Cette préincubation fut suivie d'une incubation de 4h dans le DMEM sans sérum en présence ou en absence de DEX et des quantités indiquées des fractions CRF ou de dbcAMP.

Pour caractériser l'effet adrénérique, les cellules furent incubées pendant 4h dans le DMEM sans sérum en présence des substances à être testées ; les catécholamines furent préservées avec 0.2 mM métabisulfite de sodium (Anachemia). La suite des manipulations, du prélèvement des milieux de sécrétion jusqu'aux dosages des peptides, s'effectua telle que décrite par Raymond et coll.<sup>28</sup>

## Chromatographie sur gel de Séphadex

La caractérisation du matériel immunoréactif des systèmes RIAs  $\beta$ -endorphine et  $\beta$ -MSH fut accomplie après séparation des substances par chromatographie sur Séphadex G-75 (Fig. 1A) ; celle du matériel des systèmes RIAs ACTH et  $\alpha$ -MSH par chromatographie sur Séphadex G-50 (Fig. 1B), tel que décrit<sup>28</sup>.

## Radioimmunoévaluations des peptides

L'ACTH fut mesurée selon la méthode de Orth<sup>30</sup> utilisant de l'ACTH purifiée porcine (Sigma) comme marqueur iodé, de l'ACTH humaine synthétique (NIH) comme standard et l'antisérum S<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, don du Dr. D. Orth. Cet antisérum est spécifique pour les acides aminés 17 à 24 de la molécule d'ACTH. L'immunoréactivité croisée dans ce système était de moins de 1% pour l' $\alpha$ -MSH et de moins de 0.01% pour la  $\beta$ -MSH et la  $\beta$ -LPH.

La  $\beta$ -endorphine, l' $\alpha$ -MSH et la  $\beta$ -MSH furent mesurées utilisant les systèmes RIAs respectifs de ces peptides déjà décrits par Lissitzky et al.<sup>31</sup>. Leurs caractéristiques et la description des immunoréactivités croisées de plusieurs peptides dans ces systèmes ainsi que la provenance des anticorps et des peptides naturels ou synthétiques furent de même rapportées par Lissitzky et al.<sup>31</sup>, Usategui et coll.<sup>32</sup> et Donnadieu et Servaux<sup>33</sup>.

## Méthodes de calcul

Les résultats des radioimmunoévaluations furent calculés et analysés avec un calculateur Hewlett-Packard, modèle 9830, utilisant un programme écrit dans ce laboratoire et inspiré du modèle II de Rodbard et Lewald<sup>34</sup>. La valeur statistique des comparaisons de résultats fut analysée grâce au "multiple-range test" de Duncan-Kramer<sup>35</sup>. Les courbes de réponse et les valeurs des doses requises pour obtenir une stimulation demi-maximale (DE<sub>50</sub>) ou une inhibition demi-maximale (DI<sub>50</sub>) furent calculées par la méthode itérative de régression non linéaire des moindres carrés décrite par Rodbard<sup>36</sup>. Les résultats des Figs 2 à 6 sont présentés sous forme de moyennes  $\pm$  erreur-type de mesures effectuées en triplicate.

## Résultats

### 1. Identification des peptides

Comme une réaction croisée dans le système RIA de la  $\beta$ -endorphine et de plus longs ou plus courts peptides contenant la séquence des acides aminés de ce peptide<sup>31</sup>, nous avons d'abord caractérisé dans ce système les composants des sécrétions antéhypophysaires après leur séparation par filtration sur gel. Tel qu'illustré sur la Fig. 1A, les principaux produits de sécrétion des cellules antéhypophysaires en culture mesurés dans le système RIA de la  $\beta$ -endorphine comigrent avec la  $\beta$ -LPH et la  $\beta$ -endorphine ( $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH). Le pic immunoréactif majeur dans le système  $\beta$ -MSH comigre avec la  $\gamma$ -LPH ( $\beta$ -LPH<sub>1-58</sub>) ; une quantité appréciable de matériel immunoréactif est aussi observée à la position de la  $\beta$ -LPH. Tel que démontré sur la Fig. 1B, l'immunoréactivité  $\alpha$ -MSH aors que celle de l'ACTH se retrouve également distribuée entre l'ACTH 13K (ACTH intermédiaire) et l'ACTH 4.5K (petite ACTH).

### 2. Libération parallèle des peptides

Tel qu'illustré sur la Fig. 2, trois fractions CRF purifiées d'hypothalamus de porcs stimulent de façon presque parallèle la libération de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH pendant une incubation de 4h. La plus active de ces fractions augmente la libération spontanée d'environ 3 fois de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH pendant une incubation de 4h. On observe aussi sur cette figure qu'une préincubation de 12h avec 10 nM DEX inhibe à 30-50% des contrôles respectifs les libérations spontanées et stimulées par le CRF de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH. Aucune immunoréactivité ACTH ou  $\beta$ -endorphine ni catécholamine n'est retrouvée dans ces fractions CRF.

Comme il a été démontré que la théophylline, un inhibiteur de la phosphodiesterase des nucléotides cycliques, et les

dérivés de l'AMP cyclique stimulaient la libération de l'ACTH des hypophyses intactes et en culture<sup>37,38</sup>, nous avons par la suite étudié l'effet de concentrations de dbcAMP sur la libération des produits immunoréactifs dans les systèmes RIAs de l'ACTH, de la  $\beta$ -endorphine, de l' $\alpha$ -MSH et de la  $\beta$ -MSH (Fig. 3). Ainsi, il peut être facilement observé que des concentrations croissantes du dérivé de l'AMP cyclique provoquent une stimulation progressive et parallèle des immunoréactivités de l'ACTH (A), de la  $\beta$ -endorphine (B), de l' $\alpha$ -MSH (C) et de la  $\beta$ -MSH (D). Comme découvert avec les fractions CRF, une préincubation de 24h avec DEX inhibe à 20-60% des contrôles les libérations spontanées et stimulées par le dbcAMP de tous les peptides. Des expériences en fonction du temps ont par ailleurs démontré que l'effet inhibiteur du DEX était déjà maximal après 8h de préincubation avec le stéroïde (résultats non présentés). Un parallélisme similaire fut aussi obtenu quand les cellules antéhypophysaires étaient incubées en présence de 1 mM 8Br-cAMP ou de concentrations croissantes de théophylline (résultats non présentés).

### 3. Évidence d'un mécanisme $\alpha$ -adrénérique

Vale et al.<sup>39,40</sup> ont démontré un effet stimulateur de la norépinéphrine sur la libération des immunoréactivités ACTH et  $\beta$ -endorphine ; cette stimulation renversée par l'antagoniste  $\alpha$ -adrénérique phentolamine. Cependant, aucun travail n'a encore caractérisé précisément le type d'effet adrénérique ni les concentrations actives des catécholamines au niveau des cellules corticotrophes du lobe antérieur de rat.

La Fig. 4 démontre la stéréospécificité de l'effet stimulateur adrénérique sur la libération de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH par les cellules antéhypophysaires. Lors d'une incubation de 4h, des concentrations croissantes de L-norépinéphrine stimulent de 4 fois la libération spontanée de l'ACTH (Fig. 4A) tandis que l'isomère inactif, la D-norépinéphrine, n'a un effet significatif qu'à 1  $\mu$ M. Dans cette même expérience, la L-norépinéphrine provoque une stimulation strictement parallèle de la libération spontanée de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH (Fig. 4B) ; cet effet aussi stéréospécifique, la D-norépinéphrine inactive jusqu'à 1  $\mu$ M. Des résultats essentiellement similaires sont obtenus avec la L-et la D-épinéphrine, la forme-L plus active que la forme-D sur la stimulation des peptides libérés (résultats non présentés).

Pour caractériser le type d'activité adrénérique, des substances naturelles et synthétiques furent employées dans notre système. Lors de deux expériences indépendantes (Fig. 5), la mesure des valeurs des DE<sub>50</sub> de la stimulation de la libération de l'ACTH par ces produits a permis l'obten-

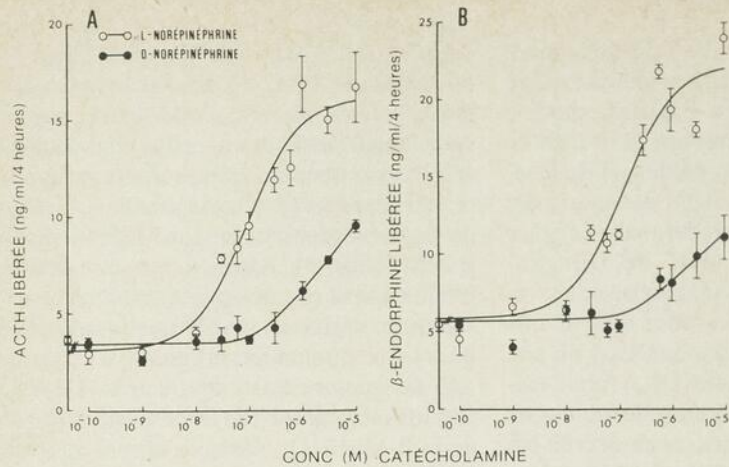


Figure 4

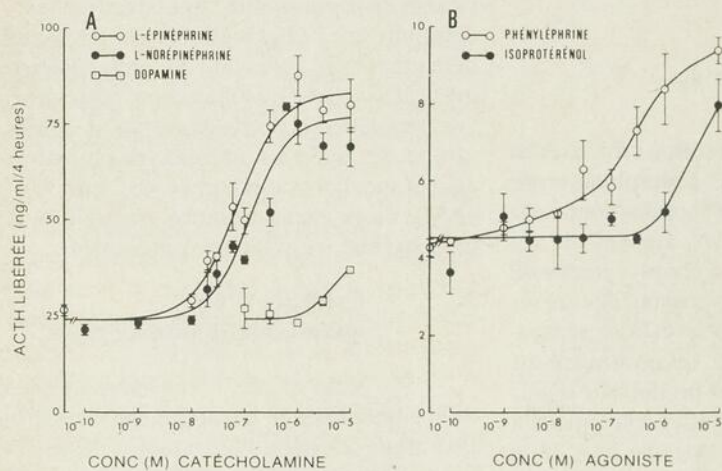


Figure 5

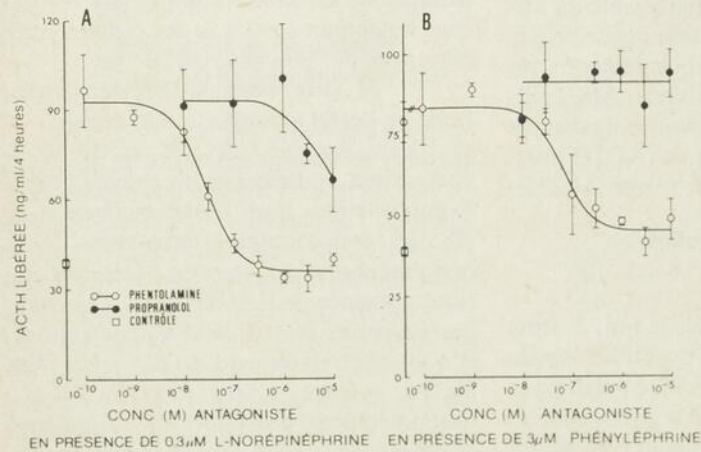


Figure 6

tion de l'ordre suivant d'activité décroissante : L-épinéphrine (74 nM) > L-norépinéphrine (130 nM) > phényléphrine, agoniste  $\alpha$ -adrénergique (470 nM) >> isoprotérénol, agoniste  $\beta$ , = dopamine qui n'ont un effet significatif qu'à la concentration maximale utilisée : soit 10  $\mu$ M. Cet ordre relatif d'activité est typique d'un processus  $\alpha$ -adrénergique. La stimulation maximale de la libération de l'ACTH est comme lors d'expériences préalables, de 3 à 4 fois celle spontanée. Un ordre semblable

d'activité lors de protocoles similaires fut aussi observé quand nous dosions les immunoréactivités  $\alpha$ -MSH et  $\beta$ -endorphine.

Pour étudier plus en détail la spécificité de ce processus, nous avons pris avantage de la précision du système de culture pour examiner la capacité de certains antagonistes adrénergiques à renverser la stimulation de la libération de l'ACTH induite par la L-épinéphrine (0.3  $\mu$ M) ou la phényléphrine (3  $\mu$ M). Tel qu'observé sur la Fig. 6 et en accord avec les résultats

antérieurs, 0.3  $\mu$ M L-épinéphrine et 3  $\mu$ M phényléphrine stimulent plus de 2 fois la libération spontanée de l'ACTH aux plus faibles concentrations des antagonistes testés soient de moins 1 nM. Cette action stimulatrice de 0.3  $\mu$ M L-épinéphrine est progressivement et complètement renversée par l'addition de concentrations croissantes de l'antagoniste  $\alpha$ , phentolamine, la valeur du  $DI_{50}$  étant de 30 nM, alors que l'antagoniste  $\beta$ , propranolol, n'a qu'une faible activité à 10  $\mu$ M phényléphrine des résultats similaires sont obtenus (Fig. 6B) ; la phentolamine renverse complètement l'action stimulatrice de l'agoniste, la valeur du  $DI_{50}$  étant de 10 nM, alors que le propranolol n'a que peu d'effet jusqu'à 10  $\mu$ M.

Des résultats similaires furent observés lorsque les immunoréactivités  $\alpha$ -MSH ou  $\beta$ -endorphine étaient mesurées.

## Discussion

### Identification des peptides

La disponibilité de quatre systèmes RIAs spécifiques et bien caractérisés (ACTH,  $\beta$ -endorphine,  $\alpha$ -MSH) associés à la filtration sur gel a permis l'identification des composants immunoréactifs sécrétés par les cellules adénohypophysaires de rat en culture. Nous avons démontré que les composants des systèmes RIAs sont libérés d'une manière parallèle lors de conditions stimulatrices ou indiquant ainsi que des changements aigus de taux de sécrétion ne sont pas accompagnés d'une activité modifiée des endopeptidases impliquées dans le processus de clivage des peptides.

L'existence d'un précurseur commun ACTH- $\beta$ -LPH, dénommé aussi pro-ACTH/ $\beta$ -endorphine, dans l'adénohypophyse est bien admise. Des études de marquage radioactif utilisant la lignée cellulaire adénohypophysaire de souris AtT-20/D-16v ont démontré que le précurseur glycoprotéique 31K est transformé en ACTH 23K puis en ACTH 13K et ACTH 4.5K, un résidu 16K faisant partie de la molécule initiale, et en endorphine 11.7K (correspondant à la  $\beta$ -LPH) puis en endorphine 3.5K<sup>41,42</sup>. Ce précurseur a aussi été caractérisé au niveau de l'antéhypophyse de rat<sup>43</sup>. Récemment, le groupe de Nakanishi a cloné le DNA complémentaire au RNA messager du précurseur ACTH- $\beta$ -LPH bovin et en a déduit la séquence des nucléotides<sup>44</sup>. Les présents résultats indiquent que les composants principaux libérés dans le milieu d'incubation qui possèdent l'immunoréactivité ACTH sont les molécules d'ACTH 13K et 4.5K alors que ceux qui ont l'activité  $\beta$ -endorphine sont associés à la  $\beta$ -LPH et à la  $\beta$ -endorphine. Les immunoréactivités  $\beta$ -MSH, sont associées à la  $\gamma$ -LPH (aussi à un moindre degré à  $\beta$ -LPH) et à l' $\alpha$ -MSH, respectivement. Les résultats chez l'humain supportent ce dernier concept puisque l'activité  $\beta$ -MSH est attribuée à la  $\beta$ -LPH et à la  $\gamma$ -LPH plutôt qu'à la  $\beta$ -MSH même, ce

dernier peptide semblant provenir de protolyse non spécifique<sup>41</sup>.

En accord avec les observations de Vale et al.<sup>40</sup>, les données actuelles montrent que l'immunoréactivité  $\beta$ -endorphine présente dans le milieu d'incubation est distribuée en quantités approximativement égales de  $\beta$ -LPH et de  $\beta$ -endorphine. Cependant, Allen et al.<sup>45</sup> ont observé que l'immunoréactivité  $\beta$ -endorphine du milieu de culture des cellules AtT-20/D-16v comigrerait aux positions du précurseur 31K, de la  $\beta$ -LPH et de la  $\beta$ -endorphine, le pic de la  $\beta$ -LPH étant prédominant. Rubinstein et al.<sup>46</sup> ont trouvé que la  $\beta$ -LPH et la  $\beta$ -endorphine existaient selon le rapport 50:1 au niveau de l'hypophyse antérieure de rat alors que Liotta et al.<sup>47</sup> montrèrent que les hypophyses de rat et d'humain contiennent presque exclusivement de la  $\beta$ -LPH intacte avec une faible composante  $\beta$ -endorphinique. Les chromatographies du sérum obtenu d'humains suivant un stress<sup>47</sup> ou de rats possédant la tumeur hypophysaire MtT-F4<sup>48</sup> démontrèrent que toute l'activité  $\beta$ -endorphine était associée à la  $\beta$ -LPH. Cependant, le milieu d'incubation des cellules tumorales contenait des quantités approximativement égales de  $\beta$ -LPH et de  $\beta$ -endorphine. Au regard de ces résultats, il est donc possible qu'une certaine proportion de la  $\beta$ -LPH se transforme en  $\beta$ -endorphine ou en autre(s) composé(s) de faible poids moléculaire dans le milieu d'incubation.

## 2. Libération parallèle des peptides

L'ACTH 13K correspond probablement à la forme d'ACTH biologiquement active<sup>49</sup> déjà observée dans le plasma et le tissu hypophysaire de plusieurs espèces<sup>50-53</sup>. Tel que mentionné antérieurement, les présents résultats sont en accord avec ceux de Vale et al.<sup>40</sup> qui ont aussi décrit des changements parallèles de la libération de peptides semblables à l'ACTH et à la  $\beta$ -endorphine dans un même système de culture cellulaire. Nos observations incluent de plus la mesure des activités  $\alpha$ -MSH et  $\beta$ -MSH. Guillemin et al.<sup>54</sup> ont montré que les immunoactivités  $\beta$ -endorphine et ACTH étaient sécrétées de manière concomitante chez le rat en réponse au stress aigu ou suite à la surrénalectomie à long terme. Cependant, l'interprétation des études *in vivo* chez les rongeurs est compliquée 1) par la présence de mécanismes de contrôle de la sécrétion d'ACTH et de  $\beta$ -LPH différents aux lobes antérieur et intermédiaire et 2) par la transformation de ces peptides différente aussi aux deux lobes<sup>51,55,56</sup>. L'étude actuelle est en accord avec celles effectuées chez l'humain qui démontrèrent une libération parallèle de l'ACTH et de la  $\beta$ -MSH<sup>10-14</sup>.

Une action inhibitrice des glucocorticoïdes sur la sécrétion de l'ACTH a déjà été observée<sup>57,59</sup>; nous avons plus démontré que le DEX inhibe avec la même

► page 674

# Quand "le marchand de sable" ne fait pas son devoir...



## Noludar<sup>®</sup> 300 prend la relève

®Marque déposée  
Can. 1036



Hoffmann-La Roche Limitée  
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

FAAB  
CCPP



**Restoril.**  
**Un sommeil qui se rapproche  
du sommeil naturel.**

Efficacité éprouvée dans le propre laboratoire de  
sommeil du malade - sa chambre à coucher.

# Fonction hypophysaire et testiculaire dans l'infertilité associée au varicocèle\*

Guy C. Olivier<sup>(1)</sup>, Roland-R. Tremblay<sup>(2)</sup>  
et Jean Mailhot<sup>(3)</sup>

## Résumé

Nous avons étudié les paramètres endocriniens de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique chez 40 patients dont le varicocèle semblait être la seule cause plausible de l'infertilité au niveau du couple. Ces 40 sujets ont été divisés en 4 groupes selon la sévérité clinique des varicosités. Le décompte spermatique était inférieur à 40 millions/ml dans 39 cas. Dix-sept patients avaient des concentrations de base en FSH élevées et/ou une libération exagérée de FSH suite à l'administration de LH-RH. De ces 17 patients, 3 avaient une insuffisance testiculaire globale (FSH et LH élevées, testostérone abaissée) ; 4 avaient une atteinte testiculaire moins marquée (FSH et LH élevées, testostérone normale) ; 10 avaient une atteinte tubulaire suffisamment sévère pour provoquer une sécrétion anormale de FSH. Chez les 23 autres sujets, 11 avaient une testostérone de base abaissée et/ou une réponse anormale en T et/ou en E<sub>2</sub> suite à l'administration de HCG ; chez 12 sujets, tous les paramètres endocriniens étaient normaux. Les manifestations endocriniennes du varicocèle couvrent donc tout un éventail, allant de la normalité jusqu'à l'insuffisance testiculaire globale.

**D**ifférentes études ont mis en évidence la présence d'un varicocèle chez 8 à 23% de la population adulte mâle<sup>1</sup> et, tel que démontré par MacLoed, 50% de ces sujets présentent des anomalies des différents paramètres du liquide séminal<sup>2</sup>. La ligature des veines spermiques produit une amélioration significative du nombre des spermatozoïdes matures et/ou mobiles dans 50 à 80% des cas, ce qui se traduit par un taux de grossesse de l'ordre de 40%<sup>1,2</sup>. Le mécanisme par lequel le varicocèle perturbe la fonction tubulaire se situe encore au niveau des spéculations. Dans la littérature, on retrouve différentes anomalies des paramètres couramment utilisés dans l'évaluation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique<sup>3-7</sup>. Dans le but de clarifier certaines contradictions dans les travaux publiés à date, nous avons étudié 40 sujets porteurs de varicocèle. Les concentrations sériques de LH et de FSH ont été mesurées avant et après l'administration de LH-RH. Les concentrations plasmatiques de la testostérone, de la 17 $\beta$ -oestradiol et de la 17-OH progestérone ont également été mesurées avant et au cours de la stimulation par la HCG. Dans l'étude des paramètres du liquide séminal, nous avons inclus l'activité de la maltase. Les résultats que nous avons obtenus ont été analysés en fonction de la sévérité du varicocèle et du décompte des spermatozoïdes.

## Matériel et méthodes

### Sujets

Quarante sujets mâles, âgés de 24 à 39 ans, ont été étudiés. Chez tous, le varicocèle semblait être la seule explication plausible à l'infertilité présente au niveau du couple. La concentration des spermatozoïdes était inférieure à 40 millions/ml chez tous les sujets à l'exception d'un seul qui présentait cependant un pourcentage élevé de formes anormales et non mobiles. Ces patients ont été divisés en quatre groupes selon la sévérité de leurs varicocèles : grade I, les varicosités étaient palpables seulement au cours de la manœuvre de Valsalva ; grade II, les varicosités étaient présentes lorsque le sujet était examiné en position verticale mais disparaissaient lors de l'examen en position déclive ; grade III, les varicosités étaient toujours palpables en position horizontale ; grade IV, les varicosités étaient évidentes à l'inspection. Chaque groupe comprenait 7, 18, 11 et 4 sujets respectivement.

### Liquide séminal et biopsie testiculaire

Avant de procéder à la biopsie testiculaire bi-latérale, au moins deux échantillons de liquide séminal ont été recueillis dans des tubes stériles par la techni-

\* Laboratoire de Recherche en endocrinologie et métabolisme, Section Andrologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec.

1) MD, FRCP(C), professeur agrégé, département de médecine, Université Laval.

2) MD, PhD, professeur titulaire, département de médecine, Université Laval.

3) MD, département d'endocrinologie, CHUL.

Subventionné par le Conseil de la Recherche Médicale du Canada.

Auteur principal :

Olivier, Guy C. : Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec - G1V 4G2.

### Mots-clé

LH : hormone lutéinisante. FSH : hormone folliculostimulante. LH-RH : hormone stimulant la libération de LH. HCG : gonadostimuline chorionique humaine.

T : testostérone. E<sub>2</sub> : Oestradiol.

(1) Les données individuelles de chaque sujet sont disponibles auprès des auteurs.

que de masturbation après 2 jours d'abstinence. La morphologie et la motilité ont été examinées 2 et 6 heures après la collecte, le décompte des spermatozoïdes a été effectué à l'aide de la lame de Neubauer. L'activité de la maltase du liquide séminal a été mesurée par une nouvelle technique très précise, mise au point dans notre laboratoire. Elle implique la libération de p-nitrophenol à partir du p-nitrophenol- $\alpha$ -D-glucopyranoside dans un milieu d'incubation maintenu à 37°C dans une solution tampon à base de phosphate de potassium<sup>8</sup>. Le plasma séminal, lorsqu'il n'était pas utilisé immédiatement, était entreposé à -80°C et décongelé lentement à 4°C avant d'être étudié. L'activité de la maltase séminale est exprimée en  $\mu$ U/mg de protéines.

La biopsie testiculaire bilatérale a été effectuée chez la plupart des sujets. Le degré d'hypospermatogénèse a été évalué de façon semi-quantitative en utilisant la gradation légère, modérée ou sévère.

#### LH, FSH et épreuve de stimulation à la LH-RH

Les concentrations sériques de LH et de FSH ont été mesurées à plus de deux occasions différentes et la moyenne de ces dosages a été utilisée comme valeur représentant les niveaux de base. La LH-RH (Ayerst, AY 24-301) a été administrée par voie sous-cutanée à la dose de 100  $\mu$ g et les prélèvements pour le dosage des gonadostimulines ont été effectués à -15, 0, 15, 30, 45, 60 et 90 minutes. Ces hormones ont été mesurées par radio-immuno-étalonnage en

utilisant la réaction à double-anticorps pour séparer l'hormone libre de l'hormone liée<sup>9</sup>. La LH et la FSH humaines purifiées, utilisées pour le marquage à l'iode 125, de même que les anti-sérums anti-LH et anti-FSH et l'hormone de référence LER-907 nous ont été fournis par le National Institute of Health, U.S.A.. Les résultats sont exprimés en ng de LER-907/ml.

#### Testostérone, 17 $\beta$ -oestradiol, 17-OH progestérone et épreuve de stimulation par la HCG

Les stéroïdes plasmatiques ont été mesurés par des radio-immuno-étalonnages conventionnels mis au point dans notre laboratoire ; la testostérone a été purifiée par chromatographie sur papier selon la méthode de Tremblay et coll.<sup>10</sup> ; la 17 $\beta$ -oestradiol a été séparée des autres composés phénoliques par chromatographie sur séphadex LH-20 ; l'élution de l'hormone a été effectuée par un mélange benzène : méthanol (85:15). La 17-OH progestérone a également été purifiée par chromatographie sur séphadex LH-20 ; la solution utilisée pour l'élution était composée d'isooctane, de dichlorométhane et de méthanol (94:10:4). Les anticorps dirigés contre les différents stéroïdes nous ont été fournis par Guy E. Abraham, Los Angeles, Californie. Les stéroïdes liés et libres ont été séparés par la technique utilisant soit le dextran enrobé de charbon de bois, soit la précipitation par le sulfate d'ammonium. Le coefficient de variation intra-assay de ces différents radio-immuno-étalonnages était inférieur à 10%.

## Résultat

### Décompte spermatique et biopsie testiculaire

Dans le tableau I, on peut voir que la distribution des données concernant le décompte spermatique était à peu près identique dans chacun des groupes. Il faut cependant noter que 3 des 4 sujets du groupe IV avaient moins de 1 million de spermatozoïdes/ml. Une biopsie testiculaire a été effectuée chez 37 des 40 patients. L'image histologique n'a été normale que dans un cas. Dans chacun des groupes, nous avons retrouvé le même éventail d'anomalies histologiques en rapport avec une hypospermatogénèse. Encore là, 3 des 4 sujets du groupe IV présentaient des lésions tubulaires sévères<sup>1</sup>.

### FSH

Les concentrations de base en FSH (fig. 1) étaient élevées chez 42% de nos sujets et les valeurs moyennes du groupe II ( $200 \pm 28$  mg/ml,  $p < 0.05$ ), du groupe III ( $287 \pm 68$  ng/ml,  $p < 0.05$ ) et du groupe IV ( $704 \pm 204$  ng/ml,  $p < 0.01$ ) étaient significativement différentes de celles du groupe contrôle ( $98 \pm 21$  ng/ml). L'amplitude de la réponse en FSH après administration de LH-RH (Fig. 2), telle qu'évaluée par la concentration maximale de FSH obtenue après injection de la neurohormone, était significativement plus élevée chez les patients du groupe III ( $p < 0.05$ )

► page 647

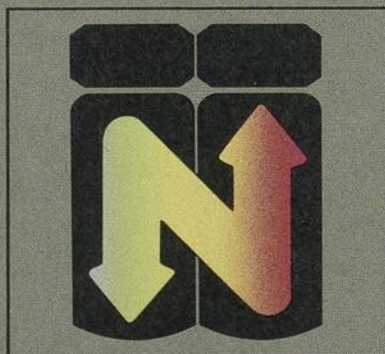
Tableau I

Données chez 40 hommes infertiles porteurs de varicocèle (Grade I à IV).

|                  | N | Age   | Décompte spermatique million/ml | Conc. de base |                      |               | HCG 5,000 U x 3 jours |                     |              | Conc. de base |          | Réponse à la LH-RH |          |                    |           |
|------------------|---|-------|---------------------------------|---------------|----------------------|---------------|-----------------------|---------------------|--------------|---------------|----------|--------------------|----------|--------------------|-----------|
|                  |   |       |                                 | T ng/dl       | E <sub>2</sub> pg/ml | 17-OH-P ng/dl | T max.                | E <sub>2</sub> max. | 17-OH-P max. | FSH ng/ml     | LH ng/ml | FSH max.           | LH max.  | Aire de surface LH | FSH       |
| <b>Grade I</b>   |   | 7     |                                 |               |                      |               |                       |                     |              |               |          |                    |          |                    |           |
| Moyenne          |   | 29.3  | 9.4                             | 382           | 32.6                 | 35.4          | 1139                  | 65.1                | 80.4         | 45            | 156      | 318                | 250      | 22.3               | 9.5       |
| ±ET              |   | 3.9   | 11.2                            | 154           | 36.2                 | 23.0          | 565                   | 66.5                | 62.5         | 16            | 115      | 136                | 146      | 11.1               | 8.1       |
| Écart            |   | 26-37 | 0-31                            | 147-515       | 4-38                 | 17-70         | 472-1727              | 10-163              | 20-184       | 24-76         | 23-335   | 170-530            | 95-485   | 11.1-40            | 0.3-18.8  |
| <b>Grade II</b>  |   | 18    |                                 |               |                      |               |                       |                     |              |               |          |                    |          |                    |           |
| Moyenne          |   | 28.6  | 17.6                            | 409           | 25.5                 | 45.8          | 1073                  | 95.5                | 131.4        | 46            | 200      | 366                | 342      | 27.1               | 13.6      |
| ±ET              |   | 3.0   | 14.0                            | 159           | 12.5                 | 16.2          | 528                   | 36.3                | 67.9         | 30            | 117      | 243                | 188      | 17.8               | 10.2      |
| Écart            |   | 24-36 | 0-39                            | 87-734        | 10-46                | 17-67         | 500-2216              | 36-155              | 59-294       | 10-139        | 30-475   | 123-1190           | 59-690   | 5.5-85.1           | 1.0-29.7  |
| <b>Grade III</b> |   | 11    |                                 |               |                      |               |                       |                     |              |               |          |                    |          |                    |           |
| Moyenne          |   | 29.5  | 18.5                            | 344           | 25.9                 | 50.4          | 921                   | 71.8                | 133.6        | 49            | 287      | 495                | 616      | 30.2               | 17.2      |
| ±ET              |   | 2.2   | 12.0                            | 90            | 18.2                 | 17.9          | 311                   | 39.1                | 74.2         | 35            | 226      | 339                | 546      | 24                 | 15.1      |
| Écart            |   | 26-34 | 5-39                            | 226-492       | 12-66                | 20-78         | 659-1476              | 25-155              | 58-294       | 10-119        | 38-796   | 216-1233           | 162-1294 | 11.4-86.1          | 2.0-46.5  |
| <b>Grade IV</b>  |   | 4     |                                 |               |                      |               |                       |                     |              |               |          |                    |          |                    |           |
| Moyenne          |   | 27.7  | 7.6                             | 392           | 34.7                 | 43            | 1185                  | 81.3                | 110.3        | 65            | 704      | 448                | 1141     | 27.9               | 33.8      |
| ±ET              |   | 2.9   | 14.9                            | 148           | 24.8                 | 6.2           | 582                   | 53.9                | 36.6         | 41            | 407      | 173                | 473      | 7.4                | 3.1       |
| Écart            |   | 24-30 | 0-30                            | 272-606       | 6-50                 | 34-48         | 658-1876              | 20-121              | 71-157       | 33-120        | 412-1306 | 310-697            | 360-1846 | 24.1-39            | 30.8-36.7 |
| <b>Controle</b>  |   |       |                                 |               |                      |               |                       |                     |              |               |          |                    |          |                    |           |
| Moyenne          |   | 28.0  | 119                             | 457           | 30.9                 | 40.8          | 944                   | 140.9               | 98.8         | 27            | 98       | 261                | 222      | 18.4               | 10.4      |
| ±ET              |   | 3.2   | ±35                             | 153           | 10.5                 | 11.6          | 350                   | 45.4                | 41.1         | 14            | 66       | 117                | 110      | 9.2                | 4.6       |
| Écart            |   | 23-39 | 40-250                          | 277-680       | 19-48                | 29-60         | 515-1500              | 78-210              | 45-159       | 10-51         | 40-194   | 94-470             | 60-3705  | 5.0-31.4           | 0.5-27.5  |
| N                |   | 62    | 62                              | 9             | 7                    | 8             | 9                     | 7                   | 8            | 17            | 10       | 17                 | 10       | 17                 | 10        |



Qu'est-ce qui peut constituer  
un progrès notable  
de l'antibiothérapie aux aminosides?



Activité accrue  
Risques diminués

Activité accrue  
Risques diminués



...progrès notable de l'antibiothérapie aux aminosides

**Netromycine\***  
sulfate de nétilmicine injectable

## Activité antibactérienne accrue



**Action bactéricide rapide contre les germes sensibles**

- généralement plus actif contre les espèces *Klebsiella* et *Enterobacter*

**Particulièrement actif contre les souches résistantes aux aminosides**

- actif contre la plupart des souches résistantes à la tobramycine et la gentamicine
- actif contre certaines souches résistantes à l'amikacine

## Infection mieux maîtrisée



**Excellents résultats cliniques dans des cas thérapeutiques difficiles**

- 90% de guérison ou d'amélioration cliniques en 37 études comprenant des cas d'hôtes aux défenses amoindries<sup>1</sup>
- taux exceptionnel d'élimination ou de nette diminution du germe pathogène
- résultats favorables même en cas d'échec avec la gentamicine
- excellents résultats chez les enfants, y compris des nourrissons et des nouveau-nés

\*Marque de commerce

Activité accrue  
Risques diminués



...progrès notable de l'antibiothérapie aux aminosides

# Netromycine

sulfate de nétilmicine

injectable

## Risques diminués



**Des essais cliniques rigoureux corroborent l'innocuité du produit:**

- 890 traitements à l'appui<sup>1</sup>
- réactions ototoxiques rares, légères et passagères
- réactions néphrotoxiques généralement bénignes, toujours réversibles avec une surveillance post-thérapeutique suffisante
- absence remarquable de réactions défavorables chez les enfants
- réactions locales peu fréquentes

**EFFETS SECONDAIRES MINIMES CHEZ LES ENFANTS** Les études cliniques sur des cas pédiatriques soulignent également l'absence d'effets secondaires reliés au médicament. Une analyse spéciale de 360 cures chez des enfants, des nourrissons et des nouveau-nés, n'a révélé qu'un seul cas de réaction considérée comme étant probablement liée au produit NETROMYCIN et elle régresa lorsque la dose fut ramenée au niveau des posologies recommandées.

## Posologie simplifiée



Deux doses par jour pour la plupart des cas d'infection.

**INFECTIONS URINAIRES OU GÉNÉRALES** La posologie recommandée pour NETROMYCIN injectable chez les personnes avec fonction rénale normale qui souffrent d'infection urinaire ou générale est de 4 à 6 mg/kg par jour, administrés en trois prises égales toutes les huit heures ou en deux prises égales toutes les douze heures. À l'intérieur de ces limites posologiques, on administre généralement une dose plus faible en cas d'infection urinaire et une dose plus forte en cas d'infection générale. En ces deux indications thérapeutiques, la posologie doit être adaptée en fonction de la gravité de l'infection et de l'état du malade.

Pour un adulte moyen (50 à 80 kg), la dose usuelle, en fonction de la gravité de l'infection, est de 100 à 150 mg toutes les 8 heures ou de 150 à 200 mg toutes les 12 heures, pendant 7 à 14 jours.

# NETROMYCIN\* INJECTABLE

(sulfate de nétilmicine)

## ANTIBIOTIQUE

**Description:** Le sulfate de nétilmicine est un antibiotique aminoside (aminocyclitol) de semi-synthèse, préparé à partir d'une substance déshydrogénée analogue à la gentamicine C<sub>1</sub>. C'est une poudre blanche ou jaune clair, facilement soluble dans l'eau.

**Composition:** NETROMYCIN (sulfate de nétilmicine) se présente sous forme de solution limpide, incolore ou jaune pâle, de pH 4,5 à 5,5, en deux concentrations dont la composition est comme suit:

### CONCENTRATION (mg/mL)

|                              | 100,00    | 25,00  |
|------------------------------|-----------|--------|
| Nétilmicine active*          | 100,00    | 25,00  |
| Métabisulfite de sodium      | 2,4       | 2,1    |
| Sulfite de sodium            | 0,8       | 1,2    |
| Sulfate de sodium            | 0,0       | 2,6    |
| Édétate disodique            | 0,1       | 0,1    |
| Méthylparaben                | 0,0       | 1,3    |
| Propylparaben                | 0,0       | 0,2    |
| Alcool benzyle               | 10,0      | 0,0    |
| Eau pour solution injectable | qs 1,0 mL | 1,0 mL |

\*Sans forme de sulfate de nétilmicine

**NOM DU MÉDICAMENT**  
NETROMYCIN  
(sulfate de nétilmicine)

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**  
ANTIBIOTIQUE

**ACTION:** NETROMYCIN est un antibiotique bactéricide qui agit par inhibition de la synthèse normale des protéines chez les bactéries sensibles. On pense qu'il empêche la polymérisation des acides aminés par fixation sur la sous-unité 30S des ribosomes.

**INDICATIONS ET EMPLOIS THÉRAPEUTIQUES:** NETROMYCIN peut être indiqué pour le traitement d'infections causées par des souches sensibles d'*Escherichia coli*, de *Proteus* (variétés indole négatif et certaines souches indole positif), de *Klebsiella*, d'*Enterobacter*, de *Citrobacter* et de staphylocoques.

Les études cliniques ont montré que NETROMYCIN était efficace dans certaines infections graves causées par le *Pseudomonas aeruginosa* et le *Streptococcus*.

NETROMYCIN peut être indiqué pour le traitement des états suivants quand ils sont causés par les germes sensibles indiqués ci-dessus:

- septicémie;
- infections des voies respiratoires inférieures;
- infections des voies urinaires;
- péritonite;
- endométrite.

Des études cliniques restreintes ont montré que NETROMYCIN était aussi efficace pour le traitement d'infections graves des os et des tissus mous.

On doit procéder aux études de sensibilité appropriées pour déterminer la sensibilité du germe causal à NETROMYCIN. On peut cependant entreprendre le traitement, fondé sur le jugement clinique et les résultats bactériologiques probables, avant d'avoir obtenu ces résultats. Si l'antibiogramme indique que le germe causal est résistant à NETROMYCIN, celui-ci sera remplacé par un autre traitement approprié.

Bien que NETROMYCIN puisse être indiqué pour le traitement d'infections staphylocoques graves, son emploi devrait être réservé pour les infections staphylocoques où sont aussi impliquées des souches sensibles de bactéries à Gram négatif et seulement quand la pénicilline ou d'autres agents comportant moins de risque de néphrotoxicité ne conviennent pas (par ex. chez les personnes allergiques à la pénicilline).

**CONTRE-INDICATIONS:** NETROMYCIN est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité aux aminosides.

**MISES EN GARDE**

**Ototoxicité:** NETROMYCIN a le pouvoir de causer des troubles de l'équilibre et une perte d'audition. Y sont particulièrement exposées les personnes avec perturbation de la fonction rénale, celles ayant reçu un traitement antérieur avec des médicaments ototoxiques ou qui reçoivent des doses de NETROMYCIN plus élevées que celles qui sont recommandées. La regression des effets ototoxiques en cours de développement dépend de la précocité du diagnostic des signes ou des symptômes tels que tinnitus, étourdissements ou perte d'audition.

Chez les malades avec perturbation de la fonction rénale, on doit réduire la dose ou la fréquence d'administration de NETROMYCIN, ou les deux (CI ADMINISTRATION ET POSOLOGIE), et surveiller fréquemment les fonctions rénale, vestibulaire et auditive, ainsi que les taux sériques de NETROMYCIN.

NETROMYCIN ne doit pas être administré conjointement avec des diurétiques puissants qui agissent au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle, comme le furosemide et l'acide éthacrynyque, son pouvoir d'ototoxicité se trouvant renforcé par une telle association. Les diurétiques peuvent renforcer la toxicité des aminosides soit en modifiant la concentration plasmatique et tissulaire d'antibiotique, soit par action directe sur l'appareil auditif.

**Néphrotoxicité:** L'administration antérieure ou concomitante d'autres médicaments ayant un pouvoir de néphrotoxicité est susceptible d'augmenter le risque de néphrotoxicité.

Une néphrotoxicité s'étant manifestée par une élévation du taux d'azote uréique dans le sang ou de la créatinine sérique, une diminution de la clairance de créatinine ou la présence de cylindres, de cellules ou de protéines dans les urines, a été observée chez des personnes recevant NETROMYCIN. Une telle néphrotoxicité s'est présentée plus fréquemment chez des personnes avec antécédents d'insuffisance rénale ou parmi celles traitées avec de plus fortes doses de NETROMYCIN que les posologies recommandées. Dans la plupart des cas, ces modifications étaient peu prononcées et furent réversibles après l'arrêt de l'administration de NETROMYCIN. Les autres facteurs de risque comprennent notamment la durée du traitement et l'administration concomitante d'anticoagulants ou de furosemide. Les malades souffrant de diabète sucré semblent avoir une fréquence un peu plus élevée de réactions rénales.

**Grossesse:** L'innocuité de NETROMYCIN pendant la grossesse n'a pas été établie. Les études sur des animaux et sur la femme ont montré que certains antibiotiques aminosides passaient de la mère au fœtus. Bien que ce phénomène n'ait pas été démontré avec NETROMYCIN, on doit tenir compte de cette possibilité.

### PRÉCAUTIONS

Le traitement avec NETROMYCIN peut favoriser la prolifération de germes sensibles. Si une surinfection se produit, on doit prendre des mesures thérapeutiques appropriées.

NETROMYCIN, à des doses considérablement plus élevées que celles recommandées en clinique (c. à d. plus de 10 fois), a causé un blocage neuromusculaire et un arrêt respiratoire chez des rats et des souris. L'injection de chlorure de calcium a exercé un effet antagoniste complet et rapide, alors que la néostigmine fut inefficace.

La possibilité qu'un blocage neuromusculaire et un arrêt respiratoire surviennent chez l'homme doit être prise en considération, particulièrement lorsque NETROMYCIN est administré à des malades recevant des anesthésiques, des agents de blocage neuromusculaires (tels que la succinylcholine ou la tubocurarine) ou des transfusions massives de sang citraté. Il a été signalé que les diurétiques à base de thiazides aggravent le blocage neuromusculaire provoqué par la tubocurarine.

Les malades souffrant de troubles neuromusculaires, comme la myasthénie ou la maladie de Parkinson, présentent un risque particulier, NETROMYCIN pouvant aggraver la faiblesse musculaire.

NETROMYCIN doit être employé avec prudence chez les prématurés et les nouveau-nés, à cause de l'immaturité rénale qui occasionne une prolongation de la demi-vie plasmatique du médicament.

En cas de dystonction préexistante des reins ou de la huitième paire de nerfs crâniens, on fera des audiogrammes avant et à plusieurs reprises pendant le traitement. On doit cesser l'administration de NETROMYCIN lorsque surviennent un tinnitus ou une perte d'audition subjective.

Il est recommandé de surveiller, lorsque c'est possible, les concentrations sériques maximales de NETROMYCIN. Des pics sériques dépassant 16 µg/mL pendant des périodes prolongées, ainsi que des creux de plus de 4 µg/mL, sont à éviter.

On doit garder présent à l'esprit la possibilité qu'une résistance à l'égard de NETROMYCIN se développe en cours de traitement prolongé.

### Bibliographie:

- Archives des recherches médicales, Schering Corporation, E. U.

### EFFETS SECONDAIRES

En plus de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité dont il est fait mention sous les rubriques PRÉCAUTIONS et MISES EN GARDE, autres effets secondaires, généralement peu prononcés et peu fréquents, ayant été observés et pouvant être associés au traitement de NETROMYCIN, comprennent les suivants:

**Enzymes plasmatiques:** Augmentation des transaminases (SGOT et SGPT) et des phosphatases alcalines.

**Reactions d'hypersensibilité:** Eosinophilie, éruption et fièvre médicamenteuse.

**Hématologie:** Diminution de l'hémoglobine, des leucocytes et des plaquettes.

**S.N.C.:** Céphalée, maïaise, vue brouillée et paresthésie.

**Réactions locales:** Erythème, douleur, induration et hématomes.

**Autres:** Rétention hydrique dans les membres inférieurs, vomissements, diarrhée et palpitations.

### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage ou de réaction toxique, l'hémodialyse permet d'accélérer l'élimination de la nétilmicine du sang. Des mesures thérapeutiques de soutien seront prises en vue de maintenir la respiration et la fonction rénale.

### ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

On peut administrer NETROMYCIN par injection intramusculaire profonde ou par voie intraveineuse, selon la situation clinique. La posologie sera calculée en fonction du poids corporel, mais, chez les personnes obèses ou émaciées avec de faibles volumes de distribution, la posologie sera calculée d'après une estimation de la masse corporelle maigre.

### POSOLOGIE

La dose recommandée pour administration intramusculaire ou intraveineuse est identique.

La durée du traitement est habituellement de 7 à 14 jours. En cas d'infections avec complications, un traitement de plus longue durée peut s'avérer nécessaire. Les malades recevant un traitement prolongé au-delà de la période habituelle doivent faire l'objet d'une surveillance minutieuse quant à tout changement des fonctions rénale, auditive et vestibulaire.

### MALADES AVEC FONCTION RÉNALE NORMALE

#### ADULTES:

Pour les malades souffrant d'infection urinaire sans complication, la dose recommandée est de 4 mg/kg par jour, divisée en deux prises égales administrées toutes les 12 heures, pendant 7 à 10 jours. Pour l'adulte moyen (50 à 80 kg), on peut administrer une dose de 150 mg toutes les 12 heures.

En cas d'infections générales, la dose usuelle est de 4 à 6 mg/kg par jour, divisée en deux ou trois prises égales, administrées toutes les huit ou douze heures, respectivement.

Pour l'adulte moyen (50 à 80 kg), la dose usuelle, selon la gravité de l'infection, est de 100 à 150 mg toutes les 8 heures ou de 150 à 200 mg/kg toutes les 12 heures, pendant 7 à 14 jours.

En cas d'infections générales graves (vie en danger), la posologie intraveineuse peut aller jusqu'à 7,5 mg/kg par jour, en trois prises égales. Une telle posologie doit être réduite à 6 mg/kg par jour dès que l'état clinique le permet, généralement dans les 48 heures.

L'administration concomitante d'un antibiotique de type pénicilline avec NETROMYCIN doit être envisagée comme traitement d'attaque, en certains cas de septicémie, particulièrement chez les immunodéprimés, en attendant les résultats des cultures et de l'antibiogramme. Le traitement sera adapté en fonction de ces résultats dès qu'on les obtiendra.

**ENFANTS:** La posologie recommandée est de 6 à 7,5 mg/kg par jour, divisée en trois prises égales administrées toutes les huit heures. Cette posologie doit être réduite à 6 mg/kg par jour dès que l'état clinique le permet.

**NOURRISSONS ET NOUVEAU-NÉS:** (Âgés de plus d'une semaine): La posologie recommandée est de 7,5 à 9 mg/kg par jour, en trois prises égales administrées toutes les huit heures.

**NOUVEAU-NÉS PRÉMATURÉS ET À TERME:** (Âgés de moins d'une semaine): La posologie recommandée est de 6 mg/kg par jour, en deux prises égales administrées toutes les douze heures (CI. PRÉCAUTIONS).

### MALADES AVEC PERTURBATION DE LA FONCTION RÉNALE

#### ADULTES:

La dose d'attaque est la même que celle recommandée pour les malades avec fonction rénale normale. On doit adapter la posologie et surveiller, si possible, les concentrations sériques de nétilmicine chez les malades avec perturbation de la fonction rénale. Si l'on se doit procéder aux dosages sériques, on peut faire les adaptations posologiques d'après le taux de créatinine sérique et la clairance de créatinine. La posologie peut être adaptée soit en prolongeant l'intervalle entre les doses soit en diminuant la dose administrée à huit heures d'intervalle, comme suit:

**Dose normale - Intervalles posologiques adaptés:** Si l'on connaît le taux de créatinine sérique du malade, on peut calculer l'intervalles posologique entre les doses simples normalement administrées à huit heures d'intervalle en multipliant par huit le taux de créatinine sérique du malade. Ainsi, un malade dont le taux de créatinine sérique est de 3 mg/100 mL recevra 2 mg/kg toutes les 24 heures, c'est-à-dire  $3 \times 8 = 24$ , au lieu de la dose usuelle de 2 mg/kg toutes les 8 heures.

**Dose adaptée - Intervalles fixes:** On peut se servir de la table suivante (Tableau II) à titre de guide approximatif pour déterminer la dose réduite appropriée à 8 heures d'intervalle. On peut calculer la posologie à l'aide de la formule suivante:

$$\text{Dose d'entretien réduite} = \frac{\text{clairance de créatinine observée} \times \text{dose usuelle}}{\text{clairance normale de créatinine}}$$

#### ENFANTS:

À l'heure actuelle, les données dont on dispose sont insuffisantes pour recommander une posologie particulière à l'intention des enfants avec perturbation de la fonction rénale.

### ADMINISTRATION

#### PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

NETROMYCIN doit être administré par injection intramusculaire profonde.

#### PAR VOIE INTRAVEINEUSE

L'administration de NETROMYCIN par voie intraveineuse est recommandée lorsque la voie intramusculaire n'est pas à conseiller, par exemple chez les personnes en état de choc ou souffrant de brûlures graves et chez celles qui présentent des troubles hémorragiques ou ont une masse musculaire réduite.

**ADULTES:** Diluer une dose simple de NETROMYCIN dans 50 à 200 mL de l'une des solutions parentérales stériles compatibles qui sont énumérées ci-dessous et administrer en perfusion sur une période de 30 à 60 minutes. Une dose simple non diluée de 2 mg/kg peut être administrée directement dans une veine ou dans le tube de dérivation du perfuseur, à condition que l'injection soit établie sur une période de 3 à 5 minutes.

**NOURRISSONS ET ENFANTS:** Diminuer proportionnellement le volume de diluant selon les besoins liquidiens du malade.

#### SOLUTION INTRAVEINEUSE

NETROMYCIN a fait preuve de compatibilité avec les solutions suivantes: eau stérile pour solution injectable, solution physiologique salée, solution physiologique sucrée à 5% et 10% de glucose, solution de Ringer et lactate de Ringer. Quand elles sont diluées à une concentration de 3 mg/mL, les solutions préparées ne doivent pas être conservées plus de 24 heures à la température ambiante ou de 48 heures au réfrigérateur.

NETROMYCIN ne doit pas être mélangé physiquement avec d'autres médicaments avant son emploi. Il doit être administré séparément selon la posologie recommandée.

#### FORMES POSOLOGIQUES

NETROMYCIN se présente sous forme de solutions aqueuses, stériles et limpides, pour administration parentérale (100 mg/mL et 25 mg/mL) dans les formes posologiques suivantes:

NETROMYCIN titré à 100 mg/mL de nétilmicine active, en fioles contenant 2 mL (200 mg) et 1,5 mL (150 mg)

NETROMYCIN titré à 25 mg/mL de nétilmicine active, en fioles contenant 2 mL (50 mg)

NETROMYCIN doit être conservé entre 2°C et 30°C, à l'abri du gel.

\*Marque de commerce

Monographie du produit et bibliographie fournies sur demande aux membres des professions de la santé.

**SCHERING CANADA INC.**

CCPP ACIN

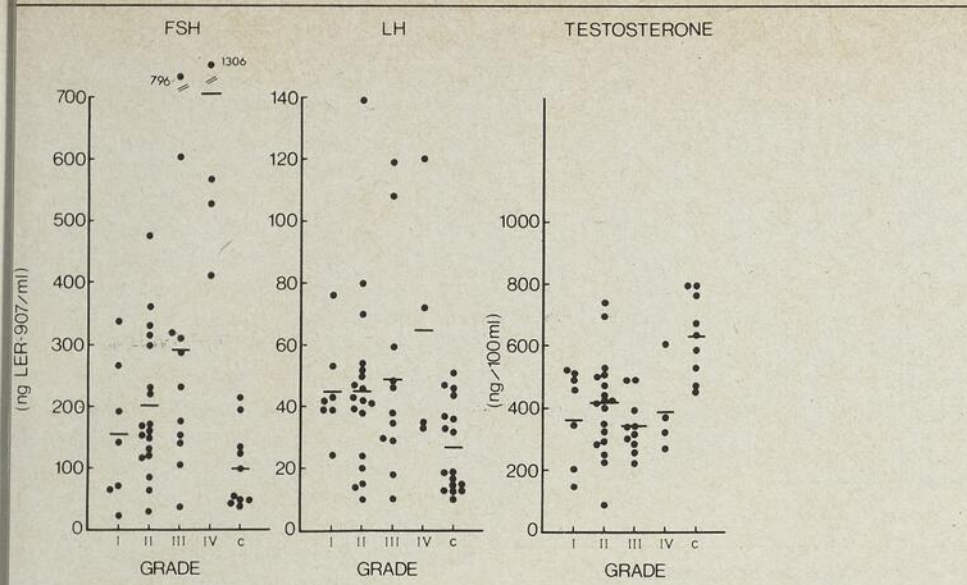


Figure 1 - Distribution des concentrations de base en FSH, LH et en testostérone chez 40 patients dont le varicocèle a été classifié entre les grades I à IV et chez des hommes normaux (c).

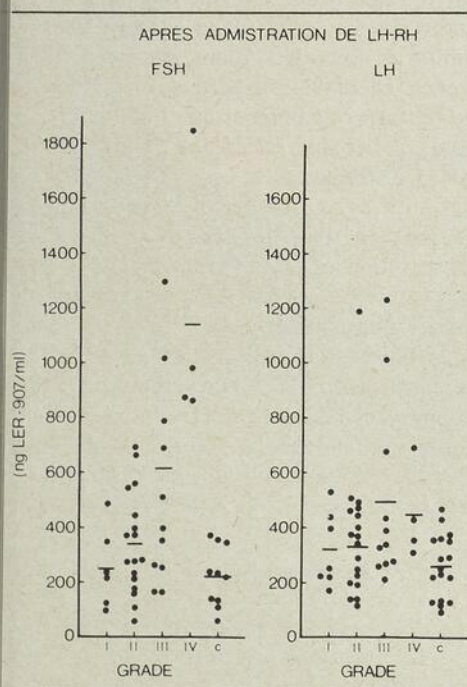


Figure 2 - Concentrations maximales de FSH et de LH obtenues après administration de 100 µg de LH-RH chez 40 patients porteurs de varicocèle (grade I à IV) et chez un groupe contrôle (c).

et du groupe IV ( $p < 0.01$ ). Lorsque la surface sous la courbe de FSH et au-dessus des niveaux de base était utilisée comme indice de réponse à la LH-RH (Fig. 3), seulement les patients du groupe IV avaient une réponse exagérée en FSH ( $p < 0.01$ ). Les 17 sujets qui avaient des concentrations de base élevées en FSH, ont tous répondu de façon exagérée à l'administration de LH-RH (Fig. 6). Quatorze d'entre eux avaient un décompte spermatique de 20 millions/ml ou moins (Fig. 6). Nous avons aussi noté que le pourcentage de patients avec des anomalies de la sécrétion de FSH augmentait avec la sévérité du varicocèle : grade I, 28.5% ; grade II, 33.3% ; grade III, 45.4% ; grade IV, 100% des sujets.

## LH

Les concentrations de base en LH chez les patients avec un varicocèle grade I ( $45 \pm 4$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), grade II ( $46 \pm 7$  ng/ml,  $p < 0.05$ ), grade III ( $49 \pm 11$ ,  $p < 0.05$ ) et grade IV ( $65 \pm 20$  ng/ml,  $p < 0.01$ ) étaient significativement plus élevées que celles observées chez le groupe contrôle ( $27 \pm 4$  ng/ml). L'amplitude de la réponse en LH après administration de LH-RH (Fig. 2) telle qu'évaluée par la concentration maximale obtenue après injection de la neurohormone était significativement plus marquée seulement dans les groupes III ( $p < 0.05$ ) et IV ( $p < 0.05$ ). Cependant, aucun des groupes n'avait une surface réponse en LH différente de celle du groupe contrôle (Fig. 3). En analysant les données individuelles, on constate que 8 patients répondaient de façon exagérée ( $>$  moyenne + 2 ET du groupe contrôle) à l'administration de LH-RH (Fig. 7). Il faut signaler que 7 de ces 8 sujets avaient également des concentrations de base en FSH élevées et une réponse en FSH exagérée.

## Testostérone et stimulation au HCG

Les concentrations plasmatiques de testostérone (Fig. 1) dans le groupe I ( $382 \pm 37$ ,  $p < 0.01$ ), le groupe III ( $344 \pm 29$ ,  $p < 0.01$ ) et le groupe IV ( $392 \pm 74$ ,  $p < 0.05$ ) étaient toutes significativement plus basses que dans le groupe contrôle ( $634 \pm 44$  ng/dl). Chez 11 de nos patients, les niveaux de testostérone étaient inférieurs à 300 ng/dl (limite inférieure de la normale dans notre laboratoire). De ces 11, seulement 3 avaient des niveaux de base en LH élevés et une hyper-réponse à LH-RH.

Au cours de l'administration de HCG, les concentrations moyennes de la testostérone plasmatique sont passées de  $389 \pm 25$  ng/dl à  $948 \pm 82$  ng/dl le troisième jour de la stimulation (Fig. 4). Cependant, 7

de nos 36 patients qui ont reçu du HCG n'ont pas doublé leurs concentrations de base en testostérone. Un seul de ces 7 sujets avait une testostérone inférieure à 300 ng/dl et aucun n'avait une réponse anormale en LH suite à l'administration de LH-RH.

## 17-β oestradiol, 17-OH progestérone et stimulation au HCG

Les concentrations plasmatiques de base en oestradiol et en progestérone n'étaient pas différentes de celles observées chez nos sujets normaux (Fig. 4). Après administration de HCG, les valeurs maximales d'oestradiol chez nos sujets avec varicocèle ( $76 \pm 7.6$  pg/ml) étaient significativement plus basses ( $p < 0.001$ ) que celles obtenues chez les hommes normaux ( $140 \pm 17$  pg/ml) (Fig. 4). Cinquante pourcent des patients qui présentaient une réponse anormale en oestradiol n'ont pas doublé leur concentration de base en testostérone au cours de l'épreuve de stimulation. Les concentrations plasmatiques maximales de 17-OH progestérone au cours de l'administration de HCG, n'étaient pas significativement différentes chez les deux groupes de sujets (Fig. 4).

## Maltase

L'activité de la maltase dans le plasma séminal a été mesurée chez 28 sujets (Fig. 5). Chez 62 hommes normaux, l'activité était  $445 \pm 192$  µU/mg de protéines. Chez les patients avec varicocèle, les moyennes étaient significativement plus basses dans le groupe I ( $186 \pm 76$  µU/mg de protéines,  $p < 0.01$ ), dans le groupe II ( $315 \pm 119$  µU/mg de protéines,  $p < 0.05$ ), et dans le groupe III ( $227 \pm 108$  µU/mg de protéines,  $p < 0.01$ ). Dans le groupe IV, 3 des 4 sujets avaient des valeurs basses. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative ni avec les concentrations de base en testostérone (Fig. 5) ni avec les concentrations de base en LH ou en FSH. Cinquante pour cent de nos sujets avaient une activité de la maltase abaissée. On les retrouve dans chacun des groupes (Fig. 5).

## Discussion

Les paramètres endocriniens, que nous avons étudiés dans ce groupe d'hommes infertiles porteurs de varicocèle, indiquent que cette condition clinique peut être associée à un certain degré d'insuffisance testiculaire, laquelle se manifeste au niveau hypophysaire par une augmentation de l'activité des cellules gonadotropes. L'analyse du liquide spermatique et de l'histologie testiculaire démontre chez nos patients des perturbations significatives de l'activité des tubules séminifères. Cependant, seulement 42% de nos sujets avaient des concentrations de base en FSH et des réponses à la LH-RH anormales. Le pourcentage des patients ayant un axe FSH-tubules séminifères perturbé augmente avec la sévérité du varicocèle. Même s'il n'y a pas de corrélation

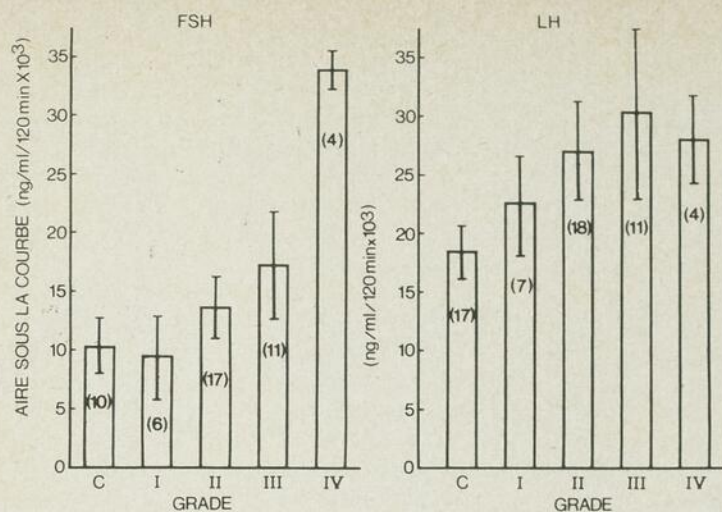


Figure 3 - Libération de la LH et de la FSH, suite à l'administration de 100 µg de LH-RH, exprimée par le calcul de la surface sous la courbe de réponse chez des patients porteurs de varicocèle (grade I à IV) et chez des hommes normaux (c).

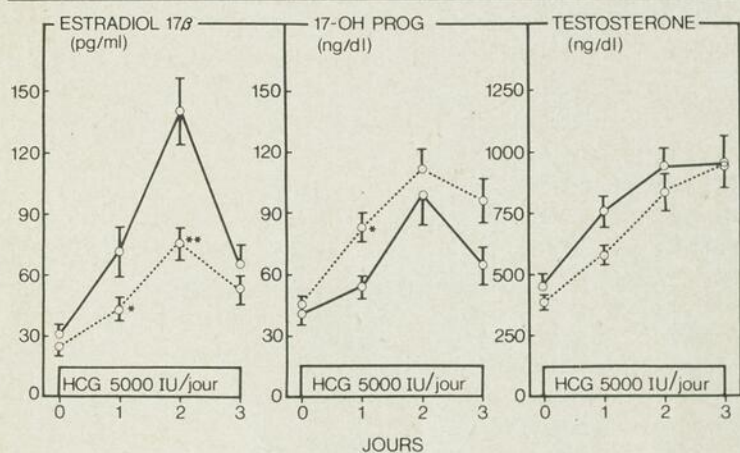


Figure 4 - Concentrations plasmatiques (M ± ETM) de l'oestradiol-17 (N = 30), de la 17-OH progestérone (N = 34) et de la testostérone (N = 34) avant et pendant l'administration de HCG chez des patients porteurs de varicocèle (0--0) et chez un groupe de 9 hommes normaux (0--0)  
\* = p < 0.05, \*\* = p < 0.01.

significative entre le décompte spermatique et les concentrations en FSH, il faut signaler que parmi les 17 sujets qui avaient des paramètres hypophysaires anormaux, 14 avaient des concentrations en spermatozoïdes de 20 millions ou moins. Ces résultats corroborent ceux de Nankin et coll.<sup>15</sup> et de Hopkinson et coll.<sup>7</sup>. Cependant, Schiff et coll. ont rapporté que la réponse en FSH, en LH et en testostérone après l'administration de 100 µg de LH-RH chez 5 hommes infertiles porteurs de varicocèle, n'était pas différente de celle observée chez 4 sujets normaux<sup>6</sup>. Swerdloff et Walsh ont aussi été incapables de détecter quelque anomalie que ce soit en rapport avec la LH, la FSH et la testostérone chez 13 patients<sup>8</sup>.

Nos résultats démontrent que les perturbations endocriniennes ne touchent pas seulement l'axe FSH-tubules séminifères, mais également l'axe LH-testostérone. En effet, les concentrations de base de la testostérone sont abaissées chez nos quatre groupes de sujets alors que les niveaux de base en LH sont plus élevés que chez les hommes normaux. Raboch et

Starka ont été les premiers à noter que le varicocèle ne perturbe pas seulement la spermatogénèse, mais également la production d'androgène au niveau testiculaire<sup>1</sup>. Depuis, des données contradictoires ont été publiées : les taux de base de la testostérone chez les patients avec varicocèle ont été rapportés soit normaux<sup>5,6,15</sup>, soit diminués seulement chez certains patients<sup>4,7</sup> ; alors que les concentrations de base en LH sont soit normales<sup>5,6</sup>, soit élevées<sup>15</sup> ou soit élevées seulement chez certains sujets. Plusieurs de ces études ont été effectuées chez un nombre limité de patients. Il faut retenir que même si les données d'un groupe sont significativement différentes du groupe contrôle, les valeurs individuelles ne sont que rarement très perturbées au point de porter un diagnostic d'hypogonadisme.

Les concentrations de base en testostérone étant abaissées chez nos sujets, on s'attendait de retrouver une activité de la maltase diminuée dans le liquide séminal, car il s'agit d'une enzyme dépendante des androgènes : ce ne fut le cas que chez la moitié de nos sujets. Étant donné cette déficience légère en testostérone, on s'attendait de retrouver également une libération exagérée de LH suite à l'administration de LH-RH. Ce ne fut pas le cas : seulement trois patients avec des taux de testostérone abaissés ont réagi de façon exagérée à l'administration de la neurohormone<sup>9,10,11</sup>. Cependant, 7 des 9 sujets, avec une épreuve de stimulation anormale, se retrouvent parmi ceux qui ont un dysfonctionnement au niveau de l'axe FSH-tubule séminifère. Étant donné qu'il n'y a pas de corrélation entre ces anomalies de l'axe LH-cellules de Leydig et les concentrations de base en testostérone, il faut penser que l'explication de ces données

► page 650

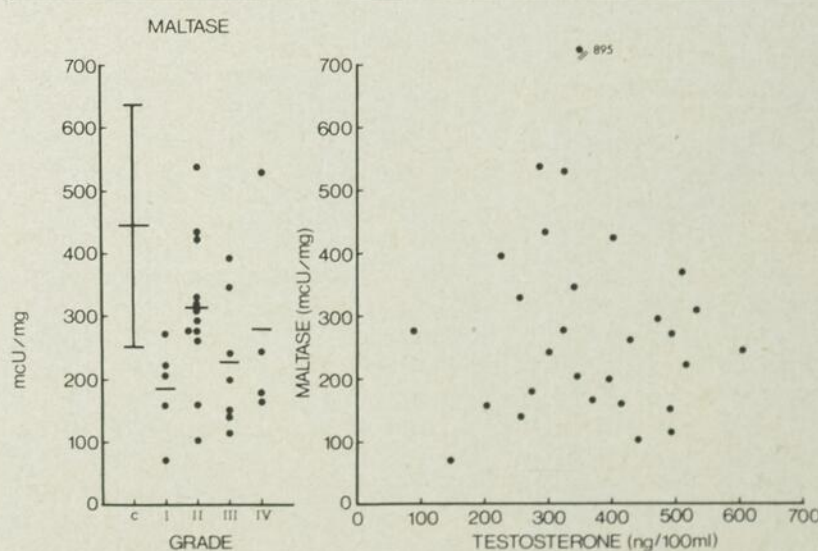


Figure 5 - À gauche - Activité de la maltase du plasma séminal chez 62 hommes normaux (c) (M ± ET) et chez 28 patients porteurs de varicocèle (grade I à IV).

À droite - Activité de la maltase du plasma séminal représentée par rapport aux concentrations de la testostérone plasmatique chez des patients porteurs de varicocèle.

## Pour enrayer nausées et vomissements



### STÉMÉTIL®

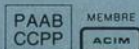
(prochlorpérazine)

#### Anti-émétique pharmacologiquement complet et bien toléré

- bloque les zones chimioréceptrices des centres du vomissement, élevant le seuil des réflexes<sup>1,2</sup>
- réduit les stimuli amorcés par l'anxiété, sans altérer les facultés mentales<sup>3</sup>
- inhibe la conduction nerveuse du réflexe de vomissement provoqué par l'irritation du tractus gastro-intestinal<sup>4</sup>
- augmente de façon significative le tonus du sphincter inférieur de l'oesophage (SIO), sans affecter la pression oesophagienne, diminuant de ce fait la tendance à la régurgitation<sup>5</sup>
- est présenté en comprimés à 5 et 10 mg, Capsules 'Spansule'\* à 10 mg, suppositoires à 5 et 10 mg, liquide à 5 mg/5 ml et ampoules à 10 mg/2 ml.

Renseignements complets sur demande.

\*Marque déposée de Smith Kline & French Canada Ltd. pour les capsules à désagrégation prolongée.



Renseignements thérapeutiques page 667

implique un facteur tubulaire qui pourrait être l'inhibine. Nous avons déjà suggéré que cette hormone avait une action de rétro-régulation non seulement au niveau de la FSH, mais également au niveau de la LH<sup>11,14</sup>.

Dans l'évaluation de la fonction statique des cellules de Leydig, les concentrations de base en testostérone sont inférieures à 300 mg% chez onze de nos sujets. Par ailleurs, la 17 $\beta$ -oestradiol et la 17-OH progestérone ne sont pas abaissées de façon significative. Ces observations sont en accord avec les résultats rapportés par Swerdloff et Walsh<sup>5</sup>, Nakin et coll.<sup>15</sup> et Dubowitz et coll.<sup>15</sup>. Après administration de HCG, seule la réponse en 17- $\beta$  oestradiol diffère de façon significative de celle observée chez nos sujets normaux, ce qui peut s'expliquer soit par une diminution de la sécrétion de testostérone et/ou par un hypofonctionnement des cellules de Sertoli.

Il a également été surprenant de constater que les sujets qui avaient les niveaux les plus bas de testostérone n'étaient pas nécessairement ceux qui ne doublaient pas leur testostérone suite à l'administration de HCG. Ce qui nous laisse croire que les cellules de Leydig conservent leurs possibilités de répondre à une augmentation de la LH même si parfois cette possibilité semble légèrement diminuée.

En résumé, trois de nos sujets ont une insuffisance testiculaire globale, i.e. testostérone basse, LH et FSH de base élevées et hyper-réponse à la LH-RH. Quatre patients ont une insuffisance testiculaire moins importante se manifestant par une sécrétion anormale de la LH et de la FSH, mais une sécrétion de testostérone encore normale. Dix sujets ont une insuffisance tubulaire légère se manifestant seulement par une sécrétion anormale de la FSH. Les 23 autres patients n'avaient d'anormal que leur spermogramme et/ou leur biopsie testiculaire.

On peut conclure que les perturbations hormonales observées chez les patients porteurs de varicocèle ne sont pas toujours très marquées ni constantes. Seulement 42% ont une déficience tubulaire avec répercussion hypophysaire. La sévérité du varicocèle ne semble pas être le seul facteur impliqué dans l'explication de ces anomalies ; il faut très probablement ajouter le facteur durée, lequel ne peut être étudié que dans une étude prospective. Chez les sujets avec une déficience tubulaire mise en évidence par une sécrétion anormale de FSH, la moitié a aussi une libération anormale de LH : ceci ne s'explique pas par une déficience des cellules de Leydig. Nous croyons qu'il s'agit plutôt d'une atteinte tubulaire plus marquée.

## summary

The endocrine parameters of the hypothalamogonadal axis, in male infertility associated with varicocele, have been studied in 40 patients divided in 4 groups, according to the

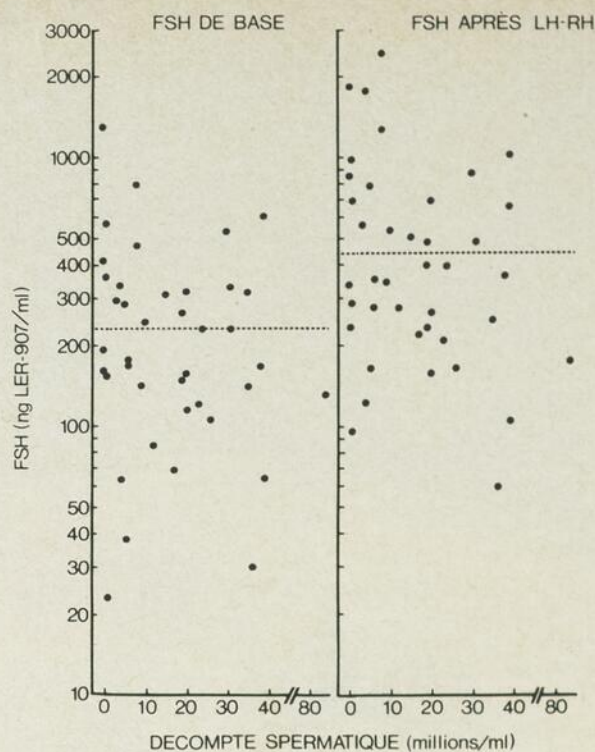


Figure 6 - Concentrations de la FSH avant et après administration de 100  $\mu$ g de LH-RH en relation avec le décompte spermatique chez 40 hommes porteurs de varicocèle. La ligne pointillée représente la moyenne + 2 ET du groupe contrôle.

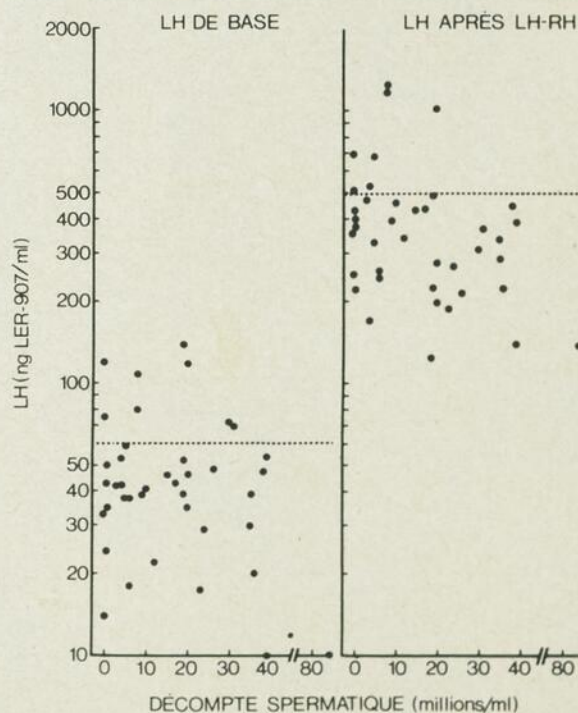


Figure 7 - Concentrations en LH avant et après administration de 100  $\mu$ g de LH-RH en relation avec le décompte spermatique chez 40 hommes porteurs de varicocèle. La ligne pointillée représente la moyenne + 2 ET du groupe contrôle.

clinical severity of the varicosities. The sperm count was below 40 millions/ml of ejaculate in 39 subjects. Seventeen patients had elevated basal FSH concentrations and an augmented response to LH-RH. The percentage of subjects with abnormal FSH data increased with the severity of the varicocele. Of these 17 patients, 3 had a testicular insufficiency (high FSH and LH, low testostérone), 4 had a less evident testicular deficiency (high FSH and LH but normal testostérone), 10 had only a tubular insufficiency severe

enough to provoke an abnormal FSH secretion. Of the 23 others subjects, eleven had a low plasma testostérone and/or an abnormal response to HCG (poor response of the T and/or E<sup>2</sup>) ; the 12 others patients did not have hormonal abnormalities. The endocrine manifestations of the varico-

► page 652

# Voltaren®

## Indice Thérapeutique Concis

**VOLTAREN®**  
(diclofénac sodique)

### Effets

Le diclofénac sodique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, toutefois, il n'agit pas à travers l'axe hypothalamo-surrénal. Le diclofénac sodique inhibe la synthèse des prostaglandines en interférant dans l'action de la prostaglandine-synthétase. Cet effet inhibiteur pourrait expliquer en partie ses actions.

Il existe une étroite corrélation entre certaines réactions fébriles et l'augmentation des taux de prostaglandines dans le cerveau. Le diclofénac (0,5 mcg/ml) diminue la formation des prostaglandines E<sub>2</sub> qui est en parallèle avec l'antipyrèse, mais il ne provoque pas d'hypothermie chez l'animal fébrile.

Du point de vue de son efficacité clinique, une dose de 75 mg de diclofénac produit un effet semblable à 3,6 g d'acide acétylsalicylique.

Chez l'homme, une dose orale de diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbée et distribuée dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 1,5 heure après l'ingestion. Vu que la cinétique du diclofénac sodique n'est pas un type de réaction de premier ordre, il n'est pas possible de calculer sa demi-vie apparente. Le diclofénac sodique se lie fortement à l'albumine sérique. Toutefois, les taux plasmatiques du diclofénac seront réduits chez un patient qui prend simultanément des salicylates. Chez l'homme, le diclofénac est excrété principalement par les reins (40 à 60%), son principal métabolite étant un conjugué du dérivé hydroxylé.

### Indications et usage clinique

Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est indiqué pour le traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéo-arthrite sévère, y compris l'arthrose de la hanche.

### Contre-indications

Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est contre-indiqué chez les patients dont l'anamnèse révèle une affection inflammatoire active ou récente du tractus gastro-intestinal comme par exemple un ulcère gastro-duodénal, une gastrite, une entérite régionale ou une colite ulcéreuse.

Le VOLTAREN est contre-indiqué chez les patients qui ont manifesté une hypersensibilité au médicament. Puisqu'une sensibilité croisée a été démontrée, le VOLTAREN ne doit pas être administré aux patients chez qui l'acide acétylsalicylique ou les autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ont provoqué de l'asthme, de la rhinite ou de l'urticaire.

### Mise en garde

#### Usage durant la grossesse et l'allaitement

La sûreté du VOLTAREN (diclofénac sodique) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement et par conséquent son usage n'est pas recommandé dans ces états. Dans des études de la reproduction chez des rats, des lapines et des souris, on a constaté que l'administration du diclofénac sodique avant et après le début de l'accouchement avait prolongé la période de gestation et d'accouchement. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évidence suggère que cet effet pourrait être dû à une diminution de la contractilité utérine résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire. Chez une patiente qui suivait un traitement prolongé avec le VOLTAREN à une dose quotidienne de 150 mg, les taux mesurés dans le lait maternel étaient de 100 ng/ml. Par extrapolation, un enfant de 4 à 5 kg qui consomme un litre de lait maternel par jour absorberait moins de 0,03 mg/kg/jour de VOLTAREN.

#### Usage chez les enfants

Le VOLTAREN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans puisque sa sécurité et son étendue posologique n'ont pas été établies dans ce groupe d'âges pédiatriques.

### Système nerveux central

On a signalé les effets suivants à la suite d'un traitement avec le VOLTAREN: céphalées, étourdissements, sensations de tête légère et confusion mentale. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent être mis en garde contre la conduite d'une automobile ou de machines dangereuses.

### Précautions

Vu qu'on a déjà observé des effets secondaires gastro-intestinaux avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) on recommande la prudence lorsque administré à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, de méléna ou d'affections gastro-intestinales. Il faut bien peser les avantages par rapport aux risques avant d'utiliser ce médicament chez ces patients. (Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES.) Les patients souffrant d'épilepsie, de la maladie de Parkinson ou de psychoses exigent une surveillance toute spéciale.

On doit faire des examens périodiques du système hématopoïétique chez les patients qui suivent un traitement prolongé avec le VOLTAREN, vu qu'il s'est déjà présenté des anomalies de la fonction médullaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). On recommande de faire des examens périodiques de l'hémoglobine car il peut se présenter de l'anémie secondaire à une toxicité des voies gastro-intestinales.

Il faut exercer la prudence lorsqu'on administre le VOLTAREN aux patients souffrant d'atteinte de la fonction hépatique ou rénale.

A cause de ses propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques, le VOLTAREN peut masquer les signes habituels d'une infection et le médecin doit être vigilant en vue de dépister toute infection chez les patients traités avec ce médicament.

On recommande de faire des examens ophtalmologiques périodiques chez les patients qui suivent un traitement prolongé avec des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### Interactions médicamenteuses

Chez l'homme, l'acide acétylsalicylique diminue les concentrations sériques du VOLTAREN lorsque ces deux médicaments sont administrés conjointement.

Les études pharmacodynamiques n'ont pas révélé de potentialisation des effets des médicaments hypoglycémisants ou anticoagulants oraux par suite de l'administration conjointe du VOLTAREN. Il faut quand même user de prudence lorsqu'on administre des anticoagulants en même temps que le VOLTAREN.

Chez les animaux de laboratoire (rats et chiens) l'effet diurétique du chlorothalidone a été progressivement réduit par des doses croissantes de VOLTAREN.

### Réactions indésirables

Les réactions gastro-intestinales et du système nerveux central sont celles que l'on a observées le plus souvent. Les plus graves comprennent des ulcères gastriques et des saignements gastro-intestinaux.

La fréquence approximative des réactions indésirables est indiquée ci-après:

#### Gastro-intestinales: 15,2%

- Malaise épigastrique ou abdominal, pression, lourdeur ou gonflement: 6%
- Douleur épigastrique, gastrique ou abdominale: 5%
- Nausées: 2%
- Anorexie: 1%
- Diarrhée, vomissements, flatulence, constipation ou éructation: 1%
- Ulcération gastrique ou duodénale et saignements: 0,2%

#### Système nerveux central: 9%

- Étourdissement: 5%
- Céphalées: 3%
- Malaises, insomnie, somnolence, concentration perturbée, trouble de la vision, fatigue: 1%

#### Cardiovasculaires: 4,5%

- Palpitations: 2,5%

- Angine, arythmies: 2%

#### Dermatologiques: 4%

- Rash: 2%
- Prurit: 1,5%
- Éruption cutanée, eczéma, érythème urticarien: moins de 0,5%
- Un patient a présenté un syndrome de Stevens-Johnson.

#### Oedème et rétention d'eau: 2,5%

- Oedème facial: 2%

- Oedème généralisé: 0,5%

#### Hématologiques:

- Certains patients ont manifesté de l'anémie secondaire aux saignements gastro-intestinaux.

#### Respiratoires:

- Asthme chez les patients sensibles à l'AAS.

Il s'est présenté d'autres réactions indésirables, mais dans des circonstances où il était difficile d'en déterminer la cause. On a relevé les réactions suivantes:

Gastro-intestinales: hyperacidité, stomatite, langue saburrale.

Système nerveux: concentration perturbée, sudation.

Hématologiques: rarement leucopénie, thrombocytopénie, anémie aplastique.

Hépatiques: ictère.

Ophtalmologiques: vision brouillée.

Cardiovasculaires: exacerbation de l'insuffisance cardiaque.

#### Résultats des épreuves de laboratoire

Les anomalies suivantes ont été parfois observées: élévation des taux de transaminases, thrombocytopénie et leucopénie.

#### Symptômes et traitement du surdosage

On n'a pas rapporté de cas de surdosage avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) jusqu'à maintenant. Il n'y a pas d'antidote spécifique pour le VOLTAREN. On recommande un traitement d'appoint et symptomatique comprenant l'induction des vomissements ou le lavage gastrique. On peut aussi considérer l'emploi de mesures visant à diminuer l'absorption (charbon activé) et à accélérer l'élimination (dialyse).

#### Posologie et administration

Dans l'arthrite rhumatoïde, instituer le traitement au VOLTAREN (diclofénac sodique) à une posologie de 25 ou 50 mg trois fois par jour, selon la sévérité de l'état. En traitement d'entretien, diminuer la posologie à la dose minimale qui procure un contrôle soutenu des symptômes, habituellement 25 mg trois fois par jour.

Dans l'ostéo-arthrite, la dose d'attaque et d'entretien est habituellement de 25 mg trois fois par jour. Ajuster individuellement à la dose minimale qui procure le contrôle des symptômes.

La dose maximale recommandée est de 150 mg par jour. Le VOLTAREN se prend avec de la nourriture et les comprimés sont à avaler entiers.

#### Présentation

VOLTAREN (diclofénac sodique) comprimé à 25 mg: jaune, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "BZ" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre.

VOLTAREN (diclofénac sodique) comprimé à 50 mg: brun pâle, rond, légèrement biconvexe, entéro-soluble, bords biseautés, avec les lettres "GT" imprimées sur un côté et "GEIGY" sur l'autre.

VOLTAREN est présenté en flacons de 100 et 500. Garder à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. Monographie fournie sur demande.

#### Références

1. Rossi, F. A., Baroni, L., J.Int.Med.Res. (1975) 3, 267.
2. Bijlisma, A., Scand.J.Rheumatology (1978) Suppl. 22: 74-80.

PAAB  
CCPP

**Voltaren**  
**25 mg**



grandeur normale

**Voltaren**  
**50 mg**

**Geigy**

Dorval, Qué.  
H9S 1B1

cele cover a large spectrum from normal to complete testicular insufficiency and the clinical severity of the varicocele does not seem to be the only explanation of this phenomenon.

## bibliographie

- Greenberg, S.H. :**  
Varicocele and male infertility. *Fertil. Steril.*, 28:699-706, 1977.
- MacLeod, J. :**  
Further observations on the role of varicocele in human fertility. *Fertil. Steril.*, 20:545-563, 1969.
- Raboch, J. et Starka, L. :**  
Hormonal testicular activity in men with a varicocele. *Fertil. Steril.*, 22:152-155, 1971.
- Comhaire, F. et Vermeulen, A. :**  
Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40:824-829, 1975.
- Swerdloff, R.S. et Walsh, P.C. :**  
Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil. Steril.*, 26:1006-1012, 1975.
- Schiff, I., Wilson, E., Newton, R., Shane, J., Kates, R., Ryan, K.J. et Naftolin :**  
Serum luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone responses to gonadotropin-releasing factor in males with varicoceles. *Fertil. Steril.*, 27:1059-1061, 1976.
- Hopkinson, C.R.N., Mauss, J., Shenck, B., Fritze, E. et Hirschhäuser :**  
Some interrelationships between plasma levels of LH in male infertility patients. *Andrologia*, 9:216-232, 1977.
- Chapdeleine, P., Tremblay, R.R. et Dubé, J.Y. :**  
p-Nitrophenol- $\alpha$ -D-glucopyranoside as substrate for measurement of maltase activity in human semen. *Clinical Chemistry* 24 : 208-211, 1978.
- Olivier, G.C. :**  
Utilisation clinique du dosage radio-immunologique de l'hormone lutéinisante (LH). *Union Méd. Canada*, 102:570-577, 1973.
- Tremblay, R.R. et Dubé, J.Y. :**  
Plasma concentrations of free and non TeBG bound testosterone in women on oral contraceptives. *Contraception*, 10:599-606, 1974.
- Olivier, G.C., Mailhot, J. et Tremblay, R.R. :**  
Étude de la réserve hypophysaire en gonadostimulines dans l'azoospermie et l'oligospermie sévère. Corrélation avec l'image histologique des biopsies testiculaires. *Union Méd. Canada*, 105 : 393-399, 1976.
- Sagel, J. Distiller, L.A., Morley, J.E. et Hyam, I. :**  
Myotonia Dystrophica : studies on gonadal function using luteinizing hormone-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40:1110-1113, 1975.
- Lawn, Z., Dickerman, Z., Prager-Lewin, R., Karet, R. et Halabe, E. :**  
Plasma LH and FSH response to LRH in boys with compensatory testicular hypertrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 40:977-981, 1975.
- Mecklenburg, R.S. et Sherins, R.J. :**  
Gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone in men with germinal aplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38:1005-1008, 1974.
- Nankin, H.R., Castaneda, E. et Troen, P. :**  
Endocrine profiles in oligospermic men. The testis in normal and infertile men. Ed. P. Troen and H.R. Nankin, Raven Press, New York, p. 529-537, 1977.
- Dubowitz, B., Distiller, L.A., Sagel, J., Miller, N. et Gecelter, L. :**  
Pituitary gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in males with azo- and oligospermia. *Int. J. Fertil.*, 20:1-4, 1975.

## entrophén<sup>\*</sup>

### AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGÉSIQUE

Les comprimés ENTROPHEN<sup>\*</sup> renferment de l'acide acétylsalicylique enrobé de POLYMÈRE 37<sup>\*</sup>, un enrobage entéro-soluble de qualité supérieure. Le POLYMÈRE 37<sup>\*</sup> est efficace pour empêcher la libération de l'acide acétylsalicylique dans l'estomac tout en lui permettant de se dissoudre dans la partie supérieure de l'intestin grêle et d'être absorbé dans le duodénum.

**INDICATIONS:** ENTROPHEN<sup>\*</sup> est principalement indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'ostéoarthritis, de la spondylarthrite ankylosante et pour le soulagement symptomatique du rhumatisme articulaire aigu. ENTROPHEN<sup>\*</sup> est indiqué lorsque l'intolérance gastrique à l'acide acétylsalicylique est un problème. Étant donné leur enrobage au POLYMÈRE 37<sup>\*</sup>, les comprimés ENTROPHEN<sup>\*</sup> sont plus utiles pour les états chroniques telle l'arthrite que pour un soulagement rapide de la douleur.

**POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** *Effet analgésique et antipyrétique:* 650 mg, 4 à 6 fois par jour au besoin. *Effet anti-inflammatoire:* La méthode habituelle qui permet d'obtenir une salicylémie anti-inflammatoire efficace de 20 à 25 mg p.c. consiste à déterminer la posologie en amorçant le traitement au moyen de 2,6 à 3,9 grammes par jour compte tenu de la taille, de l'âge et du sexe du patient. S'il y a lieu, on ajuste graduellement la posologie en l'augmentant de 0,65 gramme par jour jusqu'à ce qu'il se produise des symptômes de salicylisme, par exemple des symptômes auditifs.

Alors, on réduit la posologie de 0,65 gramme par jour jusqu'à disparition de ces symptômes et on maintient ce régime aussi longtemps que cela s'avère nécessaire. Chez les adultes, la dose moyenne à laquelle le tinnitus se manifeste est de 4,5 grammes par jour, mais elle peut s'échelonner entre 2,6 et 6 grammes par jour. Une administration intermittente est inefficace. On considère qu'un régime posologique continu de 0,65 gramme, quatre fois par jour, constitue la dose minimale chez les adultes.

L'administration d'ENTROPHEN<sup>\*</sup> doit se faire en quatre prises quotidiennes. Afin que le soulagement se prolonge pendant la nuit et jusqu'au petit matin, la dernière prise doit avoir lieu au coucher.

Quand la posologie d'entretien est atteinte, il peut être utile d'administrer ENTROPHEN<sup>\*</sup>-15 pour encourager le malade à collaborer à son traitement.

Dans un tel traitement, l'idéal serait de surveiller la salicylémie par des évaluations périodiques de la salicylémie. Toutefois, si cette méthode s'avère peu pratique, on peut accepter la manifestation de symptômes auditifs sous forme de tinnitus ou de surdité comme indice que l'on a atteint la dose maximale tolérable. Chez les enfants, on administre habituellement une dose quotidienne d'acide acétylsalicylique de 50 à 100 mg par kilo de poids et on surveille les niveaux sériques jusqu'à ce qu'ils atteignent une concentration d'environ 30 mg pour cent.

*Rhumatisme articulaire aigu:* On recommande une dose quotidienne totale de 100 mg par kilo de poids, administrée en doses fractionnées afin de soulager la douleur, le gonflement et la fièvre.

**CONTRE-INDICATIONS:** Allergie aux ingrédients et ulcère gastro-duodénal évolutif.

**MISE EN GARDE:** Il faut être prudent quand on administre ENTROPHEN<sup>\*</sup> de pair avec un anticoagulant, car l'acide acétylsalicylique peut déprimer la concentration plasmatique en prothrombine. De fortes doses de salicylates peuvent intensifier les effets des hypoglycémiques de la catégorie des sulphonylurées. De fortes doses de salicylates peuvent produire des effets hypoglycémiques et modifier les besoins d'insuline chez les diabétiques. Bien que de fortes doses de salicylates puissent produire des effets uricosuriques, de plus petites doses peuvent déprimer l'élimination de l'acide urique, réduisant de ce fait les effets uricosuriques du probénécide, de la sulfonpyrazone et de la phénylbutazone.

De nos jours, l'acide acétylsalicylique est l'une des causes les plus fréquentes d'intoxication accidentelle chez les bébés et les enfants en bas âge. Aussi doit-on conserver les comprimés ENTROPHEN<sup>\*</sup> hors de la portée de tous les enfants.

**PRÉCAUTIONS:** On doit administrer avec prudence les préparations qui renferment des salicylates aux personnes qui souffrent d'asthme, d'allergies ou qui ont des antécé-

dents d'ulcération gastro-intestinale ainsi qu'à celles qui ont des tendances aux saignements ou qui souffrent d'hypoprothrombinémie ou d'une anémie significative. Les salicylates peuvent causer des modifications dans les tests de la fonction thyroïdienne. L'excrétion de sodium que produit la spironolactone peut décroître en présence de salicylates. On a rapporté de rares cas d'hépatite aiguë chez des sujets atteints de lupus érythémateux disséminé et de polyarthrite rhumatoïde juvénile avec une salicylémie dépassant 25 mg/100 mL. Les patients se sont rétablis dès le retrait du médicament.

**RÉACTIONS DÉFAVORABLES:** Réactions gastro-intestinales: nausée, vomissements, diarrhée, saignements gastro-intestinaux et ulcération. Réactions auditives: tinnitus, vertige, surdité. Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopenie, purpura. Réactions allergiques et dermatologiques: urticaire, oedème angioneurotique, prurit, éruptions cutanées diverses, asthme et anaphylaxie. Réactions diverses: hépatite toxique aiguë réversible, confusion mentale, somnolence, sudation et soif.

### DOCUMENTATION COMPLÈTE SUR DEMANDE

#### PRÉSENTATION

Les comprimés ENTROPHEN<sup>\*</sup> renferment de l'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37<sup>\*</sup>. Ils portent l'inscription FROSST d'un côté et leur numéro de code de l'autre. Ils sont présentés comme suit:

No 472 — Le comprimé ENTROPHEN<sup>\*</sup>-15 (975 mg) est ovale, de couleur jaune pâle. Flacons de 100.

No 470 — Le comprimé ENTROPHEN<sup>\*</sup>-10 (650 mg) est ovale, de couleur orange. Flacons de 100, 500 et 1 000.

No 438 — Le comprimé ENTROPHEN<sup>\*</sup>-5 (325 mg) est rond, de couleur brune. Flacons de 100, 500 et 1 000.



**Frosst**  
CHARLES E. FROSST ET CIE  
C.P. 1005, POINTE-CLAIRE  
DORVAL, QUÉBEC H9R 4P8

\*\* Marque déposée

ETPN-1-189

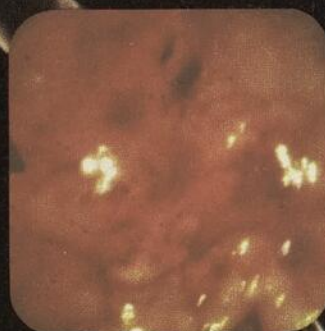
Traitez la douleur arthritique et l'inflammation tout en réduisant les risques d'irritation gastrique

# entrophén\*

(comprimés d'acide acétylsalicylique, USP) à enrobage entéro-soluble au POLYMÈRE\* 37

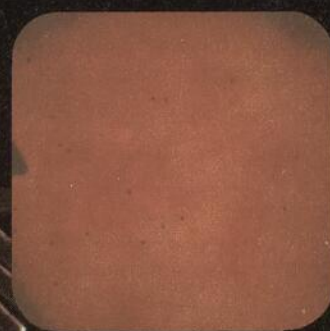
**Un traitement visant à soulager la douleur, à réduire l'inflammation et à améliorer la mobilité. L'enrobage au POLYMÈRE\* 37\* réduit les risques d'irritation gastrique causée par des doses élevées d'a.a.s.**

TRAITEMENT AVEC L'A.A.S. ORDINAIRE



Érosions aiguës de la muqueuse gastrique après l'administration orale d'a.a.s. non enrobé à raison de 3,9 g par jour durant 14 jours.<sup>1</sup>

TRAITEMENT AVEC ENTROPHEN\*



Érosions de la muqueuse gastrique après le même régime posologique au moyen d'ENTROPHEN\*-10. Les salicylémies obtenues avec ENTROPHEN\* et l'a.a.s. ont été semblables.<sup>1</sup>

**ENTROPHEN\* pour un traitement des troubles arthritiques comportant moins de risques d'irritation gastrique... un médicament avec lequel on peut amorcer et poursuivre le traitement et sur lequel on peut compter**

<sup>1</sup> Giroux, Y. et coll., "Les effets sur la muqueuse gastrique de l'acide acétylsalicylique enrobé (ENTROPHEN) et de l'acide acétylsalicylique usuel. Etude comparative par endoscopie", *Union Médicale du Canada*, 106, 6, juin 1977, pp. 841-847.

\*® Marque déposée

Frosst

# Intoxication par le tartre émétique

Jean-Louis Benedetti<sup>(1)</sup>, Albert J. Nantel<sup>(2)</sup>,  
Guy Sanfacon<sup>(3)</sup> et Lyse Lefebvre<sup>(4)</sup>

## Résumé

Les auteurs rapportent quelques cas d'intoxication, survenus au cours des dernières années, par le tartre émétique, dérivé organique trivalent d'antimoine, dont les propriétés émétiques, expectorantes et surtout antiparasitaires ont été utilisées de façon importante dans le passé.

Après avoir rappelé brièvement le tableau clinique de cette intoxication, potentiellement sévère, les auteurs discutent notamment de la pertinence de trouver encore sur le marché des préparations émétiques contenant ce dérivé.

**L'**intoxication aiguë par l'antimoine est un phénomène relativement rare. On a peine à croire que de tels cas puissent encore survenir de nos jours.

Encore appelé "émétique tartrique", "tartre stibié", "tartrate potassique d'antimoine", "antimoniotartrate acide de potassium", le tartre émétique est un dérivé organique trivalent d'antimoine. Son utilisation a été importante dans le passé pour ses propriétés émétiques et expectorantes, mais surtout pour ses propriétés antiparasitaires. Il partage d'ailleurs ces dernières propriétés avec les autres composés organiques tri et antimonies pentavalents.

Le tartre émétique se présente, en général, sous la forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau.

Il est peu absorbé par voie digestive ; le contact avec le produit entraîne une irritation intense au niveau de la peau et des muqueuses.

C'est un vomitif mixte, à action périphérique et centrale, mais dont l'action périphérique prédomine. Son action est de loin la plus puissante de tous les émétiques à action périphérique.

Administré à doses sub-émétiques, le tartre émétique possède une action expectorante.

Utilisé comme antiparasitaire, il doit être administré par voie intraveineuse stricte, sinon une nécrose tissulaire peut se développer au site d'injection.

Actuellement, cette substance se retrouve presque exclusivement dans des préparations émétiques dont l'utilisation en thérapeutique est d'ailleurs fort discutable.

Les cas cliniques que nous rapportons ici concernent des intoxications survenues lors de l'ingestion de tartre émétique, entrant dans la composition d'un médi-

cament contenant par 30 ml : 480 mg de tartre émétique, 60 mg d'acide benzoïque, dans une solution alcoolisée à 1%. Les observations présentées rapportent des cas d'intoxication par cette préparation.

## Observation No 1

### Intoxication volontaire

Il s'agit d'une jeune fille, âgée de 20 ans, ayant ingéré de façon volontaire environ 150 ml de Remède Émétique Maillet. La dose ingérée d'antimoine, soit 2600 mg, représente environ 20 fois la dose létale minimum couramment admise dans la littérature.

Peu après l'ingestion, la malade a des vomissements incoercibles, et est rapidement amenée à l'urgence de l'hôpital local.

À son arrivée à l'urgence, elle présente un état de faiblesse marquée, une sensation de chaleur, des céphalées, des douleurs abdominales et des myalgies.

On pratique alors un lavage gastrique. Un soluté est installé et un traitement à base de chélateurs (B.A.L. ou dimercaprol : 200 mg par voie intramusculaire) est initié.

Un échantillon d'urine, prélevé trente minutes après l'ingestion, et qui sera analysé ultérieurement, a montré un taux urinaire d'antimoine de 208 ug./l.

Après consultation avec le Centre de Toxicologie du Québec (C.T.Q.), il est décidé de transférer cette malade au Centre Hospitalier de l'Université Laval (C.H.U.L.).

À son arrivée au C.H.U.L., soit 5 heures après le début de l'intoxication, la malade est consciente, quoique légèrement somnolente. Elle se plaint de brûlures à la

- 1) M.D.
- 2) M.D., M.Sc.
- 3) Ph.D.
- 4) B.Sc. Pharm.

#### Adresse des auteurs:

Centre de Toxicologie du Québec  
Le Centre Hospitalier de l'Université Laval  
2705, boulevard Laurier  
Sainte-Foy (Québec)  
G1V 4G2

gorge et à la région épigastrique, ainsi que de coliques abdominales.

À l'examen, on observe un état de pâleur des téguments, une cyanose marquée au niveau des ongles, un réflexe cutané plantaire en flexion et une diminution des réflexes ostéotendineux aux quatre membres. Au niveau de l'abdomen, on note une sensibilité diffuse, et une augmentation du péristaltisme. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les analyses biochimiques révèlent une légère élévation des SGOT à 33 (N = 0-24UI), une légère acidose respiratoire.

L'électrocardiogramme montre une bradycardie sinusale, un bloc incomplet de la branche droite, un QT à la limite supérieure de la normale.

Les analyses toxicologiques, qui sont effectuées le lendemain, montrent un taux sanguin d'antimoine inférieur à 100 ug/l et un taux urinaire d'antimoine de 300 ug/l.

La malade reçoit comme traitement immédiat de la morphine pour soulager ses douleurs. Le traitement au B.A.L., initié à l'hôpital local, est continué à raison d'une injection intramusculaire de 200 mg aux quatre heures. Afin de compléter l'évacuation digestive, un niveau lavage gastrique est entrepris avec du bicarbonate à 1%. Une diurèse osmotique d'environ 41 par 24h est entreprise avec du dextrose 5% en alternance avec du NaCl 0.45% dans du dextrose 5% et du mannitol 10% en dérivation.

Vingt-quatre heures après le début de l'intoxication, on note une amélioration de l'état clinique de la malade.

À la 36e heure, cette dernière présente une réaction modérée avec flushing et sensation de brûlure dans la bouche, suite à une injection de B.A.L. Les dosages urinaires d'antimoine étant encore élevés (200 ug/l), les injections de B.A.L. sont cependant continuées. Il est à remarquer que dans le liquide gastrique, aspiré à travers le tube de Levine, on retrouvera une concentration d'antimoine de 100 à 120 ug/l.

Au troisième jour, la patiente commence à s'alimenter. Les SGOT sont à 52 et les SGPT à 28. À la 50ième heure, la malade présente une réaction importante au B.A.L. avec sensation de brûlure sévère au niveau de la bouche, de la tête et des membres supérieurs, accompagnée d'un épisode de tachycardie et d'une élévation de la tension artérielle. Durant cet épisode, qui cédera rapidement à l'administration de diphenhydramine, et devant les derniers résultats d'analyse, pratiquement revenus à la normale (25 ug/l pour l'antimoine urinaire et inférieure à 5 ug/l pour l'antimoine sanguin), l'administration de B.A.L. est cessée.

Durant les jours suivants, l'état clinique de la malade, de même que son bilan hépatique et l'électrocardiogramme, reviennent à la normale. La malade quitte le service de toxicologie au septième jour.

## Observation No 2

### Intoxication collective

Le 4 juin 1980, quelques étudiants, pensionnaires d'un établissement scolaire de la région de Trois-Rivières, se présentent aux bureaux de l'administration de cet établissement, se plaignant de douleurs abdominales.

Les plaintes ne sont pas prises en considération, dans un premier temps, les responsables de l'établissement pensant qu'il s'agit là d'un moyen d'être dispensé d'activités sportives.

Cependant, une demi-heure plus tard, une vingtaine d'étudiants présentent des nausées et des vomissements ; on pense alors à une intoxication collective.

Après enquête, on trouve que le seul point commun à toutes ces intoxications est l'absorption de jus d'orange, provenant de la distributrice située à la cafétéria de l'établissement.

Le Service d'Inspection des aliments du Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation du Québec est alors contacté et des échantillons du breuvage suspect, ainsi que des autres contenants de jus d'orange, sont prélevés pour fins d'analyses auprès des Laboratoires d'Expertises et d'Analyses Alimentaires de ce ministère.

Le Département de Santé Communautaire responsable est contacté parallèlement, et un médecin est envoyé pour examiner les étudiants.

Le bilan pratiqué chez les vingt personnes symptomatiques démontre un délai d'apparition des symptômes allant de vingt minutes à une heure et demie. Tous les étudiants ont présenté, à des degrés divers, les symptômes suivants : nausées, vomissements, coliques, diarrhée. Cette symptomatologie a pu durer jusqu'à une dizaine d'heures ; aucun étudiant n'a été hospitalisé. Les cultures de selles se sont avérées négatives. Le bilan des analyses de laboratoire effectuées sur les échantillons prélevés a montré, d'une part, la négativité des examens bactériologiques (staphylocoques et salmonelles) et d'autre part, la présence d'antimoine à la concentration de 120 ppm dans le jus de la distributrice.

Lorsque le Centre de Toxicologie du Québec est contacté, le 21 août 1980, il est trop tard pour effectuer des analyses toxicologiques chez les intoxiqués, ce qui aurait permis de mesurer le degré d'imprégnation par l'antimoine et d'envisager un éventuel traitement par chélateurs. Il est cependant suggéré de vérifier l'origine de l'antimoine dans la distributrice. Après vérification, l'hypothèse suggérant que l'antimoine provenait du laboratoire de chimie est écartée, puisque l'antimoine disponible au laboratoire n'est pas soluble. Une enquête auprès des étudiants a permis d'établir qu'un des étudiants de cet établissement avait versé dans la distributrice de jus, par

plaisanterie, une certaine quantité de Remède Émétique®, qu'il s'était procuré en pharmacie.

## Observation No 3

L'épisode suivant n'est pas à proprement parlé un cas d'intoxication, mais nous permet de remettre en question l'utilisation de ce produit comme émétique.

Le 11 août 1980, le C.T.Q. reçoit un appel provenant d'une garderie, concernant deux jumeaux, âgés de 2 ans, qui auraient ingéré, à eux deux, 10 comprimés d'une préparation contenant du dextbromphéniramine et de la pseudoéphédrine à des doses supérieures à la dose toxique. À cause du risque d'intoxication sévère, et vu le peu de temps écoulé depuis l'ingestion, il est suggéré à l'éducatrice de la garderie de se procurer du sirop d'ipéac à la pharmacie la plus proche afin de provoquer des vomissements chez ces deux enfants.

Lors de l'appel de contrôle, effectué deux heures plus tard, on nous rapporte que le pharmacien, n'ayant pas de sirop d'ipéac, a délivré une bouteille d'une préparation de tartre émétique, en mentionnant qu'il s'agit là d'une médication sans danger pour les enfants.

Finalement, cette médication n'a pas été administrée aux enfants, car, ils sont redevenus asymptomatiques.

## Discussion et commentaire

La toxicité de l'antimoine et de ses composés est bien connue (cas 1-2-3) et possède des similitudes importantes avec le tableau de l'intoxication arsenicale.

Les rares intoxications aiguës par l'antimoine concernent surtout des accidents secondaires à la thérapie antiparasitaire, alors que les manifestations de l'intoxication chronique sont l'apanage de l'exposition professionnelle.

Le tableau clinique présenté par la malade de l'Observation No 1 correspond assez fidèlement à celui de l'empoisonnement par les sels trivalents d'antimoine : atteinte digestive avec nausées, vomissements, diarrhée, coliques ; atteinte cardiovasculaire avec bradycardie, altérations de l'électrocardiogramme (élévation de l'onde P, allongement de l'espace QT, aplatissement ou inversion de l'onde T), arythmies cardiaques, hypotension ; atteinte générale avec douleurs musculaires, douleurs articulaires, toux, anorexie, possibilité d'atteintes hépatiques et rénales.

La confirmation du diagnostic de l'intoxication par l'antimoine exige des facilités de laboratoire spécialisées, qui sont difficilement accessibles au praticien.

Le traitement de la forme sévère requiert l'utilisation d'un agent chélateur, le B.A.L. ou dimercaprol, qui n'est pas sans présenter de risque.

Dans le premier cas présenté, ce chélateur s'est révélé efficace en ce qui concerne l'élimination de l'antimoine absorbé. Les réactions secondaires à l'injection de B.A.L. qu'a présentées cette malade sont caractéristiques de ce produit.

Outre les atteintes cliniques graves, dues à l'ingestion volontaire de tartre émétique, il faut mentionner le risque réel d'intoxication lors de l'utilisation thérapeutique de ce produit, vendu notamment comme alternative au sirop d'ipécac. En effet, la technique des vomissements provoqués dans le traitement immédiat des empoisonnements a remplacé, en grande partie, celle du lavage gastrique au cours des dernières années. La mise en marché d'une préparation de sirop d'ipécac stable, efficace et facile d'administration, explique ce phénomène.

La dose émétique recommandée par le fabricant de la préparation émétique, est d'une cuillerée à thé, soit 5 ml environ, ce qui correspond à 80 mg de tartre émétique. Cette dose représente environ deux fois la dose émétique admise (de 30 mg à 50 mg), et plus de la moitié de la dose létale minimum (130 mg).

Lorsque ces préparations ont été administrées pour provoquer des vomissements, il est impératif de faire un lavage gastrique, si les vomissements ne se produisent pas, afin d'empêcher l'absorption d'une dose toxique d'antimoine par la muqueuse digestive.

Le fabricant recommande cette préparation pour le traitement de l'alcoolisme. Cette indication ne repose sur aucune étude valable et ne correspond pas à l'approche thérapeutique généralement admise au point de vue clinique.

Le mode d'administration, tel qu'inscrit sur l'étiquette "le remède doit être donné sans que la personne ait connaissance" a de quoi laisser songeur.

On peut donc s'étonner de retrouver encore en vente libre dans les pharmacies de tels médicaments que l'on pouvait croire d'une autre époque.

En ce qui nous concerne, ces récents épisodes d'intoxication par le tartre émétique nous ont amenés à effectuer les démarches pour faire retirer du marché la préparation médicamenteuse en question.

Nous croyons qu'il serait souhaitable de ré-évaluer l'opportunité d'agir de la même façon avec bon nombre de médicaments en vente libre, médicaments dont l'efficacité est à peu près nulle, mais dont la toxicité est très importante; contentons-nous de citer à cet effet le salicylate de méthyle (thé des bois) et les liniments à base de camphre.

## summary

The authors report some cases of intoxication, which have occurred, in recent years, by emetic tartar, an organic trivalent antimony compound which was largely used in the past as emetic, expectorant and antiparasitic drug.

After a brief description of the clinical manifestations, the authors discuss more particularly the fact that such preparations are still sold as over-the-counter drugs.

## bibliographie

### 1. Elinder, C.G., Friberg, L. :

Antimony in Toxicology of Metals, Volume II, Environmental Health Effects Research Series, U.S. Environmental Protection Agency, 1977, pages 15-29

### 2. Martindale :

Antimony Potassium Tartrate in The Extra Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press, London, 1977, pages 1371-1372.

### 3. Stemmer, K.L. :

Pharmacology and Toxicology of Heavy Metals : Antimony, Pharmac. Ther., 1 : 157-160, 1976.

**α** l'avantage  
de  
l'alpha

pour tous les hypertendus

chlorhydrate de clonidine  
**Catapres**<sup>®</sup>

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

#### Composition

chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazole

#### 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 fœtus, 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 fursémide 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 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 sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Combibres: 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.

 **Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée**  
977 Century Drive, Burlington, Ontario L7L 5J8

PAAB  
CCPP

B-472F-80

# $\alpha$ l'avantage de l'alpha

pour tous les hypertendus

La stimulation  
alpha-adrénergique centrale  
maîtrise la tension artérielle

chlorhydrate de clonidine <sup>®</sup>  
**Catapres**

## 2<sup>e</sup> étape de la thérapie antihypertensive

Catapres, stimulant des récepteurs alpha-adrénergiques centraux, abaisse la tension artérielle par une diminution et non un blocage des décharges sympathiques cérébrales.

● **Contrairement aux bêta-bloquants, on ne connaît aucune contre-indication absolue à l'emploi de Catapres**

● **Catapres est utile, même si l'hypertendu souffre également des troubles suivants:**  
insuffisance cardiaque congestive  
hypertrophie ventriculaire  
hyperglycémie  
diabète sucré  
asthme bronchique  
rhinite allergique  
affection hépatique

"La grande famille humaine", de Roberto Moretti.  
Sculpture de cristal symbolisant la grande variété  
d'hypertendus susceptibles d'une thérapie au Catapres.

Renseignements thérapeutiques page 656

# Récepteurs nucléaires de la T<sub>3</sub> dans le cerveau et le cervelet du rat au cours du développement\*

P. Coulombe<sup>(1)</sup>, J. Ruel et J.H. Dussault

## Résumé

De façon à étudier le rôle des hormones thyroïdiennes durant la maturation du système nerveux, nous avons mesuré la liaison de la T<sub>3</sub> à son récepteur nucléaire dans le cerveau et le cervelet du rat. Dans ces deux tissus, nous avons mis en évidence la présence d'un seul site de liaison de haute affinité ( $0.95 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ ). De plus, le nombre de récepteurs nucléaires dans le cerveau et le cervelet est 2 fois plus élevé à la naissance qu'à l'âge adulte. Enfin la stéréospécificité des différents analogues de la T<sub>3</sub> suggère que les caractéristiques du récepteur sont semblables durant le développement. Ces résultats confirment donc que le rôle primordial des hormones thyroïdiennes durant la maturation du système nerveux se fait par l'interaction entre l'hormone et son récepteur nucléaire au niveau des diverses structures du système nerveux.

**L**es hormones thyroïdiennes jouent un rôle primordial durant la maturation. En effet, le manque d'hormones thyroïdiennes durant cette période cruciale du développement se traduit par des changements biologiques et bio-chimiques qui sont parfois irréversibles, si ces derniers ne sont pas corrigés par une thérapie efficace.

Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes est encore mal connu. Bien qu'il existe encore des différents sur leur site d'action au niveau cellulaire, plusieurs évidences expérimentales suggèrent que la thyroxine (T<sub>4</sub>) et plus particulièrement la triiodothyronine (T<sub>3</sub>) se lie à une protéine nucléaire, de nature non-histone et d'un poids moléculaire voisin de 50,000 - 60,000 daltons<sup>1</sup>. On considère que la liaison de la T<sub>3</sub> à ce récepteur nucléaire est l'étape initiale dans l'expression du mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes. Cette conclusion est basée sur les évidences expérimentales suivantes : 1) le nombre de récepteurs nucléaires pouvant lier de façon spécifique la T<sub>3</sub> est plus élevé dans les tissus qui répondent à l'administration d'hormones thyroïdiennes<sup>2</sup> ; 2) l'affinité relative des différents analogues de la T<sub>3</sub> est proportionnelle à l'activité biologique de ces analogues<sup>3</sup> et 3) la réponse tissulaire est limitée par la saturation de ces récepteurs nucléaires<sup>4</sup>.

Chez le rat, l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien se développe durant la période néonatale et mature durant la troisième semaine de vie<sup>5</sup>. De même, le développement du système nerveux est un phé-

nomène post-natal chez le rat. Enfin, les phénomènes de maturation que l'on observe durant les premières semaines de vie chez le rat équivalent à ceux que l'on observe dans le dernier trimestre de la gestation chez l'humain. Le rat apparaît donc comme un modèle expérimental de choix dans l'étude des mécanismes impliqués dans la maturation du système nerveux.

De façon à comprendre le rôle des récepteurs nucléaires dans la maturation du système nerveux, nous avons mesuré les changements dans le nombre de récepteurs nucléaires pouvant lier de façon spécifique la T<sub>3</sub> dans le cerveau et le cervelet du rat au cours du développement. Nous nous sommes aussi intéressés à mesurer l'affinité relative de différents analogues de la T<sub>3</sub>. Les résultats de ces expériences seront présentés dans cette communication.

## Matériel et méthode

Des rats femelles de souche Sprague-Dawley et leurs petits furent achetés d'une ferme d'élevage (Ferme d'élevage St-Constant, Laprairie, Qué.). Les mères et leurs petits furent logés dans des cages individuelles dans une chambre à température contrôlée. Les animaux étaient soumis à un cycle d'éclairage de 14 heures, suivi d'un cycle d'obscurité de 10 heures. Ils avaient libre accès à la nourriture (Purina Chow) et à l'eau de boisson.

De façon à induire l'hypothyroïdie chez les rats nouveau-nés, les mères recevaient à partir du 14<sup>e</sup> jour de gestation du propylthiouracile (PTU) (0.01%) dans

1) Chercheur-boursier CRM

\* Laboratoire d'Endocrinologie-Métabolisme, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, Boul. Laurier, Ste-Foy, Québec, G1V 4G2.

### Tirés a part.

Dr Pierre Coulombe, Laboratoire d'Endocrinologie et Métabolisme, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705 Boul. Laurier, Ste-Foy, Québec, G1V 4G2.

l'eau de boisson. À la naissance, le PTU était injecté aux nouveau-nés (100 µg dans 1% CMC). Les mères avaient alors accès à l'eau de boisson ne contenant pas de PTU, puisque l'hypothyroïdie maternelle diminue de façon significative la lactation. Par contre l'hyperthyroïdie néonatale résulte de l'administration quotidienne de T<sub>4</sub> (0.4 µg/g bw) à des rats nouveau-nés. La durée du traitement était de 12 jours.

### Préparation de la fraction nucléaire

De jeunes rats furent sacrifiés aux âges suivants : 5, 9, 11, 21, 30, 40, 55 jours d'âge. Les cerveaux (2 g) et les cervelets (1 g) furent rapidement prélevés et gardés sur la glace. Ils furent homogénéisés dans 10 vol de tampon A (0.32 M Sucrose dans 0.001 M PO<sub>4</sub>, 3 mM MgCl<sub>2</sub> pH = 6.5)<sup>6</sup> et centrifugés à 700 g pour 10 minutes. Le culot nucléaire fut ensuite lavé 2 fois avec 10 ml de tampon A, contenant 1% Triton X-100. Le culot nucléaire fut ensuite rincé avec 10 ml de tampon B (0.14 M NaCl, 3 mM MgCl<sub>2</sub>) de façon à éliminer le Triton X-100 et les protéines qui lient de façon non-spécifique la T<sub>3</sub>. Cette procédure nous assure des noyaux exempts de débris cytoplasmiques en microscopie de contraste de phase.

Les protéines nucléaires sont ensuite extraites à l'aide d'une solution de NaCl (0.4 M) dans un tampon TEM (20 mM Tris, 2 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM mercaptoéthanol, 10% (vol/vol) glycérol, pH = 7.85)<sup>7</sup>. La durée de l'extraction des protéines nucléaires est de 45 minutes avec agitation à toutes les 5 minutes. À la fin de cette période, le culot est centrifugé à 20,000 x g pour une période de 20 minutes.

La liaison de la T<sub>3</sub> à son récepteur nucléaire se fait en incubant 0.4 ml d'extrait nucléaire en présence de différentes concentrations de T<sub>3</sub>-[I<sup>125</sup>] (New England Nuclear Co.) (0.2 — 20 x 10<sup>-10</sup> M). Chaque échantillon est incubé à 30°C pendant 40 minutes, suivi d'une seconde période d'incubation à 0°C pendant 18 heures. La fraction liée est séparée de la fraction libre par chromatographie sur colonne de Sephadex G-25 F (Pharmacia) (2.5 ml). La courbe de saturation est analysée par la méthode décrite par Scatchard<sup>8</sup>. Les protéines nucléaires sont mesurées par la méthode de Lowrey et coll.<sup>9</sup>. La capacité de liaison est exprimée en pmole de T<sub>3</sub> lié/mg protéine nucléaire, ou en ng T<sub>3</sub> lié/mg DNA ou en ng T<sub>3</sub> lié/g tissu.

L'affinité relative de différents analogues de la T<sub>3</sub> a été mesurée dans le cerveau de rats âgés de 2 jours et comparée à celle obtenue chez l'adulte. Essentiellement, l'extrait nucléaire (0.4 ml) est incubé à 0°C pendant 18 heures en présence de 0.2 x 10<sup>-10</sup> M T<sub>3</sub>-[I<sup>125</sup>] et de concentrations variables de T<sub>3</sub> [0.4 — 20 x 10<sup>-10</sup> M], T<sub>4</sub> [2 — 200 x 10<sup>-10</sup> M], D-T<sub>4</sub> [20 — 2000 x 10<sup>-10</sup> M], D-T<sub>3</sub> [2 — 200 x 10<sup>-10</sup> M], DIMIT [20 — 2000 x 10<sup>-10</sup> M] et de TRIAC [0.02 — 10 x 10<sup>-10</sup> M]. L'affinité relative est définie

comme le rapport molaire de T<sub>3</sub> et d'analogue nécessaire pour déplacer 50% de la liaison de T<sub>3</sub>-[I<sup>125</sup>] (0.2 x 10<sup>-10</sup> M).

### Résultats

La figure 1 compare les courbes de saturation obtenues dans le cerveau de rats de 9 jours avec celles obtenues chez l'animal adulte. Comme l'illustre la figure, la constante d'association K<sub>a</sub> ne varie pas de façon significative dans les 2 groupes (K<sub>a</sub> = 0.97 x 10<sup>10</sup> M<sup>-1</sup>). De plus, la droite de régression indique la présence d'un seul site de liaison de haute affinité. La capacité de liaison, exprimée ici en pmole de T<sub>3</sub> lié/mg protéine, est 2 fois plus élevée chez le rat de 9 jours que chez l'animal adulte.

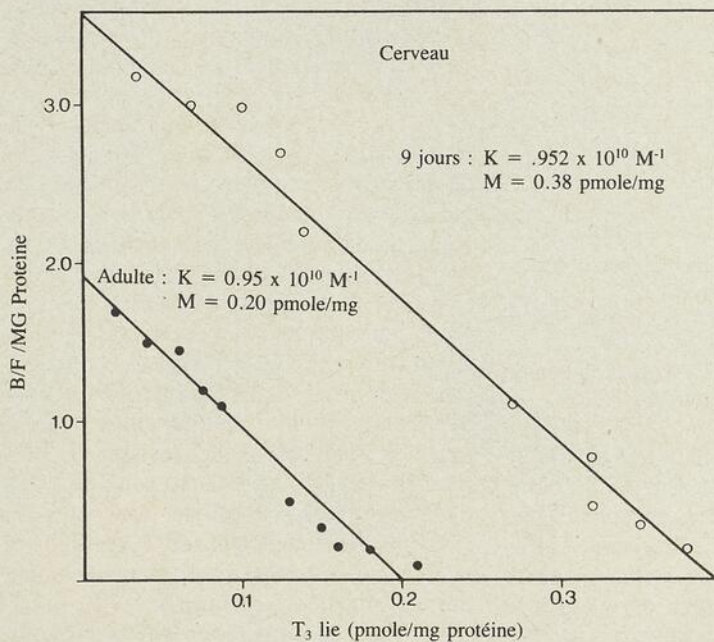


Figure 1 : Courbes de Scatchard obtenues dans le cerveau de rats de 9 jours et de rats adultes. On note la présence d'un seul site de liaison de haute affinité (0.95 x 10<sup>10</sup>M<sup>-1</sup>). La capacité de liaison est 2 fois plus élevée chez le rat de 9 jours que chez l'animal adulte.

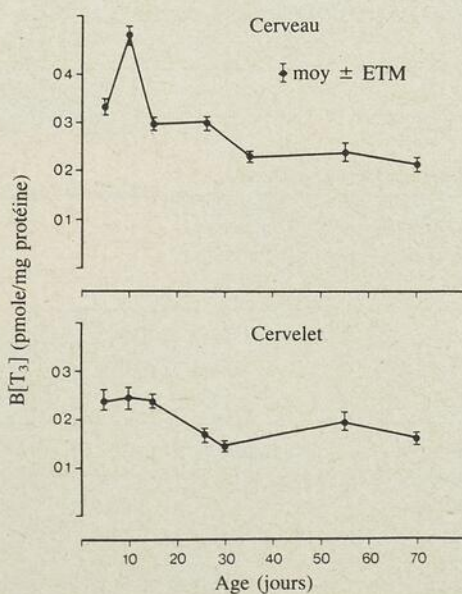


Figure 2 : Relation entre la capacité de liaison de la T<sub>3</sub> dans le cerveau et le cervelet du rat au cours de développement. Dans ces deux tissus, le nombre de récepteurs nucléaires pouvant lier de façon spécifique la T<sub>3</sub> est plus élevé durant la période néonatale.

La figure 2 illustre avec plus de détails les changements dans le nombre de récepteurs nucléaires en fonction de l'âge dans le cerveau et le cervelet. Dans le cerveau, comme dans le cervelet, le nombre de récepteurs nucléaires pouvant lier de façon spécifique la T<sub>3</sub> est plus élevé à l'époque néonatale. Comme l'illustre la figure 2, le nombre de récepteurs diminue jusqu'à l'âge de 30 jours où il atteint les niveaux mesurés chez l'animal adulte.

De façon à vérifier si les changements que l'on observe dans le nombre de récepteurs ne sont pas causés par une différence dans la quantité de protéines extraites du noyau, des rats de 14 et 21 jours, de même que des animaux adultes furent in-

jectés avec 5 ng de T<sub>3</sub>-I<sup>125</sup>. Ces animaux furent sacrifiés 3 heures après l'injection et la radioactivité fut mesurée aux différentes étapes de purification. Comme l'illustre le Tableau 1, environ 60% des protéines nucléaires pouvant lier la T<sub>3</sub> sont extraits par des concentrations élevées de sel. De plus, il n'y a pas de différence entre les trois groupes d'âge, ce qui indique que la diminution du nombre de récepteurs avec l'âge n'est pas produite par une différence dans l'extraction des protéines nucléaires.

Tableau I

Recouvrement de la T<sub>3</sub>-[I<sup>125</sup>] lié dans la fraction nucléaire extraite avec le NaCl (0.4M) en fonction de l'âge

| AGE (jours) | % T <sub>3</sub> -[I <sup>125</sup> ] lié R/N <sup>1)</sup> |
|-------------|---|
| 14          | 67.0 ± 2.0  |
| 21          | 61.5 ± 4.5  |
| Adulte      | 60.0 ± 7.5  |

1) R/N = cpm [0.4 M NaCl] / cpm [noyau]

Le Tableau II compare l'affinité relative de différents analogues de la T<sub>3</sub> chez des rats âgés de 2 jours, de même que chez l'animal adulte. L'affinité relative de la L-T<sub>4</sub> est de 16% durant la période néonatale et de 27% chez l'adulte, ce qui correspond à l'activité biologique de la L-T<sub>4</sub> chez le rat, qui varie entre 10 et 25% de celle de la T<sub>3</sub>. L'affinité relative du DIMIT (3,5, diméthyl-3'-isopropyl-L-thyronine) ne représente que 2% de celle de la T<sub>3</sub>, alors que la TRIAC (acide triiodoacétique) a une affinité relative supérieure à celle de la T<sub>3</sub>.

**Tableau II**

**Affinité relative<sup>1)</sup> de différents analogues de la T<sub>3</sub> dans le cerveau du rat**

| Analogue            | 2 jours | Adulte           |
|---------------------|---------|------------------|
| L-T <sub>3</sub>    | 1.0     | 1.0 <sup>*</sup> |
| L-T <sub>4</sub>    | 0.16    | 0.27             |
| D-T <sub>4</sub>    | 0.12    | 0.12             |
| D-T <sub>3</sub>    | 0.054   | 0.17             |
| DIMIT <sup>2)</sup> | 0.02    | 0.03             |
| TRIAC <sup>3)</sup> | 1.50    | 1.82             |

1) L'affinité relative est définie comme le rapport molaire des concentrations de T<sub>3</sub> et d'analogues nécessaires pour déplacer de 50% la liaison de 0.2 x 10<sup>-10</sup> M de T<sub>3</sub>-[I<sup>125</sup>].

2) DIMIT : 3,5, diméthyl-3'-isopropylthyronine

3) TRIAC : acide triiodoacétique

Le Tableau III nous illustre l'effet de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie néonatale sur le nombre de récepteurs nucléaires de la T<sub>3</sub> dans le cerveau. L'hypothyroïdie n'entraîne pas de changements significatifs dans le nombre de récepteurs durant les 11 premiers jours de vie. Par contre, l'administration de T<sub>4</sub> (0.4 µg/g bw) entraîne une augmentation significative du nombre de récepteurs après 5 et 9 jours de traitement (p < 0.01, test de "t" de Student). A 11 jours, cette augmentation n'est

plus apparente et le nombre de sites est semblable à celui que l'on retrouve chez les animaux contrôles.

## Discussion

Nos résultats confirment donc les études de Schwartz et coll.<sup>11</sup>, de Timiras et coll.<sup>12</sup> et de Dozin de Nayer et coll.<sup>13</sup> et indiquent que, chez le rat, la période néonatale est associée à un plus grand nombre de récepteurs nucléaires pouvant lier de façon spécifique la T<sub>3</sub> dans le cerveau, comme dans le cervelet. De plus, nos résultats ne semblent pas influencés par une efficacité d'extraction plus grande durant la période néonatale comme en témoignent les données du Tableau I.

L'augmentation du nombre de récepteurs que l'on observe entre 5 et 9 jours précède donc l'augmentation des taux de production de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub>, de même que des concentrations sériques de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub><sup>14,5</sup>, qui surviennent durant la deuxième et troisième semaine de vie respectivement. Une quantité élevée de récepteurs nucléaires en présence de quantités croissantes de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub> assure donc un contenu nucléaire en T<sub>3</sub> optimum durant toute la phase de maturation. De plus, Kaplan et coll.<sup>15</sup> ont récemment démontré que la T<sub>4</sub> était convertie de façon préférentielle en T<sub>3</sub> dans le cerveau du rat. Cette observation est importante, puisque Dubois et coll.<sup>14</sup> ont démontré que durant la période néonatale, les taux de production de la T<sub>4</sub> excédaient ceux de la T<sub>3</sub> dans le cerveau implique donc que les concentrations nucléaires de T<sub>3</sub> dans ce tissu sont sous-estimées quand on tient compte des concentrations sériques.

L'administration de T<sub>4</sub> durant la période néonatale résulte en une augmentation du nombre de récepteurs nucléaires dans le cerveau. Cette augmentation est significative après 5 et 9 jours de traitement. Ces résultats suggèrent donc que l'accéléra-

tion de la maturation du système nerveux que l'on observe après l'administration de T<sub>4</sub> est causée, entre autre, par une augmentation du contenu nucléaire en T<sub>3</sub>, résultant à la fois d'une augmentation du nombre de récepteurs nucléaires et des concentrations cellulaires de T<sub>3</sub>. Par contre, la chute rapide du nombre de récepteurs peut être provoquée par des manifestations toxiques de la T<sub>4</sub> après 12 jours de traitement.

La relation entre l'âge et le nombre de récepteurs nucléaires dans le cerveau, comme dans le cervelet, diffère de celle déjà obtenue dans le foie. En effet, nous avons récemment démontré que dans ce dernier tissu, le nombre de récepteurs augmentait avec l'âge de l'animal<sup>16</sup>. Il apparaît donc que durant la période néonatale, comme chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes exercent un effet spécifique dans chaque tissu. Nos résultats supportent de plus l'hypothèse que le système nerveux est dépendant d'un apport adéquat en hormones thyroïdiennes durant la période néonatale.

L'affinité relative des différents analogues étudiés suggère de plus une identité entre les caractéristiques du récepteur nucléaire durant la période néonatale et chez l'animal adulte. Il est intéressant de noter que la DIMIT se lie au récepteur nucléaire. En effet, ce composé possède la propriété de traverser la barrière placentaire et peut de plus supprimer l'effet goitrogène du PTU chez le fœtus de rat<sup>17</sup>. Chez l'humain, Tamagna et coll.<sup>18</sup> ont montré que l'administration du DIMIT (1 mg) supprime l'élévation de la TSH sérique que l'on observe après l'administration de TRH. De plus, cette étude conclut que la dose de DIMIT utilisée (1 mg) équivalait à une dose de T<sub>3</sub> de 70 µg, indiquant que l'activité biologique du DIMIT par rapport à celle de la T<sub>3</sub> (3%) était semblable à son affinité relative pour le récepteur nucléaire (2%). Par contre, jusqu'à maintenant, il n'y a pas d'indication que ce composé puisse agir au niveau du système nerveux central.

La présence d'une grande concentration de récepteurs nucléaires dans le cerveau et le cervelet du rat durant la période critique de la maturation du système nerveux souligne donc le rôle primordial de ces récepteurs nucléaires dans l'initiation du mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes. Nous nous intéressons présentement à définir les événements biochimiques qui suivent la liaison de l'hormone à son récepteur.

► page 662

**Tableau III**

**Effet de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie néonatale sur le nombre de récepteur nucléaire dans le cerveau du rat**

| AGE (jours) | Capacité de liaison (pmole/mg protéine) |                   |                              |
|-------------|---|-------------------|------------------------------|
|             | Contrôle                                | PTU <sup>1)</sup> | T <sub>4</sub> <sup>2)</sup> |
| 5           | 0.36 ± 0.06 <sup>3)</sup>               | 0.38 ± 0.02       | 0.77 ± 0.14 <sup>4)</sup>    |
| 9           | 0.52 ± 0.06                             | 0.47 ± 0.06       | 0.848 ± 0.15 <sup>4)</sup>   |
| 11          | 0.36 ± 0.03                             | 0.37 ± 0.01       | 0.398 ± 0.02                 |

1) L'hypothyroïdie néonatale est induite en traitant la mère avec une solution de PTU (0.05%) dans l'eau de boisson à partir du 14e jour de la gestation. À la naissance, le PTU est administré aux nouveau-nés à raison de 100 µg/hour dans 1% CMC.

2) L'hyperthyroïdie néonatale est induite par injection quotidienne de la T<sub>4</sub> (0.4 µg/g bw) aux rats nouveau-nés.

3) Moyenne ± ETM (N = 4)

4) p < 0.01 vs contrôle

# Certains enfants sont reconnaissants de respirer librement.

Oui, reconnaissants de chaque journée libre de bronchospasme quand les médicaments n'altèrent pas leurs activités quotidiennes.

Le Sirop Pédiatrique Choledyl\* procure:

- une bronchodilatation à long terme sans développement de tolérance;
- une incidence minimale d'effets secondaires sur le S.N.C., le système cardiovasculaire ou digestif;
- une compatibilité avec les autres médicaments;
- une concentration qui permet d'individualiser exactement la posologie aux besoins du patient

## Sirop Pédiatrique Choledyl

Un agent fondamental du traitement bronchodilatateur

**MAINTENANT** formule sans alcool à saveur de vanille-menthe fraîche — favorablement acceptée par plus de 70% des enfants asthmatiques

Aussi disponible sous forme de comprimés de 100 mg de Choledyl

**DESCRIPTION:** Chaque comprimé bleu moyen contient 300 mg d'oxtriphylline, le comprimé jaune pâle contient 200 mg d'oxtriphylline, et le comprimé rose contient 100 mg d'oxtriphylline. L'Elixir Choledyl de couleur caramel, à saveur de sherry, contient 100 mg d'oxtriphylline par 5 mL. Le NOUVEAU Sirop Pédiatrique Choledyl à couleur brun-rougeâtre et à saveur de vanille-menthe contient 50 mg d'oxtriphylline par 5 mL. L'oxtriphylline est le sel cholinique de la théophylline. Il est le plus soluble du groupe comparativement à l'aminophylline, il est moins irritant pour la muqueuse gastrique et plus facilement absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.

**INDICATIONS:** Choledyl (oxtriphylline) est indiqué pour soulager le spasme bronchique dans les maladies pulmonaires obstructives, y compris la bronchite,

l'asthme et l'emphysème pulmonaire.

**CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité aux préparations à base de théophylline.

**PRÉCAUTIONS:** L'usage concomitant d'autres préparations contenant de la théophylline peut provoquer des effets secondaires, surtout de la stimulation du S.N.C. chez les enfants.

**EFFETS SECONDAIRES:** On a rapporté des maux de gorge, des nausées et, à l'occasion, des palpitations et une stimulation du S.N.C.

**PRÉSENTATION:** Comprimés de 300 mg en flacon de 100; comprimés de 200 mg en flacons de 100 et 500; comprimés de 100 mg en flacon de 100; Elixir en flacons de 500 mL et 2 L; Sirop Pédiatrique en flacons de 500 mL et 2 L.

Aussi disponible sous forme d'Expectorant

**DESCRIPTION:** Chaque comprimé rose saumon renferme 200 mg d'oxtriphylline et 100 mg de guaifénésine. Chaque dose de 5 mL de l'Elixir à saveur de cerise, dans un liquide hydro-alcoolique (20% d'alcool), contient 100 mg d'oxtriphylline et 50 mg de guaifénésine.

**PRÉSENTATION:** Comprimés de Choledyl Expectorant en flacons de 100. Elixir de Choledyl Expectorant en flacons de 250 et 500 mL.

**PARKE-DAVIS**

Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario

\*M. Enr. de Warner-Lambert Compagnie, Parke-Davis Canada Inc., usager aut.



## summary

We have measured the nuclear  $T_3$  binding capacity and affinity in cerebrum and cerebellum of rats during development in an attempt to define the role of thyroid hormones during brain maturation. In both cerebrum and cerebellum, Scatchard plots indicated the presence of a single class of binding sites with high affinity ( $0.95 \times 10^9 M^{-1}$ ). In both tissues, nuclear  $T_3$  binding capacity was significantly elevated during the neonatal period (0-14 days) compared to adult animals ( $p < 0.01$ ). The relative affinity of various thyroid hormone analogs suggests that the binding characteristics of the receptor are similar throughout development. Furthermore, induction of hyperthyroidism in neonatal rat resulted in an increase in nuclear  $T_3$  binding capacity in cerebrum ( $p < 0.01$ ). These results thus confirm that the primary role of thyroid hormones during brain maturation is associated with the binding of thyroid hormone to the nuclear receptor.

## bibliographie :

- 1. Oppenheimer, J.H., et Surks, M.I. :**  
Biochemical basis of thyroid hormone action. *Biochemical Action of Hormone*, Vol III, Academic Press, 1975.
- 2. Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L. et Surks, M.I. :**  
Tissue difference in the concentration of triiodothyronine binding sites in the rat : liver, kidney, pituitary, heart, brain, spleen and testis. *Endocrinol.*, 95 : 897-903, 1974.
- 3. Koerner, S., Schwartz, H.L., Surks, M.I. et Oppenheimer, J.H. :**  
Binding of selected iodothyronine analogs to receptor sites of isolated rat hepatic nuclei : high correlation between structural requirements for nuclear binding and biological activity. *J. Biol. Chem.*, 250 : 6417-6423, 1975.
- 4. Oppenheimer, J.H., Schwartz, H.L. et Surks, M.I. :**  
Nuclear binding capacity appears to limit the hepatic response to L-triiodothyronine ( $T_3$ ). *Endocrine Res. Commun.*, 2 (465) : 309-325, 1978.
- 5. Dussault, J.H., et Labrie, F. :**  
Development of the hypothalamo-pituitary-thyroid axis in the neonatal rat. *Endocrinol.*, 97 : 1321-1325, 1975.
- 6. Schwartz, H.L., et Oppenheimer, J.H. :**  
Nuclear triiodothyronine receptor sites in brain : Probable identity with hepatic receptor and regional distribution. *Endocrinol.*, 103 : 267-273, 1978.
- 7. Silva, E.J., Astier, H., Thakare, U., Schwartz, H.L. et Oppenheimer, J.H. :**  
Partial purification of the  $T_3$  receptor from rat liver nuclei : difference in chromatographic mobility of occupied and non-occupied sites. *J. Biol. Chem.*, 252 : 6799-6805, 1977.
- 8. Scatchard, G. :**  
The attraction of proteins to small molecules and ions. *Ann. NY Acad. Sci.*, 51 : 73-77, 1949.
- 9. Lowry, O.H., Rosenbrough, N.Y., Farr, A.L. et Randall, J.H. :**  
Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193 : 265-275, 1951.
- 10. Giles, K.W. et Myers, A. :**  
An improved diphenylamine method for the estimation of deoxyribonucleic acid. *Nature*, 206 : 93-95, 1951.
- 11. Schwartz, H.L. et Oppenheimer, J.H. :**  
Ontogenesis of 3,5,3'-triiodothyronine receptor in neonatal rat brain : dissociation between receptor concentration and stimulation of oxygen consumption by 3,5,3'-triiodothyronine. *Endocrinol.*, 103 : 943-948, 1978.
- 12. Valcana, T. et Timiras, P.S. :**  
Nuclear triiodothyronine receptors in the developing rat brain. *Molec. Cell. Endocrinol.*, 11 : 31-41, 1978.
- 13. Van-Royen, D. et DeNayer, P. :**  
Nuclear triiodothyronine receptors in rat brain maturation. *Brain Res.*, 177 : 551-554, 1979.
- 14. Dubois, J.D. et Dussault, J.H. :**  
Ontogenesis of thyroid function in the neonatal rat : thyroxine ( $T_4$ ) and triiodothyronine ( $T_3$ ) production rates. *Endocrinol.*, 101 : 435-441, 1977.
- 15. Kaplan, M.M. et Yaskoshi, K.A. :**  
Phenolic and tyrosyl ring monodeiodination of iodothyronines in rat brain homogenates. *J. Clin. Invest.*, 66 : 551-562, 1980.
- 16. Coulombe, P., Ruel, J. et Dussault, J.H. :**  
Analysis of nuclear 3,5,3'-triiodothyronine binding capacity and tissue response in the liver of the neonatal rat. *Endocrinol.*, 105 : 952-958, 1979.
- 17. Comite, F., Burrow, G.N. et Jorgensen, E.C. :**  
Thyroid hormone analogs and fetal goiter. *Endocrinol.*, 102 : 1670-1674, 1978.
- 18. Tamagna, E.I., Hersma, J.M., et Jorgensen, E.C. :**  
Thyrotropin secretion by 3,5 - Dimethyl - 3' - isopropyl - L - thyronine in man. *T. Clin. endocrinol. Metab.* 48 : 196-201, 1979.



LE MÉDICAMENT DE CHOIX  
CONTRE L'OTITE EXTERNE

**CORTISPORIN\***  
GOUTTES OTIQUES

(POLYMYXINE B, NEOMYCINE, HYDROCORTISONE) STÉRILE

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

**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.



Division médicale Calmic  
Burroughs Wellcome Inc.  
LaSalle, Qué.

PAAB  
CCFP

\*Nom déposé

C-9021

# Absence d'élévation de l'HbA<sub>1</sub> dans le diabète expérimental léger\*

Gilles Tancrede<sup>(1)</sup>, Suzanne Rousseau-Migneron<sup>(2)</sup>,  
Jean-Marc Duplain<sup>(3)</sup> et  
André Nadeau<sup>(4)</sup>

## Résumé

L'effet du diabète expérimental sur le niveau d'hémoglobine glycosylé (HbA<sub>1</sub>) a été étudié chez des rats traités avec différentes doses de streptozotocine (25 à 100 mg/kg). Après 16 semaines, les rats présentant une tolérance au glucose anormale suite à une surcharge I.V. de glucose furent classifiés comme ayant un diabète léger ou franc selon qu'ils avaient une ou deux des anomalies suivantes : une glycémie de base élevée et/ou un gain de poids diminué. Un seul des 11 rats avec diabète léger avait une valeur élevée en HbA<sub>1</sub> ; par ailleurs 2 des 20 rats avec diabète franc avaient une valeur normale en HbA<sub>1</sub>. Ces résultats suggèrent qu'il faut plus que des changements mineurs dans la tolérance au glucose pour causer une élévation significative du niveau d'HbA<sub>1</sub>.

**D**epuis plusieurs années, le diagnostic du diabète sucré est basé sur la détermination de la glycémie. Récemment, un nouveau paramètre, l'hémoglobine A<sub>1</sub> (HbA<sub>1</sub>), a été trouvé en concentration élevée chez des sujets<sup>1,2</sup> et animaux<sup>3</sup> diabétiques. L'HbA<sub>1</sub> est formée par la condensation d'une molécule de glucose à la fonction aminée de la valine-N-terminale des deux chaînes Bêta de l'HbA. Cette réaction a lieu probablement par un mécanisme non enzymatique lent, tout au long de la vie des globules rouges<sup>4,5,6</sup>. Comme il existe une certaine corrélation entre les concentrations d'HbA<sub>1</sub> et la glycémie de base des diabétiques<sup>7,8</sup>, plusieurs études proposent ce nouveau paramètre comme moyen d'évaluer le degré de contrôle de la maladie durant les 1 ou 2 mois précédents<sup>9,10,11</sup>. Il a même été proposé<sup>12</sup> que l'hémoglobine glycosylée était un paramètre assez sensible pour détecter la présence du diabète au début. Cependant, d'autres études ont suggéré que l'HbA<sub>1</sub> n'était pas un bon indicateur de la présence d'un diabète léger ou chimique<sup>13</sup>.

Il nous est donc apparu utile de développer un modèle expérimental permettant d'étudier l'influence de la sévérité du diabète sur les concentrations d'HbA<sub>1</sub> et de déterminer si la présence d'un diabète léger ou chimique pouvait être détectée par cette méthode. Pour ce faire, nous avons traité des rats avec des doses croissantes de streptozotocine (STZ), agent dont l'action cytotoxique au niveau des cellules Bêta du pancréas augmente en fonction de la dose

utilisée<sup>14</sup>, causant ainsi un diabète de sévérité variable.

## Matériel et méthodes

Des rats mâles de souche Wistar, ayant un poids initial de 205g, reçurent par voie intraveineuse différentes doses de streptozotocine (Sigma) dissoute dans un tampon citrate à pH 4.5, soit 0, 25, 35, 45, 55, 65 et 100 mg/kg. Les rats furent gardés dans des cages individuelles et nourris *ad libitum* ; chaque rat fut pesé une fois par semaine. Une épreuve de tolérance au glucose fut pratiquée pour chaque groupe de rats après 4 et 16 semaines, chez des rats non anesthésiés et non stressés, grâce à la mise en place préalable de canules<sup>15,16</sup> intraveineuse (jugulaire) et intra-artérielle (carotide). Le matin du test, après 1 heure de repos, deux échantillons de sang artériel furent prélevés à 15 minutes d'intervalle pour établir les valeurs de base ; après injection intraveineuse de 1 ml/kg d'une solution de glucose à 50% en 15 secondes, des prélèvements artériels furent faits à 2, 4, 6, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes pour mesure de la glycémie (A-Gent, Glucose UV, Abbott). A la fin du test, un dernier spécimen fut prélevé et utilisé le même jour pour le dosage de l'HbA<sub>1</sub> par passage sur colonne échangeuse d'ions (Bio-Rad) ; cette technique, basée sur la méthode de Trivelli<sup>2</sup> pour le sang humain, a été facilement adaptée pour notre modèle expérimental, bien que les valeurs observées soient différentes. Le coefficient de disparition du glucose (K) fut

\* Travail subventionné par le CRM du Canada.

1) B.Sc., boursier du C.R.S.Q. Tiré à part : C.H.U.L., RC-9300, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Qué., G1V 4G2.

2) B.Sc., D.Sc., associée de recherche, Laboratoires de recherches en endocrinologie et métabolisme, C.H.U.L.

3) B.Sc., Laboratoire d'hématologie, C.H.U.L.

4) M.D., F.R.C.P.(C), Professeur agrégé au département de médecine de l'Université Laval et chef du département d'endocrinologie-métabolisme, C.H.U.L.

Laboratoires de Recherches en Endocrinologie et Métabolisme, CHUL, Québec, Canada.

calculé selon la méthode graphique de Conard<sup>17</sup>. La comparaison entre les groupes fut faite avec le test "t" de Student.

## Résultats

### A) Effet de la streptozotocine sur la courbe de gain de poids

La Fig. 1 nous montre les effets produits par des doses croissantes de STZ sur la courbe de gain de poids des animaux. On note que les doses de 25 et 35 mg/kg n'ont pas modifié significativement la courbe de poids des rats, bien que le gain soit légèrement inférieur ; le poids des rats traités à la dose de 45 mg/kg devient différent de celui des témoins à la quatrième semaine tandis que les effets produits par les doses de 55 et 65 mg/kg sont présents dès la première semaine. De plus, la dose de 100 mg/kg a entraîné une perte de poids durant les trois premières semaines. Ceci indique donc que la sévérité de l'état diabétique induit par la STZ se répercute sur la courbe pondérale dans notre modèle expérimental.

### B) Effet de la streptozotocine sur la tolérance au glucose

L'effet diabétogénique des différentes doses de STZ est illustré à la figure 2. Au niveau de la glycémie de base, on note un effet de la STZ aux doses de 45 mg/kg et plus, bien que la valeur moyenne de 211 mg/dl obtenue à la 4e semaine avec la dose de 45 mg/kg ne soit pas significativement différente de la valeur témoin. De plus, on remarque une légère augmentation des glycémies de base entre la quatrième et la seizième semaine ; cette augmentation, présente à toutes les doses, n'est toutefois significative ( $p < 0.05$ ) qu'à la dose de 55 mg/kg. Les calculs du coefficient de disparition du glucose ont montré que les doses de 25 et 35 mg/kg de STZ ont entraîné un diabète léger ( $K < 5.10$ ) après 16 semaines ; cet effet n'était pas présent à la quatrième semaine. On peut noter cependant que le coefficient de disparition du glucose des rats témoins a augmenté significativement ( $p < 0.01$ ) entre la quatrième et la seizième semaine ; cela est probablement dû au fait que les rats du groupe de 16 semaines ont reçu une quantité plus grande de glucose en raison de leur poids plus élevé.

### C) Effet de la streptozotocine sur les niveaux d'HbA<sub>1</sub>

Les effets produits par des doses croissantes de STZ sur les concentrations en HbA<sub>1</sub> après 16 semaines sont illustrés à la Fig. 3 : les doses de 25 et 35 mg/kg de STZ n'ont pas entraîné de changement significatif, tandis que les valeurs ont doublé ( $p < 0.01$ ) chez les rats qui ont reçu 55, 65 ou 100 mg/kg ; la dose de 45 mg/kg a produit une réponse intermédiaire significativement différente des témoins ( $p < 0.05$ ).

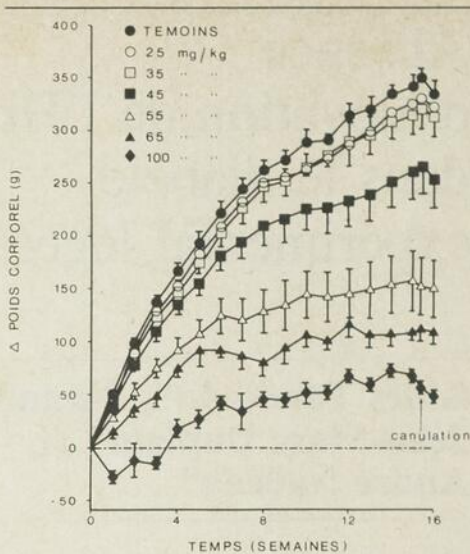


Fig. 1. : Courbes de poids des rats traités à la streptozotocine : changement observé par rapport à la valeur initiale (moyenne  $\pm$  erreur-type).

### D) Relation entre la sévérité du diabète et les concentrations d'HbA<sub>1</sub>

Comme il existait de toute évidence des variations dans l'état diabétique de rats ayant reçu la même quantité de STZ, et ce particulièrement aux doses intermédiaires, nous avons voulu étudier la corrélation entre l'HbA<sub>1</sub> et les glycémies de base ainsi que le gain de poids observé à la seizième semaine (Fig. 4) : ceci a montré qu'il existait une corrélation hautement significative ( $p < 0.001$ ) entre les valeurs de l'HbA<sub>1</sub> et ces deux paramètres d'évaluation de l'état diabétique.

La dissociation apparente observée à la seizième semaine aux doses de 25 et 35 mg/kg, soit la diminution du coefficient de disparition du glucose (Fig. 2B) en l'absence de changements significatifs des valeurs de l'HbA<sub>1</sub> (Fig. 3) a par ailleurs été analysée en partageant les rats en trois groupes : dans le premier groupe (rats normaux), nous avons placé ceux qui n'avaient aucun changement significatif de la glycémie de base, du K ou du gain de poids ; dans le deuxième groupe (rats avec diabète léger), nous avons placé ceux qui avaient une valeur de K anormale, avec l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes : une augmentation de leur glycémie de base ou un gain de poids anormalement bas ; enfin, le troisième groupe (rats avec diabète franc) comprenait les rats ayant à la fois une glycémie de base élevée et un gain de poids inférieur à la normale. Comme le démontre le tableau 1, un seul des onze rats du groupe avec diabète léger possédait une valeur élevée en HbA<sub>1</sub> ; par contre, deux des vingt rats du groupe avec diabète franc avait une valeur normale en HbA<sub>1</sub> ; ceci suggère donc que l'élévation de l'HbA<sub>1</sub> n'est pas une caractéristique essentielle du diabète léger et qu'elle peut même ne pas exister dans le diabète un peu plus sévère.

## Discussion

En 1958, Allen, Schroöder et Balog<sup>18</sup> montrèrent dans l'hémolysat de sujets normaux, la présence de composante mineure de l'hémoglobine. Dix ans plus tard, Rahbar<sup>1</sup> trouva dans le sang de sujets diabétiques un composant inhabituel qui avait des propriétés chromatographiques et électrophorétiques analogues. Cette fraction de l'hémoglobine (HbA<sub>1</sub>) fut appelée hémoglobine glycosylée en raison de la présence d'une molécule d'hexose attachée à ses chaînes Bêta.

L'HbA<sub>1</sub> est formé par une glycosylation post-translationnelle de l'HbA, selon un procédé lent, non enzymatique et irréversible<sup>4,5,6</sup>, si bien que la concentration de l'HbA<sub>1</sub> devrait augmenter en présence de glycémies plus élevées de façon soutenue. Cette hypothèse est appuyée par plusieurs études<sup>1,2,3</sup> qui ont montré une augmentation des valeurs d'HbA<sub>1</sub> chez des sujets diabétiques. Il a été démontré aussi qu'il existait une corrélation entre cette augmentation et

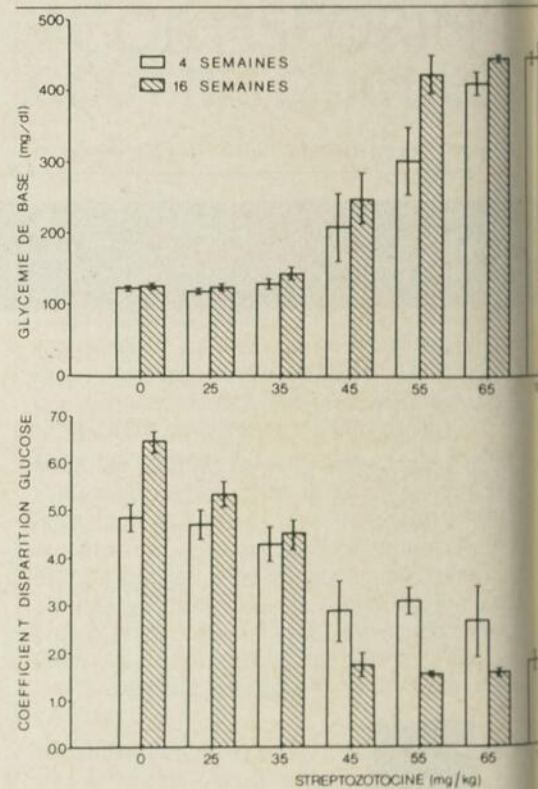


Fig. 2. Glycémie de base et coefficient de disparition du glucose des rats 4 et 16 semaines après l'injection de différentes doses de streptozotocine (moyenne  $\pm$  erreur-type).

les niveaux de glycémie<sup>7,8</sup>. D'autres études ont même suggéré que l'HbA<sub>1</sub> pourrait être utilisée comme un bon paramètre dans l'évaluation de la qualité du contrôle du diabète au cours des semaines précédentes<sup>9,10,11</sup>. D'autre part, les résultats plus récents de Dix et coll.<sup>17</sup> suggèrent que ce paramètre est assez sensible pour détecter la présence du diabète au début. D'un point de vue théorique, une telle sensibilité ne pourrait que nuire à son utilisation dans l'évaluation du traitement habituel des diabétiques

# ÉTEINT L'ARDEUR DE LA DOULEUR



## CORTISPORIN\* GOUTTES OTIQUES

(POLYMYXINE B, NÉOMYCINE, HYDROCORTISONE) STÉRILE

RÉDUIT L'INFLAMMATION  
ÉLIMINE L'INFECTION

\*Nom déposé

Renseignements thérapeutiques page 662



Division médicale Calmic  
LaSalle, Qué.

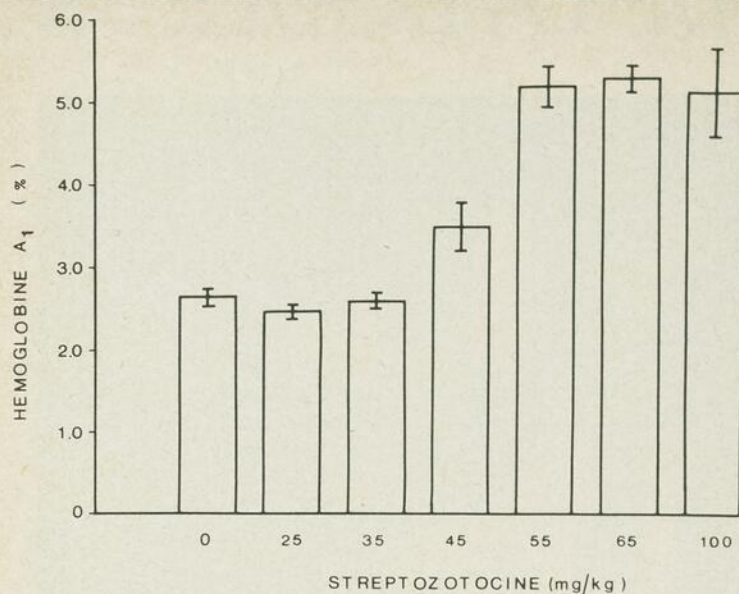


Fig. 3. :Niveaux d'HbA<sub>1</sub> à la seizième semaine suivant l'injection de différentes doses de streptozotocine (moyenne  $\pm$  erreur-type).

puisque celui-ci ne peut corriger complètement les anomalies de l'homéostasie du glucose<sup>19,20</sup>. On peut donc se demander quel degré de sévérité et de durée du désordre métabolique est nécessaire pour entraîner des changements significatifs dans les concentrations d'HbA<sub>1</sub>.

Le modèle expérimental utilisé dans ce travail nous fournit un bon moyen de répondre à cette question. L'utilisation de doses croissantes de STZ chez le rat permet d'induire un diabète de sévérité variable tel qu'évalué par les niveaux de la glycémie et le coefficient de disparition du glucose ; de plus, la durée du diabète peut être évaluée de façon assez précise par le retard dans le gain de poids corporel ; on peut noter d'autre part, qu'il y a peu de changement dans l'état diabétique entre la quatrième et la seizième semaine après l'injection de STZ. D'autre part, il convient de signaler que la durée de vie du globule rouge chez le rat est d'environ 60 jours<sup>21</sup> ; la mesure de l'HbA<sub>1</sub> à la seizième semaine devrait donc donner une bonne évaluation du niveau de glycémie auquel les globules rouges ont eu à faire face tout au long de leur vie.

Nos résultats démontrent clairement que pour obtenir une élévation significative de l'HbA<sub>1</sub> dans notre modèle expérimental, il faut plus qu'un diabète léger ; d'autre part, la durée de l'état d'hyperglycémie doit être telle qu'elle se reflète par un retard dans le gain de poids. En fait, comme on peut le remarquer dans le tableau 1, quatre rats avec un gain de poids insuffisant ne présentaient pas d'élévation de l'HbA<sub>1</sub> alors qu'un seul rat avec une valeur anormale d'HbA<sub>1</sub> avait un gain de poids normal.

En conclusion, nos résultats suggèrent que la mesure de l'HbA<sub>1</sub> ne permet pas de détecter la présence d'un diabète léger ou d'une tolérance au glucose légèrement anormale et que les altérations de courte durée de la glycémie ne sont probablement pas suffisantes pour modifier les

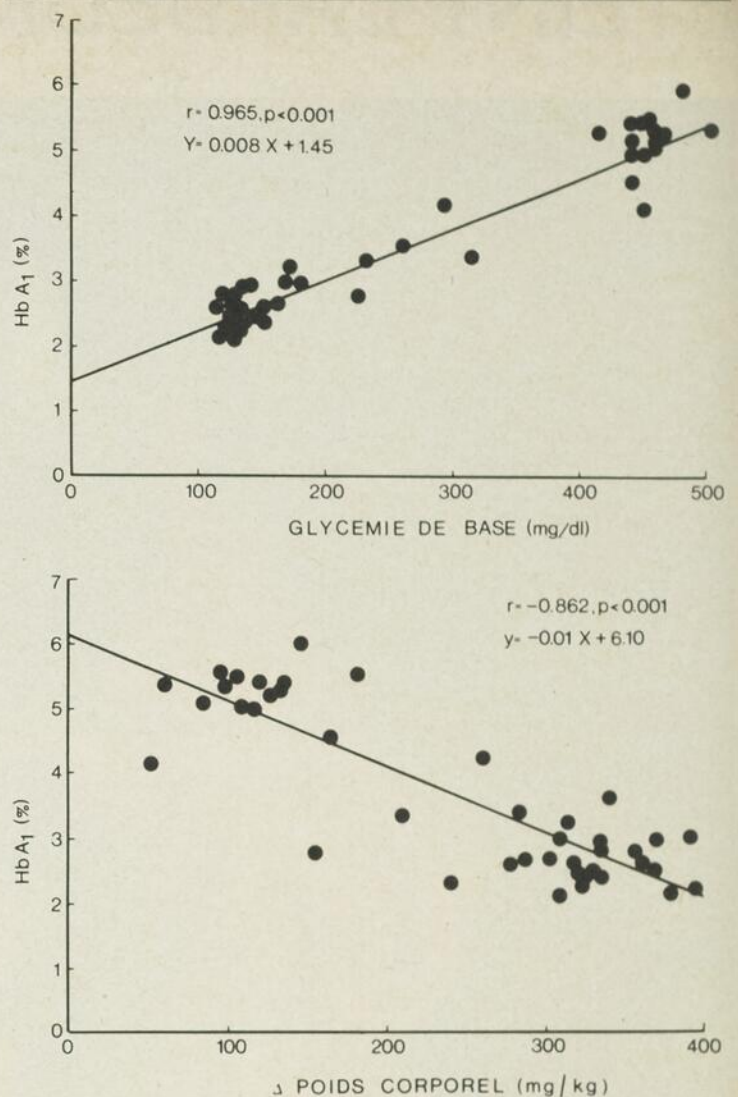


Fig. 4. :Corrélation entre la valeur d'HbA<sub>1</sub> et la glycémie de base (figure du haut) et le changement de poids (figure du bas) à la seizième semaine suivant l'injection des diverses doses de streptozotocine.

niveaux d'HbA<sub>1</sub> tels que mesurés par une méthode commerciale usuelle.

En corollaire, nous proposons que ces conclusions ont une portée clinique intéressante si elles peuvent être extrapolées au diabète humain, puisque les anomalies mineures en bonne partie inévitables même avec un contrôle strict ne seront pas détectées par la mesure de la glycohémostase. Aussi la normalisation complète de ce paramètre apparaît comme un objectif réaliste du traitement du diabète, spécialement avec l'introduction des systèmes de perfusion d'insuline au moyen de pompes portatives<sup>22</sup>, qui permet un contrôle plus strict de la glycémie.

## summary

The effect of experimental diabetes mellitus on the level of glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1</sub>) was studied in rats rendered diabetic by I.V. injection of variable doses (25, 35, 45, 55, 65 and 100 mg/kg) of streptozotocin (STZ). An I.V. glucose tolerance test was performed on previously cannulated rats at 4 and 16 weeks ; HbA<sub>1</sub> was determined at 16 weeks. There were only slight changes in glucose tolerance between the fourth and sixteenth week. At 16 weeks, the glucose disappearance rate was decreased with all STZ doses ; however, an elevated basal glucose level was found only with STZ doses  $\geq$  45 mg/kg. Comparison between groups showed also that HbA<sub>1</sub> levels were different only with STZ  $\geq$  45 mg/kg. Due to variation in the diabetic state induced by the intermediate doses of STZ, the diabetic rats (abnormal K value) were further classified as having mild or frank diabetes if they had one or two of the following abnormalities : an elevated basal glucose level and/or a decreased gain of weight. Of the 11 rats with mild diabetes, only 1 had an elevated HbA<sub>1</sub> level ; of the 20 rats with frank diabetes 2 had a normal HbA<sub>1</sub> level. It thus appears that it takes more than minor changes in the glucose tolerance of STZ-treated rats to get an elevation of HbA<sub>1</sub> and the value of this parameter as an indicator of borderline diabetes may be questioned.

Tableau I

Valeurs individuelles

|               | STZ<br>(mg/kg) | Glycémie<br>de base<br>(mg/dl) | K     | Δ poids<br>corporel | HbA <sub>1</sub> (%) |
|---------------|----------------|--------------------------------|-------|---------------------|----------------------|
| Normaux       | 25             | 127                            | 5.78  | 316                 | 2.60                 |
|               | 25             | 127                            | 6.30  | 309                 | 2.13                 |
|               | 25             | 147                            | 5.78  | 321                 | 2.45                 |
|               | 25             | 117                            | 5.33  | 380                 | 2.18                 |
|               | 35             | 124                            | 5.78  | 322                 | 2.30                 |
|               | 35             | 136                            | 5.33  | 326                 | 2.43                 |
| Diabète léger | 25             | 113                            | 4.95* | 278*                | 2.59                 |
|               | 25             | 125                            | 4.95* | 302                 | 2.67                 |
|               | 25             | 125                            | 4.33* | 334                 | 2.39                 |
|               | 35             | 148*                           | 3.85* | 324                 | 2.40                 |
|               | 35             | 133                            | 4.62* | 240*                | 2.31                 |
|               | 35             | 167*                           | 4.08* | 390                 | 3.04                 |
|               | 35             | 140                            | 4.33* | 369                 | 2.96                 |
|               | 45             | 171*                           | 2.48* | 314                 | 3.25                 |
|               | 45             | 150*                           | 2.67* | 362                 | 2.60                 |
|               | 45             | 180*                           | 1.78* | 308                 | 3.01                 |
|               | 55             | 258*                           | 1.54* | 339                 | 3.62*                |
| Diabète franc | 35             | 162*                           | 3.65* | 285*                | 2.68                 |
|               | 45             | 316*                           | 1.69* | 284*                | 3.41*                |
|               | 45             | 230*                           | 1.51* | 208*                | 3.36*                |
|               | 45             | 224*                           | 1.73* | 254*                | 2.79                 |
|               | 45             | 292*                           | 0.41* | 259*                | 4.24*                |
|               | 45             | 440*                           | 1.54* | 130*                | 5.23*                |
|               | 55             | 480*                           | 1.73* | 144*                | 6.05*                |
|               | 55             | 454*                           | 1.36* | 182*                | 5.54*                |
|               | 55             | 461*                           | 1.47* | 128*                | 5.21*                |
|               | 55             | 464*                           | 1.51* | 133*                | 5.32*                |
|               | 55             | 415*                           | 1.78* | 97*                 | 5.35*                |
|               | 55             | 440*                           | 1.65* | 115*                | 5.00*                |
|               | 55             | 440*                           | 1.44* | 94*                 | 5.52*                |
|               | 65             | 452*                           | 1.51* | 108*                | 5.02*                |
|               | 65             | 458*                           | 1.36* | 118*                | 5.40*                |
|               | 65             | 456*                           | 1.47* | 84*                 | 5.08*                |
|               | 65             | 441*                           | 1.98* | 163*                | 4.57*                |
|               | 65             | 448*                           | 1.54* | 104*                | 5.48*                |
|               | 100            | 504*                           | 2.17* | 60*                 | 5.38*                |
|               | 100            | 449*                           | 1.69* | 52*                 | 4.15*                |

Les valeurs normales pour chaque paramètre (avec un intervalle de confiance à 95%) sont les suivantes : glycémie de base ≤ 147 ; K ≥ 5.10 ; Δ poids corporel ≥ 292 ; HbA<sub>1</sub> ≤ 3.30. Les valeurs anormales sont indiquées par un astérisque (\*).

bibliographie

1. **Rahbar, S.** : An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. Clin. Chim. Acta, 22 : 296-298, 1968.

2. **Trivelli, L.A., Ranney, H.N. et Lai, H.T.** : Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. New Engl. J. Med., 284 : 353-357, 1971.

3. **Koenig, R.J., Araujo, D.C. et Cerami, A.** : Increased hemoglobin A<sub>1c</sub> in diabetic mice. Diabetes, 25 : 1-5, 1976.

4. **Bookchin, R.M. et Gallop, P.M.** : Structure of hemoglobin A<sub>1c</sub> : nature of the N-terminal B chain blocking group. Biochem. Biophys. Res. Commun., 32 : 86-93, 1968.

5. **Bunn, H.F., Haney, D.N., Gabbay, K.H. et coll.** : Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A<sub>1c</sub>. Biochem. Biophys. Res. Commun., 67 : 103-109, 1975.

6. **Bunn, H.F., Haney, D.N., Kamin, S., et coll.** : The biosynthesis of human hemoglobin A<sub>1c</sub> : slow glycosylation of hemoglobin in vivo. J. Clin. Invest., 57 : 1652-1659, 1976.

7. **Gonen, B., Rubenstein, A.H., Rochman, H. et coll.** : Haemoglobin A<sub>1</sub> : an indicator of the metabolic control of diabetic patients. Lancet, 2 : 734-739, 1977.

8. **Graf, R.J., Halter, J.B. et Porte, D. Jr.** : Glycosylated hemoglobin in normal subjects and subjects with maturity-onset diabetes. Evidence for a saturable system in man. Diabetes, 27 : 834-839, 1978.

► page 676

STÉMÉTIL®

(prochlorpérazine)

**Indications:** nausées et vomissements d'origines diverses: troubles gastro-intestinaux, intolérance médicamenteuse, mal des transports et mal des rayons, états post-opératoires, grossesse, vertige et migraines.

**Posologie: Adultes, voie orale** - 5 à 10 mg, 3 ou 4 fois par jour; pour les cas très bénins, une dose unique de 5 à 10 mg est souvent suffisante. Capsules 'Spansule': une ou deux toutes les 12 heures. Cette dose peut être augmentée au besoin de 10 mg tous les 2 ou 3 jours jusqu'à ce que les symptômes soient maîtrisés. Traitement d'entretien: réduire la posologie à la dose minimale efficace. A cause des faibles doses requises en pédiatrie, les Capsules 'Spansule' ne devront pas être utilisées chez les enfants. **Voie rectale** - 1 ou 2 suppositoires de 25 mg par jour. **Enfants, voies orale ou rectale** - Jusqu'à 10 mg par jour en prises fractionnées, selon le poids.

**Voie parentérale** (ne pas dépasser 40 mg par jour) - **En médecine générale:** 5 à 10 mg I.M., 2 ou 3 fois par jour. **En chirurgie:** 5 à 10 mg I.M., 1 à 2 heures avant l'anesthésie. Répéter une fois au cours de l'intervention, si nécessaire. Après l'opération, même dose de 5 à 10 mg, répétée toutes les 3 ou 4 heures. Pendant et après l'intervention, on peut administrer par voie I.V. à la concentration de 20 mg par litre dans un liquide de perfusion. **En obstétrique:** 10 mg I.M. au début du travail; nouvelles doses de 10 mg au besoin. Post partum: la dose quotidienne habituelle est de 15 à 30 mg P.O. ou I.M.

**Contre-indications:** états comateux ou de profonde dépression du SNC produits par les hypnotiques, les analgésiques, les narcotiques, l'alcool, etc.; hypersensibilité aux phénothiazines; dyscrasie sanguine; dépression de la moelle osseuse, atteinte hépatique.

**Mises en garde et précautions:** préciser l'étiologie des vomissements avant de recourir au médicament car son action anti-émétique pourrait masquer les symptômes de pression intracrânienne ou d'obstruction intestinale. Chez les patients ayant présenté des troubles convulsifs, administrer un anticonvulsif durant le traitement. De la dyskinesie tardive peut survenir chez des patients recevant un traitement à long terme. Si des dépresseurs du SNC sont employés, tenir compte d'un effet additif possible. Administrer avec grande prudence chez les sujets souffrant de glaucome ou d'hypertrophie de la prostate. Le médicament peut altérer la vigilance ou la rapidité des réflexes; prévenir les maladies de ne pas conduire une voiture ou exécuter un travail mécanique de précision au cours des premiers jours de traitement. Se rappeler que tout médicament doit être utilisé avec prudence pendant la grossesse, particulièrement au cours du premier trimestre.

**Effets secondaires:** des réactions extrapyramidales, des modifications de la régulation thermique et des convulsions ont été observées. Prendre en considération les autres effets dus aux dérivés de la phénothiazine: pour liste complète, voir la monographie.

**Surdosage:** aucun antidote spécifique; traitement symptomatique. Si un hypertenseur est nécessaire, employer la noradrénaline (non l'adrénaline qui risque d'aggraver l'hypotension).

**Présentations: comprimés** à 5 et 10 mg; **liquide** à 5 mg par c. à thé (5 ml); **ampoules** de 2 ml à 10 mg (5 mg par ml); **suppositoires** à 5 et 10 mg. **capsules 'Spansule'** à 10 mg.

1. GOODMAN, L., GILMAN, A.: Pharmacological Basis of Therapeutics, 5e ed., 1975. 2. TODAY'S DRUGS: Brit. Med. J., 7, 1970. 3. PETERFY, G., PINTER, J.: Cur. Therap. Res., 14, (9), 1972. 4. WOLF, J.W.: Missouri Med., 59, (16), 1962. 5. BRÖCK-UTNE, J.G.: Brit. J. Anaest., (50), 1978.

**RHÔNE-POULENC PHARMA Inc.**

8580, Esplanade, Montréal

® usager autorisé

# Ah, quel soulagement!

## **Motrin** comprimés à 400mg

- soulagement de la douleur dysménorrhéique
- Motrin inhibe la biosynthèse des prostaglandines
- action analgésique efficace

8011 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 2145.1

**Upjohn**

MEMBRE  
**ACIM**

MEMBRE  
**PAAB  
CCPP**

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

Renseignements thérapeutiques page 616

# Réponse cytotoxique du rat portant l'adénocarcinome 13762 en sphéroïdes multicellulaires\*

Guy Pelletier, Lynn Osmond  
et Gisèle Laflamme

## Résumé

L'adénocarcinome 13762 syngénique au rat Fisher 344 a été mis en culture de sphéroïde multicellulaire (MTS). Injectés dans la cavité péritonéale, ceux-ci après dix jours se fixent aux tissus et tuent l'animal en 27 à 32 jours. Au 20<sup>e</sup> jour après l'implantation des MTS, les leucocytes péritonéaux semblent montrer une certaine activité cytotoxique et les cellules de la rate sont plus cytotoxiques qu'au début. Ces expériences indiquent que la tumeur 13762 peut croître en MTS et que lorsqu'injectée, *in vivo*, elle pousse d'une façon plus rapide que le temps requis pour qu'une réponse antitumeur puisse s'établir.

**L**a culture des "sphéroïdes multicellulaires" (MTS) est connue depuis plusieurs années<sup>1, 2</sup>. Elle a comme avantage de reproduire *in vitro* des conditions que l'on retrouve dans les tumeurs solides *in vivo* : agrégats de cellules tumorales<sup>2</sup>, présence d'une population de cellules tumorales hypoxiques et nécrosées<sup>2,3</sup> et distribution des cellules tumorales dans tous les stades de division cellulaire<sup>2</sup>. Mais l'avantage le plus important des MTS est qu'il ne contient pas de cellules normales : lymphocytes, macrophages, etc... toujours présentes dans les tumeurs en croissance dans un organisme<sup>4,5</sup>. De ce fait, les MTS peuvent être utilisés pour étudier, lorsque implantés dans un animal, l'envahissement des cellules normales de l'hôte. De plus, ces MTS peuvent être récupérés de la cavité péritonéale au début de leur implantation, par lavages de cette cavité<sup>6</sup>.

L'adénocarcinome 13762 est une tumeur mammaire syngénique au rat Fisher 344 et a été utilisée dans des modèles expérimentaux par plusieurs auteurs<sup>7,8</sup>. Cette tumeur n'ayant jamais été établie en MTS, nous avons voulu savoir si elle pouvait croître de cette façon, en étudiant l'évolution lorsqu'injectée *intra-péritonéale* dans le rat Fisher 344 et connaître la réponse de l'hôte à une telle implantation.

## Méthodes

### Rats

Les rats Fisher 344 sont achetés de "Charles River Breeding Laboratories" et gardés dans des conditions adéquates à l'animalerie du Centre Hospitalier de l'Université Laval.

### Tumeur

L'adénocarcinome mammaire 13762 syngénique au rat Fisher 344 fut obtenu de l'Institut "Mason" des U.S.A. La tumeur a été passée en série dans des femelles F.344 sans perte de ses caractéristiques. La tumeur métastase rapidement et la dose létale en injection sous-cutanée est  $5 \times 10^6$  cellules vivantes.

### Sphéroïdes multicellulaires

La méthode de Sutherland<sup>2</sup> a été utilisée. Après son prélèvement, la tumeur 13762 a été mise en culture au moins pendant 3 semaines. Par la suite, les cellules adhérentes ont été décollées et lavées et  $2 \times 10^6$  cellules sont mises en culture dans des plats de pétri (lab-teck 4036) non traité pour la culture et où les cellules n'adhèrent pas. Quand les amas cellulaires atteignent la grosseur de 30 à 40 cellules, on les transfère dans une bouteille spéciale munie d'un agitateur magnétique ("Spinner Flask" Bello Glass Inc.) d'une capacité maximale de 200 ml. Les amas cellulaires sont agités (100 tours/minute) pendant plusieurs semaines, le milieu de culture étant changé aux quatre jours et puis aux 2 jours quand les cellules sont plus abondantes. De plus, à tous les jours, l'air au dessus du milieu de culture est chassé (3 minutes) avec un mélange de 10% de CO<sub>2</sub> et 90% d'air. Après quelques semaines de croissance, une sélection des plus gros amas cellulaires est faite par sédimentation à 1 g. (2, 5 ou 10 minutes) lors des changements de milieu. Si les sphères atteignent le diamètre de 500 microns, on peut faire leur sélection à l'oeil par aspiration de chaque sphère au moyen d'une pipette pasteur.

\* Subventionné par le Conseil de la Recherche Médicale du Canada.  
Centre de recherche d'Immuno-Rhumatologie du CHUL Faculté de Médecine, Université Laval.

### Tirés à part

Guy Pelletier, M.D., Ph.D. Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, G1V 4G2.

### Abréviations :

MTS : Sphéroïdes Multicellulaires  
TGH : Tyrode Gélatine Héparine  
TGD : Tyrode Gélatine Desoxyribonucléase

## Injection intrapéritonéale des sphères

Quand elles ont atteint un diamètre de 800 microns, les sphères sont injectées dans la cavité péritonéale de l'animal au moyen d'une seringue de plastique et d'une aiguille 18, en prenant soin de ne pas perforer l'intestin ou d'autres organes.

## Récupération des sphères

Les sphères sont récupérées en lavant la cavité péritonéale (20 ml) avec une solution de tyrode gélatine et héparine (TGH) 37°C°. Après injection, on agite l'abdomen pour 100 fois et on aspire ensuite le liquide avec une seringue munie d'un tube en plastique polytroué. Quand la cavité est bien asséchée, on relave la cavité avec 5 ml de la même solution. Les deux liquides de lavage sont mis ensemble.

## Séparation des cellules et des sphères

Après le prélèvement, le liquide péritonéal (TGH) est mis dans un tube falcon de 50 ml gardé à 0°C et laissé sédimenter à 1 g pendant 5 minutes. Ceci permet de récupérer les sphères. Ensuite, si l'on veut obtenir les cellules péritonéales, le surnageant est déposé dans des tubes falcon siliconés de 50 ml. Les surnageants sont centrifugés à 100 g, 10 minutes à 4°C et les cellules sont lavées 2 fois avec du tyrode, gélatine et désoxyribonucléase (TGD). La viabilité des cellules est évaluée au bleu de trypan.

## Séparation des cellules

Pour séparer les leucocytes des mastocytes, on a utilisé la méthode de Yurt°. 1 ml de cellules péritonéales (20 x 10<sup>6</sup> cellules environ) sont déposées sur 2 ml de solution de métrisamide à 22.5% (P/V), densité de 1.125, dans un tube falcon de 5 ml. Les tubes sont centrifugés à 400 g pour 17 minutes (22°C).

Après centrifugation, l'anneau de cellules à l'interface est récupéré: leucocytes sans mastocytes; et le culot est aspiré: mastocytes et quelques globules rouges.

## Milieu de culture

Le milieu de culture est fait de RPMI contenant 20% de sérum de veau fœtal, de 100 mg/ml de gentamycine (Garamycine Schering) et de 3 mg/ml d'amphotéricin B (Fungizone Squibb).

## Décollement des cellules

Le décollement des cellules est fait avec une solution de Hank's sans calcium ni magnésium contenant 0.05% de trypsine et 0.02% d'EDTA (Disodium Ethylène diamine tétra acétate, Fisher Scient.) 10 ml de la solution à 37°C (bouteille 75cm<sup>2</sup> de surface) sont ajoutés avec

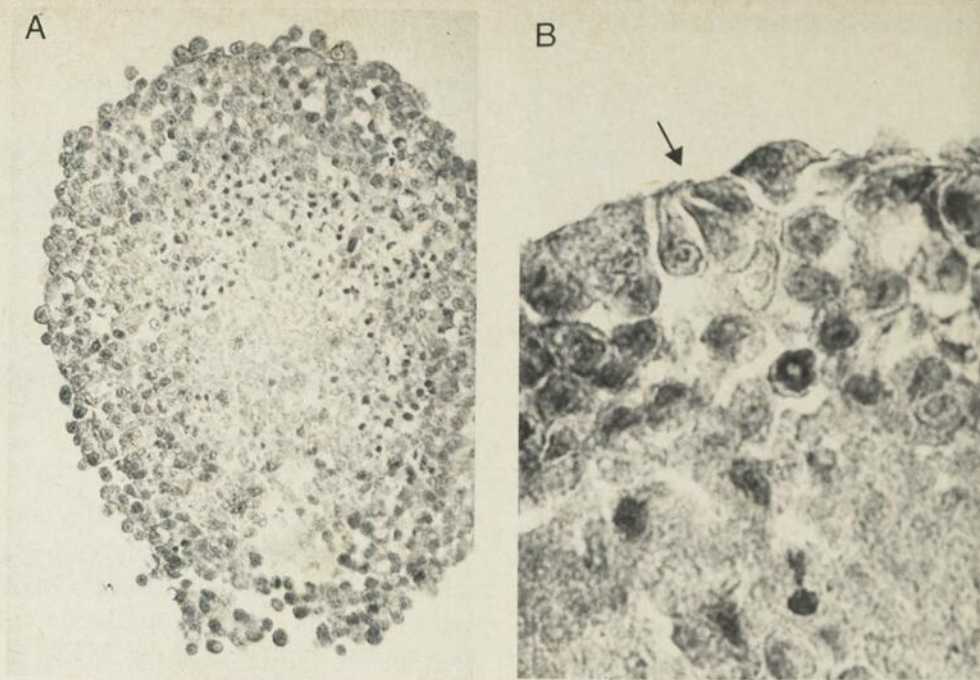


Figure 1.

A) Sphères multicellulaires de l'adénocarcinome 13762 grossies 250X  
B) Sphères grossies 1000X. Flèche, début de formation d'Acini.

les cellules tumorales et le tout est gardé à 37°C. On les agite à toutes les 5 minutes. Après 10 minutes on regarde si les cellules sont toutes détachées. Tout de suite après décollement, on ajoute 4 ml de sérum de veau froid (4°C). Les cellules sont ensuite lavées 2 fois avec du Hank's 10 ml (40 g, 10 min.).

## Test de cytotoxicité

Les tests de cytotoxicité ont été faits en utilisant un rapport cellules cibles/cellules effectrices, 1/20 pour les leucocytes et 1/1 pour les mastocytes. 4 x 10<sup>5</sup> ou 2 x 10<sup>4</sup> cellules effectrices dans 0.2 ml de milieu complet et 2 x 10<sup>4</sup> cellules tumorales marquées au chrome<sup>51</sup> ont été placées dans un tube falcon (2063) et placées pour 8 heures dans un incubateur contenant une atmosphère de 5% de CO<sub>2</sub> et 95% d'air.

La cytotoxicité est déterminée par le pourcentage de relargage de chrome<sup>51</sup> dans le milieu après incubation. Après incubation, les cellules sont centrifugées à 600 g et 200 Ml des surnageants sont placés dans des tubes et comptés dans un Rackgamma LKB.

Calcul du relargage du chrome et indice de cytotoxicité:

Relargage des cellules expérimentées - Relargage spontané

----- X 100%  
Relargage total - Relargage spontané

## Résultats

Plusieurs tentatives de croissance des cellules tumorales ont été faites avant d'en arriver aux résultats. Après avoir expérimenté différentes concentrations de cellules, on s'est aperçu que la quantité de

cellules de la tumeur 13762 nécessaire pour faire des amas de 20 à 30 cellules dans les lab-teck est de 2 x 10<sup>6</sup>.

Le temps entre le début de la culture en bouteille et l'obtention de sphères de 0.5 mm de diamètre est de 50 jours environ.

La figure I montre deux sphéroïdes multicellulaires de l'adénocarcinome 13762. La figure IA montre une sphère de 500 microns de diamètre coupée transversalement, fixée au Bouin et colorée à l'hématoxyline (250 fois). On distingue la zone centrale qui est plus claire et correspond aux cellules devenues anoxiques et nécrotiques du fait de l'éloignement de la surface des cellules loin de la source nutritionnelle. En périphérie, on observe des cellules en division, bien oxygénées et plus denses. La figure IB montre la coupe d'un sphéroïde traitée de la même façon et grossie 1000 fois (immersion). On distingue bien les noyaux des cellules et surtout un début d'organisation en acini de cellules sécrétrices (adénocarcinome).

## Évolution des sphères injectées dans l'abdomen

20, 50 et 100 sphères de 600 à 800 microns de diamètre ont été introduites dans la cavité abdominale. Les animaux ont ensuite été sacrifiés 5, 10, 20 et 30 jours après l'injection. Les animaux sont décédés du 27ème au 32ème jour. Durant la période de croissance des tumeurs MTS, les animaux ont fait de l'ascite (jusqu'à 14 ml) débutant vers le 15ème jour après l'implantation. Les sphères ont pu être récupérées jusqu'au 10ème jour environ, par après les sphères s'attachaient à la paroi ou aux intestins comme une tumeur solide et celles-ci envahissaient toute la cavité péritonéale. Au

20ème jour de l'évolution des tumeurs, on observait des métastases dans le foie.

### Évolution du poids du foie, rate et thymus

Le poids du foie après l'implantation des sphères n'a pas changé. Cependant, celui de la rate et du thymus a évolué par rapport à celui des rats témoins normaux (figure 2). En effet, au 20ème jour après l'implantation, le poids de la rate des animaux portant une tumeur est plus élevé de façon significative que celui des témoins. De même, le poids du thymus au 20ème jour de l'implantation est plus bas de façon significative que celui des témoins.

### Leucocytes péritonéaux

Les leucocytes péritonéaux après passage sur métrisamide se divisent en leucocytes et mastocytes. Une évaluation de la quantité des cellules prélevées le 10ème ou le 20ème jour après l'implantation montre pour les leucocytes une augmentation en nombre par rapport aux rats témoins. Les mastocytes par contre diminuent en nombre (figure 3).

### Étude de la cytotoxicité des cellules péritonéales et de la rate chez des animaux porteurs de sphéroïdes multicellulaires

Nous avons étudié la cytotoxicité des cellules péritonéales et de la rate pour les cellules tumorales 13762 chez des animaux ayant reçu 20 sphères, au 5ème, 10ème et 20ème jour après l'implantation.

Le tableau I montre les résultats obtenus. Les mastocytes et les leucocytes péritonéaux des animaux portant les MTS et ceux des animaux témoins n'ont pas de cytotoxicité, excepté une légère augmentation des leucocytes péritonéaux du 20ème jour. Par contre, la toxicité des leucocytes de la rate est presque toujours élevée et les animaux au 20ème jour montrent un index cytotoxique significativement plus élevé que ceux des témoins.

### Conclusion

Ces expériences montrent que l'on peut réussir à fabriquer des sphéroïdes multicellulaires à partir de l'adénocarcinome 13762 du rat Fisher 344. Ceci se produit qu'à la condition d'avoir des cellules, au départ, très adhérentes à 100% vivantes, et que leur quantité soit suffisante :  $2 \times 10^6$  cellules. Par la suite, il est important comme dans toute culture, d'éviter des infections en prenant des précautions rigoureuses d'aseptie.

Comme on a pu le voir, ces sphéroïdes une fois obtenus grossissent jusqu'à des diamètres maximums de l'ordre de 1 millimètre. Leur implantation dans la cavité péritonéale est assez facile mais leur récupération après quelques jours dans la cavité, est moins facile (50 à 60%

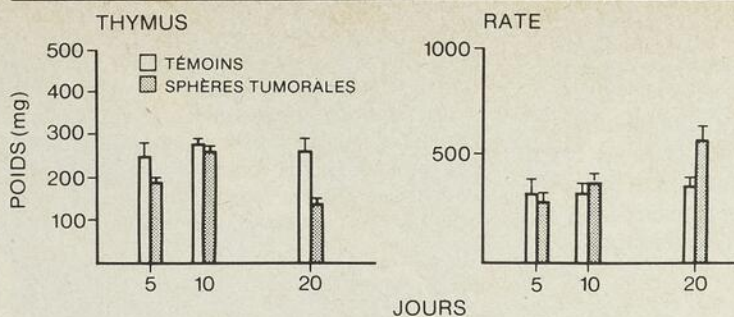


Figure 2. Poids du thymus et de la rate chez les rats témoins et les rats porteurs de MTS au 10ème et 20ème jour après l'implantation.

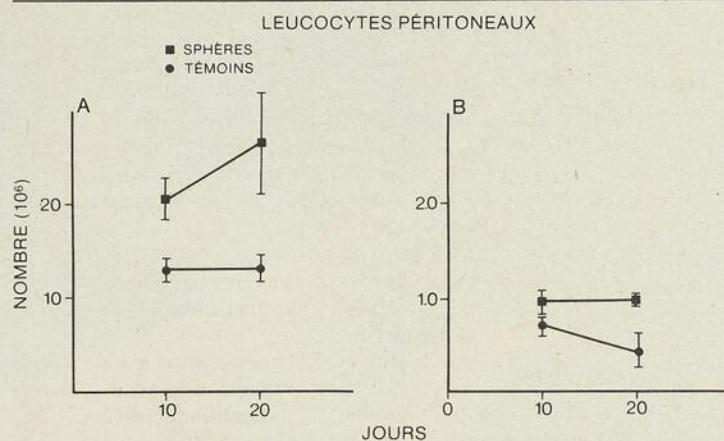


Figure 3. Nombre en millions, de leucocytes (A) ou de mastocytes péritonéaux (B) récupérés de la cavité abdominale de rats témoins ou porteurs de MTS.

Tableau I

Pourcentage de cytotoxicité des leucocytes du péritoine et de la rate d'animaux porteurs de 20 sphéroïdes multicellulaires implantées dans la cavité péritonéales.

| Nombre de jours    | 5         | 10      | 20      | Témoins |
|--------------------|-----------|---------|---------|---------|
| Mastocytes         | N.F.*     | 0       | 1.6±4.5 | 0.9±0.6 |
| Leucocytes (Péri.) | 1.6±0.7** | 0       | 4.3±4.0 | 1.6±0.9 |
| Leucocytes rate    | 8.0±0.7   | 2.9±0.4 | 16±4.0  | 6.6±2.0 |

\*N.F. : Non fait

\*\*Écart type

après 5 jours et 38% après 10 jours). Les sphères de la 13762 adhèrent donc rapidement aux viscères et particulièrement au site d'injection.

L'évolution des cellules tumorales des sphéroïdes se comporte comme celle des cellules tumorales injectées par voie sous cutanée. La seule différence étant que  $2 \times 10^6$  cellules tumorales en sphère sont léthales pour l'animal au lieu de  $5 \times 10^6$  cellules lorsque les cellules tumorales sont injectées sous cutané. De plus, elles tuent l'animal en 30 à 32 jours au lieu de 40 à 50 jours pour les animaux ayant reçu la tumeur par voie sous cutanée. Cette augmentation de la léthalité des cellules tumorales en sphères est due au fait qu'elles ont été prises en croissance exponentielle dans un milieu sans cesse agité donc renouvelé. De plus, le site d'injection de la cavité péritonéale est beaucoup plus proche des organes vitaux que l'injection sous cutanée.

Quand à la réaction de l'animal vis-à-vis de la tumeur progressant dans la cavité péritonéale, on voit une augmentation de la grosseur de la rate lorsque la tumeur est implantée depuis 20 jours et ceci s'accompagne d'une diminution du thymus. Nous avons observé l'augmentation du volume de la rate du rat dans les adénocarcinomes rendus à un stage avancé. Il semble que la rate réagit aux cellules tumorales envahissantes, car rarement il y avait des métastases dans cet organe. D'autres auteurs<sup>10</sup> ont rapporté que la rate dans les cancers avancés chez l'homme, malgré de nombreuses métastases, a rarement des métastases. La diminution du thymus est un effet non spécifique. En effet, plusieurs auteurs ont décrit une telle diminution dans les états où l'organisme est en stress marqué<sup>11,12</sup>. L'étude préliminaire de la cytotoxicité des cellules péritonéales et de la rate montre que seules celles de la rate ont un

pouvoir de destruction des cellules tumorales. Cependant, au 20<sup>ème</sup> jour, il semble qu'une certaine activité cytotoxique soit acquise par les cellules péritonéales.

La quantité des cellules autres que les mastocytes augmentent dans la cavité péritonéale comme l'ont montré les résultats. Cette augmentation peut être favorisée par la présence des cellules tumorales dans l'anneau de séparation. Car il n'y a pas moyen d'identifier, sans les colorer et les fixer, les cellules normales des cellules tumorales. Cependant, des expériences antérieures ont montré que la plupart des cellules tumorales sont beaucoup plus denses que les leucocytes et qu'elles vont passer à travers le gradient de Ficoll.<sup>13</sup>

Les mastocytes se retrouvent avec les cellules tumorales au fond du tube après passage sur métrisamide. Pour identifier les mastocytes, on le fait avec le rouge neutre<sup>14</sup> selon une méthode que nous avons déjà décrite. Il y a une chose étonnante qui se produit avec les mastocytes : au fur et à mesure de la croissance tumorale, une diminution de la quantité des mastocytes est observée et ceux-ci au 20<sup>ème</sup> jour sont déformés et très fragiles.

Il semble donc à la suite de ces expériences que les leucocytes présents autour de la tumeur ne réagissent que tardivement (deviennent cytotoxiques au 20<sup>ème</sup> jour). Ceci se produit en même temps qu'une augmentation de la cytotoxicité des cellules de la rate. Cela n'empêche pas la tumeur d'évoluer cependant et la tumeur croît plus vite que la défense du rat s'organise. Le fait que les mastocytes péritonéaux soient fragiles et diminués, indique que la tumeur progresse et que la défense de l'hôte est abolie. En effet, nous avons observé chez des rats qui rejetaient des tumeurs, une augmentation des mastocytes lorsqu'elles étaient rejetées<sup>15</sup>.

Ces expériences constituent le premier jalon d'une étude de la réaction locale de l'hôte à la tumeur syngénique et établissent les données de base. Dans une étape ultérieure, nous voulons étudier la réaction locale de l'hôte lors du rejet d'une tumeur syngénique.

## summary

We have studied the capacity of the adenocarcinoma 13762 of the Fisher 344 rats to form multicell spheroids (MTS). The evolution of these MTS in the peritoneal cavity has been evaluated as well as the reaction of the host to this tumor. Results showed that the adenocarcinoma 13762 grows well in medium containing RPMI and FCS 20% and is able to form multicell spheroids. In the peritoneal cavity, these MTS behave like solid tumors, produce metastases, and kill the animal in 27 to 32 days. These spheroids can be recovered in the first 10 days after these injection and studied for the presence of the host cells. Study of the thymus and spleen weights, show an augmentation of the spleen and a diminution of the thymus when the tumor is at the 20th day. The weight of the liver does not change. The peritoneal leukocytes and mast cells cytotoxicity is

non existant except on day 20 at which time peritoneal leukocytes show a slight increase. Spleen leukocytes are cytotoxic. At the 20 day the cytotoxicity of these spleen leukocytes is increased in tumor bearing animals compared with the control animals. These experiments indicate that tumor growth is very rapid and occurs in a shorter time than is required by the animal to mount a sufficient anti-tumor response.

## bibliographie

### 1. Sutherland, R.M., McCredie, J.A., Inch, W.R. :

Growth of multicell spheroids in tissue culture as a model of nodular carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 46 : 113, 1971.

### 2. Sutherland, R.M., Durand, R.E. :

Radiation response of multicell spheroid an in vitro tumor model: *Curr. Top. Radiat. Res.*, 11 : 87, 1976.

### 3. Yuhos, J.M. et Li, A.P. :

Determinants of growth rat of multicellular tumor spheroids (MTS) derived from seven murine tumors. *Cancer Res.*, 38 : 1528, 1978.

### 4. Evans, R. :

Macrophages in syngeneic animal tumors. *Transplantation*, 14:468, 1972.

### 5. Evans, R. :

Host cells in transplanted murine tumors and their possible relevance to tumor growth. *J. Reticuloendothel. Soc.*, 26 : 427-437, 1979.

### 6. Culo, F., Yuhos, J.M. et Ladman, A.J. :

Multicellular tumor spheroids : A model for combined in vivo in vitro assay of tumor immunity. *Bri. J. Cancer*, 41 : 100, 1980.

### 7. Likhite, V. :

Rejection of tumors and metastases in Fisher 344 rats following intratumor administration of killed corynebacterium parvum. *Int. J. Cancer*, 14 : 684-90, 1974.

### 8. Huber, S., Walker, S.N. et Lucas, Z.J. :

Microcytotoxicity assay for cell-mediated immunity enumerating residual target number by <sup>86</sup>Rb. *J. Immunol. Methods*, 24:287-303, 1978.

### 9. Yurt, R.W., Leid, R.W. Jr., Sprag, F.J. Austen, F. :

Immunologic release of heparin from purified rat peritoneal mast cells. *J. Immunol.*, 118 : No 4, 1201-1207, 1977.

### 10. Warrens, S. et Davis, A.H. :

Studies on tumor metastasis. *Amer. J. Cancer*, 21 : 517-533, 1934.

### 11. Jolly, J. :

Modifications des ganglions lymphatiques à la suite de jeûne. *Cr. Séanc. Soc. Biol.*, 76 : 146-149, 1914.

### 12. Selye, H. :

*Stress. Acta*, Montréal, 1950.

### 13. Pelouze G. et Pelletier G. :

Lack of in site cytotoxicity in human lung cancer. En préparation.

### 14. Dupuis, R., Pelouze, G., Watt, N. et Pelletier, G. :

Étude de la transformation en cellules granulées de leucocytes ou sang périphérique humain en culture. *Union Méd. Canada*, 109:547-551, 1980.

### 15. Pelletier, G., Laflamme, G., Osmond, L. et Likhite, V.V. :

Study of the relationship between tumor and mast cells. Envoyé pour publication.

# Dalmane® Roche®

## Résumé posologique

### Indications

Traitement des insomnies caractérisées par un endormissement difficile, de fréquents réveils nocturnes et des réveils précoces. 'Dalmane' est indiqué en traitement intermittent de courte durée aux personnes qui ont des habitudes de sommeil irrégulières ou qui souffrent d'insomnie récurrente; toutefois, l'efficacité et l'innocuité d'un traitement prolongé n'ont pas encore été établies.

### Contre-indications

'Dalmane' est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue au médicament et chez les enfants de moins de 15 ans.

### Mise en garde

L'innocuité du 'Dalmane' chez les femmes enceintes ou en âge de concevoir n'a pas encore été établie; on devra alors mesurer les effets bénéfiques de ce médicament aux risques possibles pour la mère et l'enfant.

### Précautions

Sujets âgés ou affaiblis: Limiter la dose d'attaque à 15 mg afin de prévenir l'éventualité d'hypersédation, d'étourdissements et d'ataxie.

Troubles émotifs: Administrer prudemment aux malades fortement déprimés ou en phase de dépression latente évidente et ne pas négliger la possibilité de tendances suicidaires chez certains sujets; des mesures de protection s'imposent alors.

Potentialisation de l'action médicamenteuse: Prévenir les malades de s'abstenir de consommer des boissons alcooliques ou de prendre d'autres agents déprimeurs du SNC lors d'un traitement au 'Dalmane'.

Dépendance physique et psychologique: Administrer avec prudence aux malades portés à accroître la posologie d'eux-mêmes.

Prévenir les malades de redoubler de vigilance dans toute situation exigeant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides immédiatement après la prise du médicament. Si 'Dalmane' est administré pendant une période prolongée, il convient d'évaluer périodiquement la formule sanguine et les fonctions rénale et hépatique. Les mesures de précaution habituelles s'imposent chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique.

### Effets secondaires

Les effets secondaires les plus fréquents, en particulier chez les sujets âgés ou affaiblis, sont des étourdissements, de la somnolence, des sensations ébrieuses et de l'ataxie (voir Précautions).

On a signalé des cas isolés de dyscrasie sanguine, de troubles visuels, gastro-intestinaux, respiratoires et cardio-vasculaires, et de réactions paradoxales. La liste complète des effets secondaires observés est présentée dans la monographie du produit.

### Posologie

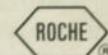
Afin d'obtenir les effets bénéfiques optimaux, il importe d'adapter la posologie aux besoins individuels. La dose habituelle pour adultes est de 30 mg au coucher. Chez les sujets âgés ou affaiblis, on recommande un traitement initial de 15 mg jusqu'à ce que la réaction individuelle soit connue.

### Présentation

Capsules à 15 mg de chlorhydrate de flurazépam, orange etivoire, gravées ROCHE C et DALMANE 15 (à l'encre noire) alternativement sur le corps et l'embout.

Capsules à 30 mg de chlorhydrate de flurazépam, rouge etivoire, gravées ROCHE C et DALMANE 30 (à l'encre noire) alternativement sur le corps et l'embout. Flacons de 100 et 500.

Monographie disponible sur demande.



Hoffmann-La Roche Limitée  
Vaudreuil, Québec J7V 6B3

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

Marque déposée  
Can. 1057

FAAB  
CCFP



importance les libérations d'ACTH et de  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH spontanée et induite par des substances naturelles (CRF) ou synthétiques (dérivés de l'AMP cyclique). Ceci suggère que le stéroïde exerce son effet à une étape ultérieure à celle de la formation de l'AMP cyclique. Un tel site d'action du glucocorticoïde est similaire à celui de l'effet stimulateur de l'oestradiol sur les libérations des hormones lutéinisante et folliculinisante induites par les dérivés de l'AMP cyclique et par la LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone)  $\beta$ -MSH<sup>10-14</sup>.

Une action inhibitrice des glucocorticoïdes sur la sécrétion de l'ACTH a déjà été observée<sup>57-59</sup>; nous avons plus démontré que le DEX inhibe avec la même importance les libérations d'ACTH et de  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH spontanée et induite par des substances naturelles (CRF) ou synthétiques (dérivés de l'AMP cyclique). Ceci suggère que le stéroïde exerce son effet à une étape ultérieure à celle de la formation de l'AMP cyclique. Un tel site d'action du glucocorticoïde est similaire à celui de l'effet stimulateur de l'oestradiol sur les libérations des hormones lutéinisante et folliculinisante induites par les dérivés de l'AMP cyclique et par la LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone)<sup>60</sup>.

### 3. Évidence d'un mécanisme $\alpha$ -adrénergique

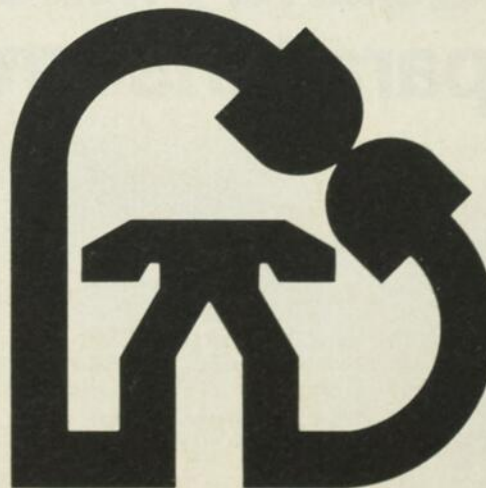
L'ordre d'activité des agonistes adrénergiques sur la stimulation de la libération de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH et la spécificité de l'interaction des antagonistes avec ce processus suggèrent fortement que les cellules corticotrophes du lobe antérieur sont directement stimulées par un mécanisme  $\alpha$ -adrénergique en plus de l'action du CRF. En effet, ces résultats répondent à la définition du récepteur  $\alpha$ -adrénergique suggérée par Ahlquist<sup>61</sup>. De plus, ce que décrit pour d'autres tissus où le récepteur  $\alpha$  a été caractérisé en corrélation avec une réponse physiologique<sup>62,63</sup>, 1) la stéréospécificité est telle que les isomères L-(-) de l'épinéphrine et de la norépinéphrine sont considérablement plus actifs que les isomères D-(+) pour stimuler la libération des peptides et 2) l'ordre d'activité des agonistes (épinéphrine > norépinéphrine > phényléphrine > isoprotérénol) est respecté.

La catécholamine, probablement la norépinéphrine, qui agirait par ce mécanisme sur la cellule corticotrope pourrait provenir de l'éminence médiane de l'hypothalamus qui est en étroite relation avec le système porte hypothalamo-hypophysaire transportant le sang jusqu'à la pars distalis<sup>64</sup>. Des expériences antérieures portant sur la distribution de la norépinéphrine à l'hypothalamus ont bien démontré que cette catécholamine est hautement concentrée dans plusieurs parties de cette région cérébrale :

spécialement l'éminence médiane où elle est présente à une concentration de 30 ng/mg de protéine<sup>65</sup>. De plus, la distribution de la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, l'enzyme transformant la dopamine en norépinéphrine, est plus élevée au niveau de l'éminence médiane que dans toute autre structure hypothalamique<sup>66</sup>. Par ailleurs, la présence chez le rat, d'un système réticulo-infundibulaire noradrénergique se terminant au niveau de l'éminence médiane et de la tige infundibulaire a été rapportée par Björklund et al.<sup>67</sup>.

Le CRF fut le premier facteur hypothalamique à être reconnu<sup>68,69</sup> mais sa structure demeure toujours une énigme. Ces résultats sur l'effet  $\alpha$ -adrénergique n'invalident pas l'action du CRF; en effet aucune catécholamine n'a pu être retrouvée dans les fractions CRF. Scapagnini et al.<sup>70</sup> et Van Loon<sup>71</sup> ont suggéré que la libération *in vivo* de l'ACTH pourrait être contrôlée par un mécanisme inhibiteur noradrénergique. Ces auteurs supportent l'hypothèse qu'une inhibition centrale neuronale pourrait altérer la libération du CRF. Par contre, les présents résultats obtenus *in vitro* déterminent avec précision le site hypophysaire et les concentrations efficaces de l'action des agonistes  $\alpha$ -adrénergiques, mécanisme qui peut s'ajouter à celui du CRF. Notons d'ailleurs que les valeurs des DE<sub>50</sub> et DI<sub>50</sub> d'autres catécholamines responsables d'une mécanisme physiologique de stimulation ou d'inhibition<sup>72-77</sup>; ne mentionnons que la valeur du DI<sub>50</sub> de la dopamine sur l'inhibition de la libération de la prolactine dans les cellules adénohypophysaires en culture : 35 nM<sup>77</sup>.

De plus, ces résultats sur la stimulation de la libération parallèle de l'ACTH et de la  $\beta$ -endorphine +  $\beta$ -LPH par ces agonistes concordent avec ceux déjà présentés sur la libération parallèle du matériel immunoréactif dans les différents systèmes RIAs. L'importance relative de ce mécanisme  $\alpha$ -adrénergique face à celui du CRF de même que leurs relations respectives avec le système adényl-cyclase-cAMP demeurent à être établies.



## summary

Specific radioimmunoassays (RIAs) for ACTH,  $\beta$ -endorphin,  $\alpha$ -MSH and  $\beta$ -MSH were used 1) to identify the immunoreactive components released during the incubation of rat anterior pituitary cells in primary culture and 2) to study the substances involved in the control of this release. The ACTH-RIA measured approximately equal amounts of 13 and 4.5K ACTH while equal proportions of components migrating at the position of  $\beta$ -LPH and  $\beta$ -endorphin were measured in the  $\beta$ -endorphin RIA system. Immunoreactive components migrating at the position of  $\gamma$ -LPH and  $\beta$ -MSH were measured in the  $\beta$ -MSH and  $\alpha$ -MSH RIA systems, respectively.

Three purified corticotropin-releasing fractions (CRF) prepared from porcine hypothalamus and increasing concentrations of N<sup>6</sup>,O<sup>2</sup>-dibutyryl cyclic AMP led to parallel release of ACTH,  $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -MSH and  $\beta$ -MSH immunoreactivities while preincubation with dexamethasone led to a 30-60% inhibition of the release of all peptides. Increasing concentrations of L-norepinephrine (L-NE) led to a parallel 3- to 4-fold stimulation of ACTH and  $\beta$ -endorphin release. The stereo-selectivity of this effect is indicated by a 15-fold higher activity of L-NE than the corresponding D stereoisomer. The involvement of a typical  $\alpha$ -adrenergic mechanism in the control of release of the peptides is indicated by the following order of potency of catecholaminergic agents, as measured by their 50% effective dose on the stimulation of ACTH release: L-epinephrine (L-E) > L-NE > phenylephrine, an  $\alpha$ -agonist, >> isoproterenol, a  $\beta$ -agonist, = dopamine. The stimulatory effect of L-E or phenylephrine is completely reversed by low concentrations of the  $\alpha$ -adrenergic antagonist phentolamine while the  $\beta$ -adrenergic antagonist propranolol has no effect up to 10  $\mu$ M.

The present data show that the release of ACTH,  $\beta$ -LPH,  $\beta$ -endorphin,  $\gamma$ -LPH and  $\alpha$ -MSH-like immunoreactivities occurs in parallel in anterior pituitary cells in culture both under basal and acute stimulatory or inhibitory conditions of release. Moreover, these results suggest the possibility of the direct involvement of a catecholamine in the physiological control of ACTH and  $\beta$ -endorphin +  $\beta$ -LPH secretion in the rat anterior pituitary gland.

## bibliographie

Sur demande auprès de l'auteur.

Avant qu'une difficulté personnelle ne devienne un problème professionnel :

## Réseau-Med

Confidentiel, anonyme et personnel.

1 (514) 866-2057

# Tribune éditoriale

André Arsenault

## La vie académique

**S**i l'Académie désignait à l'origine le jardin où Platon donnait son enseignement, on peut dire à tout le moins que ce que l'on convient aujourd'hui de qualifier de vie académique a fort peu à voir avec la maïeutique. Malgré tout, il m'apparaît opportun de raconter à nos lecteurs l'histoire de ce numéro spécial qui témoigne d'un cheminement qualitatif du CHUL au plan de la vie académique et peut-être d'une amorce de retour aux sources.

Il y a maintenant plus d'un an depuis la parution du dernier spécial CHUL en avril 80. Notre politique éditoriale était alors en pleine mouvance : il s'agissait d'imposer progressivement au rédacteur délégué et aux auteurs d'entrer dans notre grille éditoriale. Cela ne s'est pas fait sans heurts, ni compromis et le numéro que nous vous présentons aujourd'hui est le fruit de ce dialogue.

Le pourquoi d'une grille éditoriale ; le pourquoi des contraintes qu'elle impose ne se justifie pas d'emblée aux yeux d'auteurs qui sont pour la plupart rompus à la discipline de la publication d'articles dans des revues beaucoup plus spécialisées et beaucoup plus sévères que L'Union Médicale du Canada. Il peut même leur apparaître prétentieux de notre part d'imposer des exigences additionnelles.

Ces exigences, cette grille, ne trouvent leur justification qu'en regard de nos lecteurs qui représentent un public très diversifié, très hétérogène quant au degré de spécialisation et au profil d'intérêt. Quelles sont les attentes de ce public, quelle est la vocation de L'Union Médicale du Canada : nous en voyons le reflet opérationnel dans cette politique éditoriale que nous reproduisons chaque mois en face du sommaire anglais. Quel a été l'impact de cette politique ? Depuis trois ans nous avons reconquis une cote de lecture qui fait maintenant l'envie de tous nos compétiteurs : une enquête récente révèle que trois fois plus de médecins lisent cinq articles et plus dans L'Union Médicale du Canada que dans tout autre périodique mensuel.

Ce résultat signifie qu'un dialogue s'est ouvert entre nos auteurs et la profession médicale francophone et francophile locale et internationale, si l'on compte les quelque 25 pays où nous circulons. Cela signifie qu'il s'est créé un jardin virtuel, une académie, où le discours scientifique dans sa dimension maïeutique a cours.

Et qu'en est-il du CHUL ? Il m'a été permis, lors de la journée scientifique du 22 mai dernier qui s'est déroulée à Québec, avec la participation financière de l'AMLFC, de sentir qu'un cheminement parallèle s'était opéré "intra muros" au CHUL, et qu'une préoccupation dynamique s'y manifestait envers l'ouverture d'un dialogue inter-spécialités. Qu'il semblait aussi s'y être créé ce jardin académique où l'échange n'est plus essentiellement basé sur la prouesse du présentateur, mais sur le besoin de connaître et de savoir de l'assistance.

Que ce mouvement dialectique ait pris naissance ici ou là, cela n'a pas d'importance. Mais qu'ici et là se créent ces jardins académiques où l'accueil réservé à celui qui ne sait pas encore est plus important que la tribune fournie à celui qui en sait déjà plus, voilà le signe des temps. Et que l'Association des médecins de langue française du Canada et L'Union Médicale du Canada en soient partenaires, voilà qui mérite l'appui de la profession toute entière.

9. Fraser, D.M., Smith, A.F., Gray, R.S. et coll. :

Glycosylated haemoglobin concentrations in newly diagnosed diabetics before and during treatment. *Brit. Med. J.*, 1 : 979-981, 1979.

10. Vague, Ph., Vovan, L., Vialettes, B., et coll. :

Concentration sanguine en hémoglobine glycosylée (A<sub>1c</sub>). Indice du contrôle du diabète dans le mois précédent. *Nouv. Presse Méd.*, 8 : 491-494, 1979.

11. Ditzel, J. et Kjaergaard, J.-J. :

Haemoglobin A<sub>1c</sub> concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetics. *Brit. Med. J.*, 1 : 741-742, 1978.

12. Dix, D., Cohen, P., Kingsley, S. et coll. :

Glycohemoglobin and glucose tolerance tests compared as indicators of borderline diabetes. *Clin. Chem.*, 25 : 877-879, 1979.

13. Santiago, J.V., Davis, J.E. et Fisher, F. :

Hemoglobin A<sub>1c</sub> levels in a diabetes detection program. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47 : 578-580, 1978.

14. Junod, A., Lambert, A.E., Stauffacher, W., et coll. :

Diabetogenic action of streptozotocin : relationship of dose of metabolic response. *J. Clin. Invest.*, 48 : 2129-2139, 1969.

15. Popovic, V. et Popovic, P. :

Permanent cannulation of aorta and vena cava in rats and ground squirrels. *J. Appl. Physiol.*, 15 : 727-728, 1960.

16. Depocas, F. et Masironi, R. :

Body glucose as fuel for thermogenesis in the white rat exposed to cold. *Amer. J. Physiol.*, 199 : 1051-1055, 1960.

17. Conard, V., Franckson, J.R.M., Bastenie, P.A., et coll. :

L'étude critique du triangle d'hyperglycémie intraveineuse chez l'homme normal et détermination d'un "coefficient d'assimilation glucocidique". *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 93 : 277-292, 1953.

18. Allen, D.W., Schroeder, W.A. et Balog, J. :

Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin : a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucine content. *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 : 1628-1634, 1958.

19. Service, F.J., Molnar, G.D., Roseneau, J.W., et coll. :

Mea amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes*, 19 : 644-655, 1970.

20. Molnar, G.D., Taylor, W.F., Langworthy, A.L. :

Plasma immunoreactive insulin patterns in insulin-treated diabetics : studies during continuous blood glucose monitoring. *Mayo Clin. Proc.*, 47 : 709-719, 1972.

21. Tochner, Z., Benbassat, J. et Hershko, C. :

Observations on the in vivo aging of red cells in the rat. *Scand. J. Haematol.*, 14 : 377-384, 1975.

22. Tamborlane, W.V., Sherwin, R.S., Genel, M., et coll. :

Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *New Engl. J. Med.*, 300 : 573-578, 1979.

## Directeur des services professionnels Centre Hospitalier Fleury

### Fonction :

Planifier, coordonner et contrôler les activités professionnelles et scientifiques du centre hospitalier dans le but d'assurer la qualité des actes médicaux et dentaires.

### Qualifications :

Être un médecin autorisé à exercer sa profession, l'avoir exercée au moins trois ans et avoir une expérience de gestion d'au moins deux années.

### Traitement :

Selon la politique de rémunération des cadres du M.A.S. - Classe 17.

Faire parvenir le curriculum vitae avant le 1er août 1981 à :

Jury de sélection  
a/s Directeur général  
Centre Hospitalier Fleury  
2180 est, rue Fleury  
Montréal H2B 1K3

# Bactrim™ Roche

## Résumé posologique

### Indications

Traitement des infections suivantes, quand elles sont causées par des germes sensibles :

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

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

### Contre-indications

En présence de lésions hépatiques graves ou d'insuffisance rénale lorsqu'il est impossible de déterminer régulièrement les concentrations sériques ; en présence de dyscrasies sanguines ou d'hypersensibilité connue à la triméthoprimine ou aux sulfamides.

Chez la femme enceinte ainsi que chez les nouveau-nés ou les prématurés pendant les premières semaines de vie.

### Précautions

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

### Réactions indésirables

Les plus courantes sont : nausées, vomissements, intolérance gastrique et rash.

On rencontre, moins souvent : diarrhée, constipation, flatulence, anorexie, pyrosis, gastrite, gastro-entérite, urticaire, céphalées et altérations hépatiques (élévations anormales de la phosphatase alcaline et de la transaminase sérique). À l'occasion, on fait état de : glossite, oligurie, hématurie, tremblements, vertige, alopecie et élévation de l'azote uréique sanguin, de l'azote non protéique sanguin et de la créatinine sérique.

Altérations hématologiques : neutropénie et thrombocytopenie surtout, et, plus rarement, leucopénie, anémie aplasique ou hémolytique, purpura, agranulocytose et hypoplasie médullaire. Elles se manifestent surtout chez les personnes âgées et sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.

### Posologie

Enfants : 6 mg de triméthoprimine par kg de poids corporel par jour et 30 mg de sulfaméthoxazole par kg de poids corporel par jour, répartis en deux doses égales.

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

Posologie habituelle :

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

Posologie minimale et pour un traitement prolongé :

½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 1 comprimé pour adultes, deux fois par jour.

Posologie maximale (infections graves) : 1½ comprimé 'Bactrim' DS 'Roche' ou 3 comprimés pour adultes, deux fois par jour.

Dans les cas d'infections aiguës, prolonger le traitement pendant un minimum de 5 jours ou jusqu'à ce que le malade ait été asymptomatique pendant 48 heures, et, dans les infections des voies urinaires, jusqu'à ce que l'urine soit stérile.

Gonorrhée sans complications : 2 comprimés pour adultes ou 1 comprimé 'Bactrim' DS 'Roche', quatre fois par jour pendant 2 jours.

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

### Présentation

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

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

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

Flacons de 100 et 250.

Suspension : Aromatisée à la cerise, contenant 40 mg de triméthoprimine et 200 mg de sulfaméthoxazole par 5 ml.

Flacons de 100 et 400 ml.

Comprimé pédiatrique :

Comprimé blanc, cylindrique, biplan, gravé ROCHE sur une face, à rainure simple et gravé C dans chaque hémicycle sur l'autre, dosé à 20 mg de triméthoprimine et 100 mg de sulfaméthoxazole.

Flacons de 100.

Monographie disponible sur demande.

TM : Marque de commerce de Hoffmann-La Roche Limitée  
\* Marque déposée

- 1 Goodman et Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6<sup>e</sup> éd., Collier MacMillan Canada Ltd., Toronto 1980, 1116.
- 2 Sanford, J.P., Guide to Antimicrobial Therapy 1979, J.P. Sanford, M.D.

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



Hoffmann-La Roche Limitée  
Vaudreuil, Québec J7V 6B3



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

Exclusif!



**Bactrim™ Roche®**

La seule suspension de triméthoprime-sulfaméthoxazole à saveur de cerise offerte au Canada. Efficacité prouvée contre les souches sensibles de *H. influenzae* et *S. Pneumoniae*, les deux bactéries le plus souvent responsables de l'otite moyenne.<sup>1, 2</sup>

Voir page 676  
Can. 1023  
pour information posologique abrégée.



# Index des annonceurs

**Anca**  
(Restoril) ..... 620-640

**Association des médecins de  
langue française du Canada** .... 581

**Ayerst, Laboratoires**  
(Prémarine) ..... 582-583  
(Fluclox) ..... 613-614

**Boehringer Ingelheim**  
(Persantine) ..... 590-591  
(Catapres) ..... 656-657

**Burroughs Wellcome Inc.**  
(Sudafed) ..... 607

**Calmic Inc.**  
(Cortisporin Otic) ..... 662-665

**Centre Hospitalier Fleury**  
(Directeur des services profes-  
sionnels) ..... 676

**Collège Royal des médecins  
et chirurgiens du Canada**  
(Examens) ..... 604

**Endo**  
(Percocet) ..... 626

**Charles E. Frosst & Cie**  
(Entrophen) ..... 652-653

**Geigy**  
(Voltaren) ..... 4e couv. -651

**Hoffmann-La Roche Ltd.**  
(Noludar) ..... 639  
(Dalmane) ..... 672-673  
(Bactrim) ..... 676-677

**Merck Sharp & Dohme  
Canada Ltd.**  
(Aldomet) ..... 594-595-596

**Parke Davis**  
(Benadryl) ..... 603  
(Choledyl) ..... 661

**Pfizer**  
(Feldene) ..... 631-632-633-634

**Rhône-Poulenc**  
(Flagystatin) ..... 609-610  
(Stémetil) ..... 649-667

**Schering Canada Inc.**  
(Metromycin) .643-644-645-646

**Smith Kline & French**  
(Dyazide) ..... 3e couv.-678

**Upjohn, Compagnie du Canada**  
(Halcion) ..... 2e couv.-593  
(Motrin) ..... 616-667

## SILÉQUILIBRE POTASSIQUE EST UNE SOURCE D'INQUIÉTUDE L'ANTI-KALIURIQUE DYAZIDE® EST LE CHOIX LOGIQUE.

**POSOLOGIE ADULTE:** Hypertension - la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. La dose peut ensuite être augmentée ou réduite, selon les cas. Si deux comprimés par jour, ou plus, sont nécessaires, on les administrera en doses fractionnées. Oedème - la posologie d'attaque est d'un comprimé deux fois par jour, après les repas. Après retour au poids normal, on peut instituer une cure d'entretien d'un comprimé par jour. Ne pas dépasser quatre comprimés par jour.

**INDICATIONS:** Hypertension légère ou modérée chez les malades accusés de l'hypokaliémie et chez ceux pour qui la déplétion potassique est tout particulièrement dangereuse (digitalisés, par. ex.). Les médecins ne sont pas unanimes sur l'occurrence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie chez l'hyper-tendu traité aux diurétiques du type thiazide seuls, ni sur l'emploi des associations antihypertensives comme traitement systématique de l'hypertension. Oedèmes liés à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose, au syndrome néphrotique; oedème produit par les stéroïdes et oedème idiopathique. "Dyazide" est précieux chez les malades dont la réaction aux autres diurétiques est inadéquate.

**CONTRE-INDICATIONS:** Dysergie rénale ou évolutive (notamment augmentation de l'oligurie et de l'azotémie) ou accroissement de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Hypersensibilité. Potassium sérique élevé. Allaitement.

**MISE EN GARDE:** Les suppléments potassiques ne doivent pas être employés avec "Dyazide" car l'hyperkaliémie peut en résulter. On a signalé de l'hyperkaliémie (>5.4 mEq/l) chez divers malades: de 4% chez les moins de 60 ans à 12% chez les personnes de 60 ans et plus - l'occurrence totale étant inférieure à 8%. En de rares cas, on a observé conjointement des troubles cardiaques. Procéder à des dosages périodiques du potassium, surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques ou lorsqu'une insuffisance rénale est soupçonnée ou avérée. Si l'hyperkaliémie se manifeste, cesser l'administration de "Dyazide" et le remplacer par une thiazide seule. L'occurrence d'hypokaliémie, si elle se manifeste, elle peut entraîner une intoxication digitale.

**PRÉCAUTIONS:** Effectuer périodiquement des épreuves de laboratoire (azote uréique, électrolytes, par. ex.) et un E.C.G., surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques, dans les cas d'insuffisance rénale et chez ceux qui ont accusé de l'hyperkaliémie au cours d'un précédent traitement à l'aide de "Dyazide". Il peut se produire un déséquilibre électrolytique, notamment chez les malades soumis à des régimes pauvres en sel ou à de fortes doses de "Dyazide" pendant de longues périodes. Suivre de près les cirrhotiques aigus pour déceler rapidement tout signe de coma hépatique. On peut observer une rétention d'azote réversible. Les malades doivent être observés régulièrement par suite de l'occurrence possible de dyscrasies sanguines, d'atteinte hépatique ou d'autres réactions idiosyncrasiques. Effectuer les épreuves de laboratoire nécessaires. Des réactions de sensibilisation peuvent se produire chez les malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme. Il est recommandé de pratiquer des analyses hématologiques périodiques chez les cirrhotiques avec splénomégalie. Ajuster la posologie des antihypertenseurs administrés conjointement. Les effets antihypertenseurs de "Dyazide" peuvent être accrus chez le malade ayant subi une sympathectomie. L'hyperglycémie et la glycosurie peuvent se produire. Chez les diabétiques, les besoins en insuline peuvent se trouver modifiés. Il arrive qu'apparaissent l'hyperuricémie et la goutte. On a signalé que les thiazides provoquent parfois une exacerbation par suite de l'activation du lupus érythémateux disséminé. On a constaté des altérations pathologiques des parathyroïdes chez des personnes soumises à un traitement prolongé par les thiazides. Le triamterène peut provoquer une diminution de la réserve alcaline avec possibilité d'acidose métabolique. Il est possible que l'administration de "Dyazide" provoque une élévation des transaminases. Les thiazides peuvent diminuer la réaction artérielle à la noradrénaline et accroître l'effet paralysant de la tubocurarine, par conséquent, on agira avec circonspection chez des malades sur le point de subir une intervention chirurgicale. Les thiazides traversent la barrière placentaire et se retrouvent dans le lait maternel. Il peut en résulter, chez le fœtus ou le nouveau-né, une hyperbilirubinémie, une thrombocytopénie, une altération du métabolisme glucidique et autres réactions indésirables qui se sont produites chez l'adulte. Ne pas prescrire aux femmes enceintes à moins que le médicament ne soit considéré comme essentiel à la santé de la malade.

**RÉACTIONS INDÉSIRABLES:** Les effets secondaires suivants sont liés à l'emploi des thiazides ou du triamterène.

Voies digestives: xérostomie, anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, icterre cholestatique, pancréatite, inflammation des glandes salivaires. Les nausées peuvent généralement être évitées en administrant le médicament après les repas. Ne pas oublier que les nausées et les vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").

Système nerveux central: étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.

Reactions dermatologiques par hypersensibilité: fièvre, purpura, anaphylaxie, photophobie, éruptions cutanées, urticaire, angéite nécrosante.

Reactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique.

Reactions cardiovasculaires: l'hypotension orthostatique peut se manifester et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques. Déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").

Reactions diverses: hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, impatience motrice, troubles transitoires de l'accommodation.

**PRÉSENTATION:** Comprimés couleur pêche, sécables, monogrammes SKF E93, en flacons de 100, 500, 1.000 et 2.500. DIN 181528.

PAAB Renseignements généraux disponibles sur demande  
CCPP © Smith Kline & French Canada Ltd. 1981 DZ-M 181CF

# Dyazide®

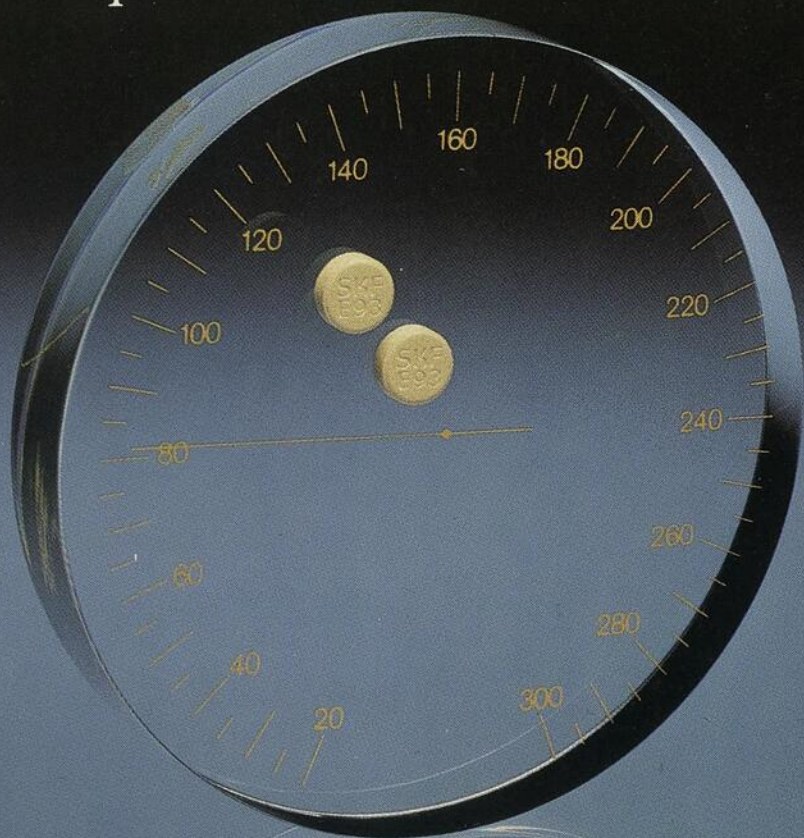
(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamterène)

**SK&F**  
une société SmithKline

SMITH KLINE & FRENCH CANADA LTD  
Mississauga, Ont. L5N 2V7

# QUAND L'ÉQUILIBRE POTASSIQUE EST UNE SOURCE D'INQUIÉTUDE

La façon logique et simple de limiter la fuite  
potassique liée au traitement diurétique



Abaisse la tension artérielle — Conserve le potassium

# Dyazide<sup>®</sup>

(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamterène)

**SK&F**  
une société SmithKline

Renseignements thérapeutiques page 678

# Voltaren.<sup>®</sup>

Attendu par un bon nombre de vos patients.



## Ostéo-arthrite

provoquée par le surmenage.

### **Voltaren parce que :**

- son puissant effet contre la douleur et l'inflammation a été démontré à maintes reprises dans des études cliniques mondiales.



## Ostéo-arthrite

mauvaise tolérance au traitement antérieur.

### **Voltaren parce que:**

- c'est une substance chimique nouvelle et différente qui pourtant a déjà fait ses preuves dans le monde entier.
- son effet sur la muqueuse gastrique et les pertes sanguines sont considérablement moindres comparativement à l'AAS.<sup>1</sup>
- le comprimé est petit et facile à avaler ce qui entraîne une meilleure observance du traitement.



## Arthrite rhumatoïde

récidive

### **Voltaren parce que:**

- il procure un soulagement de la douleur et un bon contrôle de l'inflammation ainsi qu'une tolérance désirable. Ces attributs sont essentiels à tout médicament anti-arthritique lorsqu'un traitement au long cours s'impose.

Dans l'ostéo-arthrite et l'arthrite rhumatoïde

# Voltaren

(diclofénac sodique)

le médicament que nombre d'arthritiques attendaient.

**Geigy**

Dorval, Québec H9S 1B1

PAAB  
CCPP

1. Utthgenannt, H. Compte rendu d'un Symposium au cours du VIII<sup>e</sup> Congrès européen de rhumatologie, Helsinki, 1975.

G-1005

Renseignements thérapeutiques page 651