

R
18
S
ée en 1872

Volume 110
Numéro 4
Avril 1981

L'Union Médicale du Canada



H

L



A



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

*Koth, T. et al (1977). Drugs Expt. 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!**

En devenir membre, c'est:

- appartenir à la doyenne des associations médicales francophones;
- en assurer la continuité et la croissance;
- profiter de coûts réduits pour des communications scientifiques telles que "l'Union Médicale du Canada", la "Lettre Médicale" et le Congrès annuel;
- assister à des rencontres scientifiques régionales et annuelles;
- enrichir ses connaissances scientifiques grâce à Sonomed, une formule d'éducation continue sur cassette;
- promouvoir la recherche en médecine à tous les niveaux par l'attribution de prix et de distinctions;
- encourager la diffusion de travaux de médecine pour la scène internationale;
- permettre à Réseau-Med d'offrir une assistance personnelle aux membres en difficulté;
- recevoir le Bulletin, reflet de la vie de l'Association;
- avoir accès à des plans d'assurance-groupe conçus spécialement pour vous;
- se procurer, gratuitement sur demande, des formules de certificats médicaux.

fondée en 1872

L'Union Médicale du Canada

**Volume 110
Numéro 4
Avril 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 Abenheim, *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 Leclaire
Jacques Cantin	Christiane Mascrés
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

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 **CCAB** **Ann** **PAAB**
CCPP

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec - RADAR

ISSN 0041-6959

Nouveauté ...

Un traitement non hormonal
des bouffées de chaleur de la
ménopause



Pr

Dixarit[®]

chlorhydrate de
clonidine à 0,025 mg



L'option Dixarit® offre un traitement non hormonal efficace des bouffées de chaleur de la ménopause

Nouveauté

Dixarit®

comprimé
à 0,025 mg



- réduit la fréquence, l'intensité et la durée des bouffées de chaleur de la ménopause.
- un seul principe actif vasostabilisateur non hormonal, non ergotaminique
- n'a aucune contre-indication, si ce n'est l'hypersensibilité
- provoque rarement des effets secondaires
- aucune toxicité signalée à la suite de traitements à longue échéance
- s'administre par la posologie simple de deux comprimés b.i.d.



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



PAAB
CCPP

IMPRIMÉ AU CANADA B-529/F-81

DIXARIT® GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Stabilisateur vasculaire

chlorhydrate de clonidine à 0,025 mg

INDICATION ET EMPLOI CLINIQUES

DIXARIT est indiqué pour le soulagement des bouffées de chaleur de la ménopause et, tout particulièrement chez les patientes pour lesquelles une thérapie hormonale de remplacement n'est ni nécessaire, ni désirable.

CONTRE-INDICATION

Hypersensibilité à la clonidine.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

DIXARIT ne doit pas être confondu avec Catapres. Bien qu'également constituées d'un chlorhydrate de clonidine, les deux formes posologiques de Catapres (0,1 et 0,2 mg) employées pour le traitement de l'hypertension contiennent chacune une plus forte teneur de cet ingrédient actif.

Incidentement, au cours des essais cliniques avec DIXARIT pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause, la posologie utilisée de 0,05 mg b.i.d. n'a pas produit de changement significatif de la tension artérielle. Néanmoins, un effet additif est toujours possible chez des patientes soumises à une thérapie antihypertensive.

DIXARIT doit être administré avec prudence aux patientes souffrant d'insuffisance coronaire grave, d'un infarctus myocardique récent ou d'une maladie cérébro-vasculaire.

On a signalé, en de rares cas, un syndrome du type Raynaud à la suite de l'administration des plus fortes doses de clonidine parfois utilisées au cours de la thérapie de l'hypertension; il convient donc d'employer DIXARIT avec prudence chez ces patientes atteintes de la maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante.

La clonidine étant éliminée en majeure partie par voie urinaire, une administration prudente s'impose pour des patientes atteintes d'insuffisance rénale plus ou moins marquée.

De même, une certaine prudence doit être observée lors de l'administration concomitante de Dixarit et des sédatifs, ou des tranquillisants ou de la consommation de boissons alcooliques. Cette précaution revêt une importance particulière pour les sujets devant conduire des véhicules ou faire fonctionner des appareils dangereux.

Bien que des augmentations transitoires du taux glucidique aient été parfois signalées durant des études d'administration à court terme de la clonidine, cependant, aucun effet hyperglycémique n'a été signalé au cours de traitements de longue durée.

Les patientes présentant des antécédents de psychose dépressive devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque soumises à un traitement par la clonidine, car l'on a signalé des récurrences chez ces sujets prédisposés.

De fortes doses de clonidine entraînant un effet sur le métabolisme des catécholamines, certaines précautions doivent être prises lorsque DIXARIT est administré conjointement aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase, aux antidépresseurs tricycliques et aux bêta-bloqueurs.

EFFETS SECONDAIRES

En général, DIXARIT est bien toléré. Au cours d'études cliniques contrôlées la sédation et les autres effets secondaires sur le SNC étaient comparables à ceux constatés lors de l'administration du placebo. De la xérostomie fut rapportée chez un petit nombre de patientes recevant ce médicament. Cette réaction apparaît habituellement au cours des premiers jours de l'administration du médicament et tend à s'atténuer lorsque le traitement est poursuivi. Au cours du traitement de l'hypertension artérielle, on a parfois constaté que l'administration de fortes doses de clonidine provoquaient des effets médicamenteux indésirables tels: picotement ou sensation de cuisson aux yeux, xérophtalmie ne dégénérant que très rarement en ulcération de la cornée. On a également parfois constaté les effets adverses suivants: éruption morbilliforme, érythèmes, céphalée, insomnie, somnolence, exacerbation d'une psychose dépressive, vomissements, nausées, anxiété, sensation de faiblesse, ou de fatigue, évanouissement, constipation, léthargie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes constatés lors d'un surdosage accidentel sont les suivants: pâleur de la peau, bradycardie, hypotension marquée, sécheresse de la bouche, sédation profonde ou coma. Le traitement s'effectue par lavage gastrique et l'administration d'un analeptique et d'un vasoconstricteur; ce traitement permet généralement au sujet de se rétablir complètement en 24 heures.

POSOLOGIE ET CONDUITE DU TRAITEMENT

La dose recommandée pour le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause est 0,05 mg de DIXARIT deux fois par jour. Si un soulagement n'est pas obtenu après deux à quatre semaines de thérapie, celle-ci devrait être discontinuée et un nouvel examen devrait être effectué sur la patiente.

On devrait tenter une interruption du traitement à des intervalles de trois à six mois.

PRÉSENTATION

Chaque comprimé dragéifié bleu, rond, biconvexe contient 0,025 mg de chlorhydrate de clonidine.

Emballage: Flacons de 100 comprimés.

Bibliographie:

Edington, R.F. et coll.: La clonidine (Dixarit®) dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause (Extrait de l'étude et de l'article: "Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing" C.M.A.J. 123: (23-26), 1980)

Clayden, J.R. et coll.: Essai à double-insu d'une médication non hormonale des bouffées de chaleur de la ménopause - Tiré à part traduit du Br. Med. Journ. 1: (409-412), 1974

Notre page couverture :

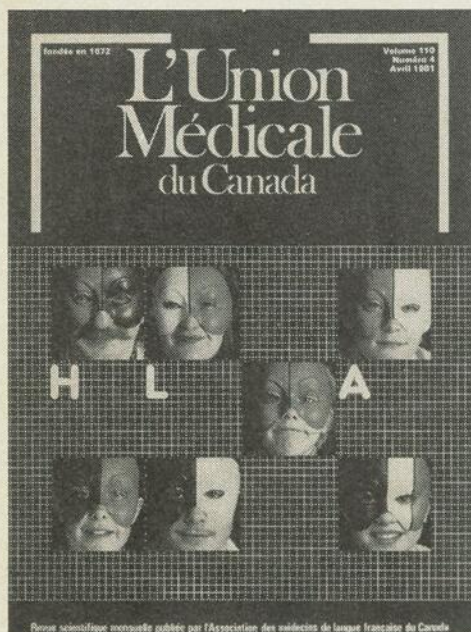


Illustration photographique Bob Fisher©

HLA : la carte de l'identité

Transmettre ses gènes, une partie de soi, s'en remettre aux probabilités pour savoir laquelle, et avec quelles recombinaisons, laisser à la sélection naturelle le choix des adaptés, et savoir qu'à la fin, c'est la différence qui assure la protection, la survie de l'espèce et son évolution. La nature n'a pas d'affect, elle bouscule nos désirs de prolongement, elle est économe, mais elle se moque de nos héritages. Tragédie, comédie...

Nous tenons à remercier Francine Décary qui est la rédactrice-déléguée de ce dossier HLA.

Dossier

Le système HLA

HLA : la carte de l'identité	290
Francine Décary	
HLA et physiologie lymphocytaire	303
André Lebrun	

Formation médicale continue

Le rôle du système HLA en transfusion et en transplantation médullaire	318
Claude Perreault	
HLA et maladies	325
Francine Décary	

Article original

La maturation sexuelle chez l'enfant retardé mental	332
Laszlo Varga	

Communications et correspondance

Sténose intermittente de la veine axillaire	349
Jean M. Ratte et Pierre Beauchesne	
Le traitement de soutien par la méthadone chez le narcomane - L'expérience du C.L.S.C. Centre-Sud	354
Diane Achim, Pierre Lauzon et François Lehmann	
Polychimiothérapie et radiothérapie du cancer bronchique à petites cellules	358
G. Arjane et J.-P. Guay	
Les calorifugeurs de la Province de Québec : causes de mortalité	362
Maurice Myre	

Documents et réflexions

La profession médicale à la
croisée des chemins 369
Jacques Genest

Les DSC et la loi sur la santé et
la sécurité au travail 373
William Dab et Brian White-Guay

Tribune éditoriale

HLA: perspectives 379
André Lebrun et Francine Décary

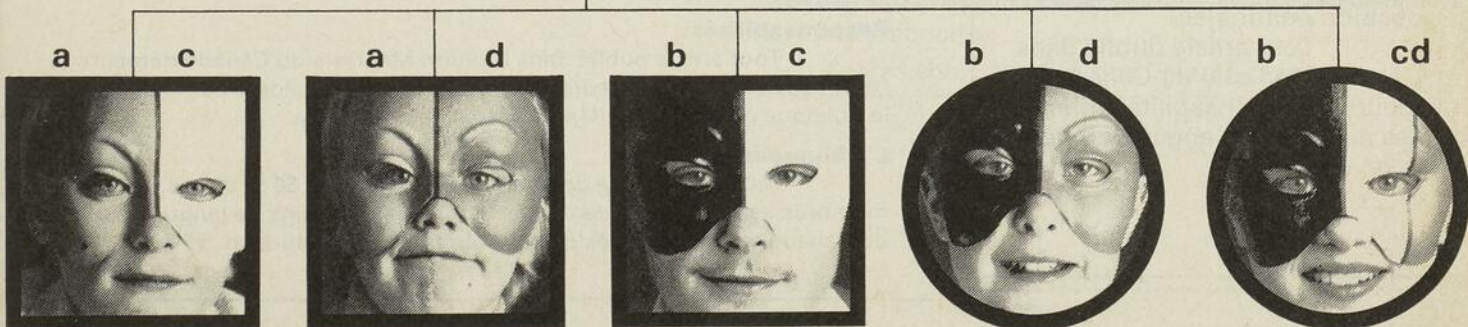
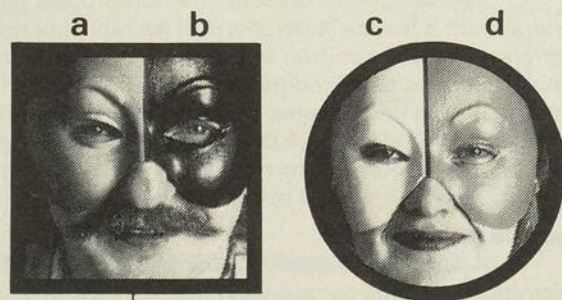
Feuilles volantes

La force de L'Union (morceaux choisis, 1872) 314

Papa ? Maman ?
(Hémato) 330
Claude Perreault

Bergère, rentre tes blancs moutons
(Parasito) 344
Pierre Viens

Un coup du soleil
(Dermato) 356
Michel Journet



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- *Section spéciale*: regroupement monothématique d'articles portant sur une question 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- *Communication et correspondance*: lettre à l'éditeur, commentaires des lecteurs et observations cliniques ou préliminaires.

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) et son(leurs) 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*, 107: 1063-1069, 1978. 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:

HLA : The ID Map

Nature chooses, under and above our heads, which part of oneself will be selected, recombine and survive through a beloved being, a restless species. Genes "speak the speech", unheartily mocking the human wish and will. The Comedy of Errors...

Photographic illustration Bob Fisher®



Special Feature

HLA

Immunogenetics of the Major Histocompatibility Complex	290
Francine Décarý	
HLA : The Mixed Lymphocyte Culture	303
André Lebrun	

Continuing Medical Education

The Role of HLA in Transfusion and Bone Marrow Transplantation	318
Claude Perreault	
HLA and Diseases	325
Francine Décarý	

Original Article

Sexual Maturation in Mentally Retarded Children	332
Laszlo Varga	

Communications and Correspondence

Intermittent Axillary Vein Compression : Physiopathologic and Ergonomic Implications	349
Jean M. Ratte and Pierre Beauchesne	
Methadone Maintenance for Narcotic Addicts	354
Diane Achim, Pierre Lauzon and François Lehmann	
Combined Chemotherapy and Radiotherapy of Small Cell Carcinoma of the Lung	358
G. Arjane and J.-P. Guay	
The Lung. Causes of Death among Forty Insulation Workers in Quebec	362
Maurice Myre	

Facts and Thoughts

Medicine at the Cross-Roads	369
Jacques Genest	
Community Health Departments and the Occupational Health and Safety Act (Bill 17)	373
William Dab and Brian White-Guay	

Editorial

HLA in Perspective	379
André Lebrun and Francine Décarý	

HLA: la carte de l'identité.

Immuno-génétique du Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Francine Décary⁽¹⁾

Résumé

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité consiste en un ensemble de gènes localisés sur le petit bras du chromosome 6, région dont les principales caractéristiques sont la complexité, le polymorphisme et les déséquilibres d'association. La complexité vient du fait que cette région chromosomique est formée d'une série de gènes distincts mais liés entre eux, codant pour des protéines que l'on divise en quatre classes : les produits de Classe I définis de façon sérologique, HLA-A,B,C ; les produits de Classe II jouant un rôle dans la réponse immunitaire, HLA-D et DR ; les produits de Classe III, composés du complément B_r, C2 et C4 et finalement des produits enzymatiques PGM3 et GLO. Chaque locus de cette région présente un polymorphisme important qui fait de chaque individu un exemple quasi-unique dans la population humaine. Enfin, certains allèles des divers loci de cette région présentent un déséquilibre de liaison ou une association gamétique préférentielle qui entraîne une apparition plus fréquente de certains allèles d'un locus avec des allèles d'un locus en liaison, plus fréquemment que prédit.

Le système HLA se compose d'un ensemble de molécules tant membranaires que plasmatiques dont la structure est contrôlée par une série de gènes étroitement liés sur le petit bras du chromosome 6 dans une région appelée Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Cette région est caractérisée par sa complexité, son polymorphisme et ses déséquilibres d'association qui en font à l'heure

actuelle un cas unique en génétique humaine. C'est par le biais de ces caractéristiques que nous aborderons l'étude du Complexe Majeur d'Histocompatibilité et du système HLA en insistant sur les concepts qui s'avèrent nécessaires à la bonne compréhension du rôle clinique et biologique de cette région du génome humain. (Figure 1).

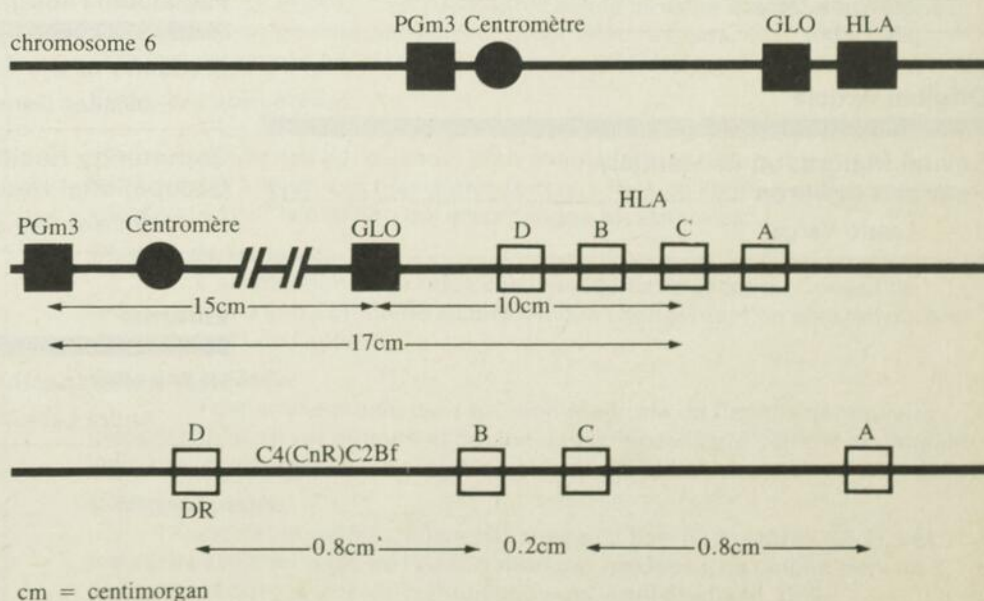


Fig. 1 - Carte chromosomique provisoire du chromosome 6, petit bras, région du complexe majeur d'histocompatibilité.

1) M.D. Ph. D. Service de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge canadienne et Département de Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal.

Tirés à part

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à: Dr Francine Décary, Service de Transfusion Sanguine, Croix-Rouge canadienne, 3131 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec, H1W 1B2.

I- Complexité de la région HLA

Sur le plan génétique, le CMH comprend un ensemble de gènes, bien distincts les uns des autres mais qui sont néanmoins étroitement liés. Ces gènes détiennent le code de quatre types de produits différents : les produits de classe I mis en évidence de façon sérologique, les produits de classe II reliés à la réponse immunitaire, les produits de classe III comprenant certains composés du complément et enfin d'autres produits isoenzymatiques moins importants à l'heure actuelle.

1. Produits de classe I

Ces produits étaient appelés jusqu'à tout récemment SD pour «Serologically Defined» puisque leur mise en évidence découlait de la réaction d'un anticorps, contenus dans un sérum humain, avec des leucocytes en suspension. C'est à Jean Dausset^{1, 2} que l'on doit la première description d'un groupe leucocytaire (Mac), qu'il identifia grâce à un anticorps retrouvé dans le sérum de polytransfusés. Par la suite, les travaux de Payne^{3, 4} et de Van Rood^{5, 6} ont révélé que les anticorps antileucocytaires pouvaient être formés par stimulation feto-maternelle et ont permis de définir des antigènes, appelés alors respectivement LA₁, LA₂ et 4a et 4b. Van Rood a en outre décrit la méthode statistique avec laquelle l'analyse des réactions serum-panel de leucocytes peut être effectuée⁷. En 1964, Payne et coll.⁸ ont démontré que ces antigènes faisaient partie d'un système d'allèles indépendants et proposèrent de les appeler LA (L pour Leucocyte et A pour le premier locus), d'où le nom HLA (Human Leucocyte group A).

Les premières descriptions de ces antigènes ont été faites au moyen de la leucoagglutination. Cependant, cette méthode avait un faible taux de fiabilité et compromettait les résultats des études génétiques et des échanges de réactifs entre les différents laboratoires. Cette situation a été corrigée après qu'on eût découvert⁹ que le complément de lapin pouvait entraîner une lyse cellulaire par suite d'une réaction antigène-anticorps. Cette découverte a permis au Dr P. Terasaki de mettre au point un test de microcytotoxicité maintenant standardisé et utilisé internationalement¹⁰.

a) sérologie :

Le test de microcytotoxicité se fait en utilisant des lymphocytes comme cellules-cible. Les lymphocytes ont été choisis parce que c'est à leur surface qu'on retrouve la plus forte densité en antigène HLA. Le principe de ce test repose sur la capacité d'une réaction antigène-anticorps à activer le complément. Pour obtenir ces conditions, on met en présence des lymphocytes du sang périphérique¹¹ et un sérum contenant un anticorps dirigé contre un antigène HLA donné. Si les lymphocytes possèdent à leur surface l'antigène HLA corres-

pondant, l'anticorps s'attaque à cet antigène et forme ainsi un complexe antigène-anticorps. A l'addition de sérum frais de lapin, source de complément, l'attachement du composé C_{1q} au complexe antigène-anticorps s'effectue et l'activation subséquente du complément entraîne une atteinte de la membrane et la mort cellulaire. Cette mort cellulaire est observée grâce à l'addition de colorants (éosine ou bleu de trypan) qui ont pour vertu de pénétrer les cellules dont les membranes sont porteuses de lésions. Ainsi donc, une réaction où les lymphocytes sont colorés par l'éosine est interprétée comme positive. On conclut à la présence sur ces lymphocytes de l'antigène HLA correspondant à la spécificité définie par l'anticorps utilisé. L'individu dont on a isolé les lymphocytes est dit positif pour cet antigène. L'utilisation d'un grand nombre d'anticorps définissant les nombreuses spécificités du système permet d'établir le groupage HLA d'un individu. Les anticorps communément appelés antisérums sont en général obtenus de multipares qui produisent ces anticorps à la suite d'alloimmunisation transplacentaire.

Deux faits importants ont favorisé des progrès rapides dans la connaissance du

ser l'appellation des éléments du système HLA.

b) génétique :

Les ateliers internationaux ont notamment permis, grâce à des études de population et de familles, d'établir la génétique du système. C'est ainsi que nous savons que les antigènes de classe I dits «sérologiques» sont codés par des gènes situés sur trois loci distincts appelés HLA-A, HLA-B et HLA-C, eux-mêmes localisés sur le petit bras du chromosome 6^{19, 20, 21}. Les gènes HLA sont co-dominants c'est-à-dire que les produits de chaque gène se retrouvent sur la membrane cellulaire et sont de ce fait directement identifiables. L'organisme humain étant diploïde, chaque individu ne présente que deux antigènes pour chaque locus. Par conséquent, un maximum de six antigènes de classe I peut, à l'heure actuelle, être identifié par individu c'est-à-dire deux appartenant au locus HLA-A, deux au locus HLA-B et deux au locus HLA-C.

Les études de transmission des antigènes HLA-A, B, C dans les familles révèlent que (Figure 2) :

1° il existe par famille une possibilité de six génotypes différents, deux pour les pa-

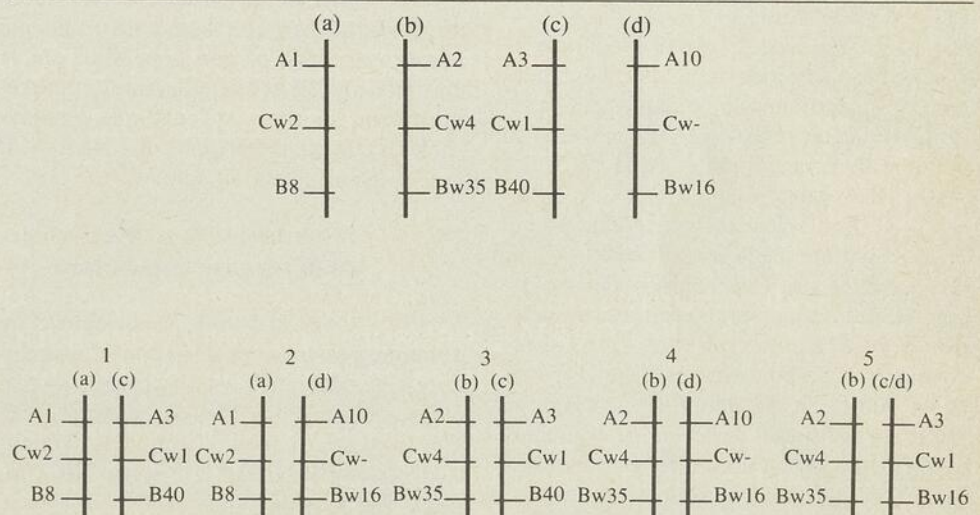


Fig. 2 - Les chromosomes paternels sont indiqués (a) et (b) alors que les chromosomes maternels sont indiqués (c) et (d).

système HLA : 1° la découverte du rôle capital de ce système d'antigènes dans la transplantation¹² et 2° la tenue d'ateliers internationaux (International Workshops) depuis 1964. Ces ateliers ont permis un échange de réactifs entre les différents groupes de recherche, la standardisation des méthodes et l'analyse globale des résultats (International Histocompatibility Workshop 1964, 1965, 1967, 1970, 1972, 1975, 1977, 1980). Leurs compte-rendus sont un témoignage de l'ampleur de la collaboration internationale existant dans ce domaine^{12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}. Parallèlement, l'Organisation Mondiale de la Santé parraine un comité de nomenclature chargé d'uniformiser

rents et quatre pour les enfants, et, par conséquent, une chance sur quatre que deux enfants soient identiques du point de vue des antigènes HLA : 2° chaque parent ne transmet jamais plus d'un allèle par locus à ses enfants comme par exemple, le père dans la Figure 1 possédant les antigènes HLA-A1 et HLA-A2 sur le locus A ne transmet jamais ses deux allèles en même temps ; 3° les allèles des trois loci sur un même chromosome sont transmis en bloc aux enfants et forment ce qu'il est convenu d'appeler un haplotype. Pourtant ces trois gènes sont malgré tout distincts les uns des autres puisqu'ils sont séparables

par recombinaison^{22 23 24 25} comme en témoigne l'enfant 5 dans la Figure 1.

Les gènes HLA-A, B, et C sont donc en étroite liaison sur le chromosome. Plus les gènes sont liés sur le chromosome, plus les chances qu'ils soient séparés par recombinaison sont minces. C'est ainsi que le taux de recombinaison entre deux loci indique la distance entre les deux et cette distance est exprimée en centimorgans (1% de fréquence de recombinaison = 1 centimorgan). La distance entre les loci HLA-A et HLA-B est d'environ 0.8 centimorgan tandis que celle entre les loci HLA-A et HLA-C est de l'ordre de 0.2 centimorgan (Figure 2). Finalement, l'identification de moins de six antigènes chez un individu indique soit un état d'homozygotie, soit un allèle «blanc». Dans ces cas, seule une étude de famille permet de déterminer l'homozygotie tandis qu'un allèle «blanc» sera attribué au manque de réactifs appropriés.

Les antigènes HLA-A, B, C sont identifiables à la surface de presque toutes les cellules nucléées et jusqu'à tout récemment, cela expliquait pourquoi seuls les globules rouges en étaient exempts. Brodsky et coll. ont cependant démontré que les antigènes HLA-A, B, et C étaient également absents du sperme et du trophoblaste²⁶

c) biochimie :

Les données de la biochimie se sont avérées capitales pour la compréhension des spécificités antigéniques des différentes molécules HLA, de l'organisation du génome de cette région et de la place des gènes HLA dans l'évolution des espèces.

Seuls les antigènes HLA-A et HLA-B ont été jusqu'à maintenant étudiés de ce point de vue. Ces antigènes sont des glycoprotéines de membrane formées de deux polypeptides unis par des liens non-covalents et de poids moléculaire respectif de 44,000 et 12,000 daltons²⁷. Le composé lourd est celui qui porte les déterminants antigéniques et est codé par les gènes des loci HLA du CMH alors que le composé léger, appelé β 2-microglobuline,²⁸ n'est pas polymorphe et n'est pas codé par les gènes du CMH. La Figure 3 illustre les principales caractéristiques biochimiques de ces molécules. Les données que l'on possède sur la structure fine des antigènes HLA viennent de l'analyse détaillée de deux molécules, HLA-B7 et HLA-A2 (en excluant ici la β 2-microglobuline)^{29 30 31}. Il s'agit de polypeptides trans-membranaires dont la partie antigénique la plus importante est identifiable à la surface extérieure de la membrane. La molécule se compose de 271 acides aminés qui peuvent être subdivisés en trois régions désignées α 1 (A.A. 1 à 90), α 2 (91 à 180) et α 3 (181 à 271). Seule la région α 3 présente une certaine homologie avec les domaines constants des immunoglobulines³² et la β 2-microglobuline. Par ailleurs, en comparant la séquence des acides aminés entre HLA-

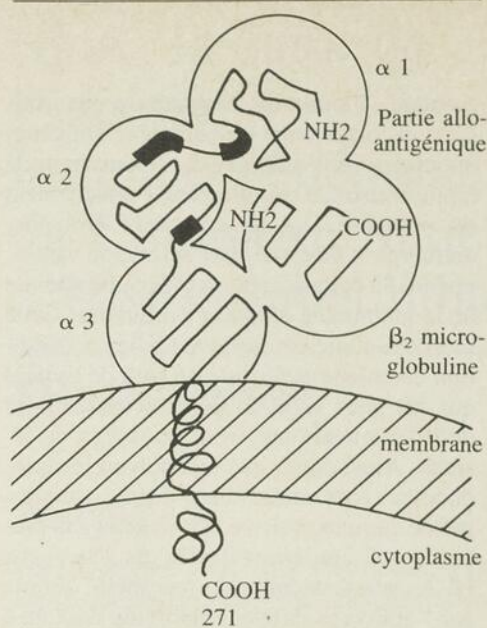


Fig. 3 - Illustration schématique de la molécule HLA de classe I. Schéma reproduit d'après Strominger et coll., cité par Owen's Crumpton dans Immunology Today 1, 117-122, déc. 1980. Les régions variables sont élargies.

B7 et HLA-A2, on a constaté une homologie à près de 90% entre ces molécules sauf entre les résidus 65 et 80, 105 et 115 et 174 et 178 où l'homologie entre les deux tombe à 40 - 50%³³.

Enfin, la molécule de β 2-microglobuline rattachée à la molécule lourde est codée par un gène situé sur le chromosome 15 et elle jouerait un rôle prédominant dans les mécanismes responsables du transfert des molécules HLA-A, B et C à la surface de la cellule^{34 35}.

2- Produits de Classe II: effecteurs de la réponse immunitaire

Chez la souris, l'existence d'un contrôle génétique de la réponse immunitaire a été démontrée par observation directe et les gènes responsables de ce contrôle ont été localisés dans le Complexe Majeur d'Histocompatibilité,^{36 37 38} gènes IR (Immune Response).

Chez l'homme, l'existence de gènes dirigeant la réponse immunitaire demeure hypothétique et la preuve de leur existence ne repose à l'heure actuelle que sur des analogies de fonction et de structure au CMH murin ; d'une part chez la souris, les gènes IR sont localisés dans une région du CMH où se retrouvent également des gènes responsables de la stimulation allogénique³⁹. Or, chez l'homme, il existe dans le CMH à proximité du locus HLA-B, un locus appelé HLA-D dont les gènes codent pour des déterminants antigéniques qui sont, pour une large part, responsables de la stimulation allogénique dans la culture mixte lymphocytaire^{40 41 42}. La biologie et la physiologie de ce locus sont commentées dans l'article du Dr André Lebrun⁴³; d'autre part, la région IR de la souris comprend également des gènes qui déterminent la pré-

sence d'antigènes (Ia - Immune Response associated) sur les lymphocytes B, les macrophages et les monocytes, antigènes qui sont identifiables par la méthode sérologique et dont la structure consiste en deux chaînes polypeptidiques de poids moléculaire de 29,000 et 34,000 daltons respectivement⁴⁴. Chez l'homme, on retrouve également des antigènes très analogues et ils sont appelés HLA-DR (pour HLA-D Related).

a) sérologie :

La découverte des antigènes HLA-Dr a été provoquée et grandement accélérée par la nécessité de trouver des équivalents sérologiques aux produits des allèles du locus HLA-D. En effet, au début des années 1970, il est devenu de plus en plus évident, dans le domaine de la transplantation, qu'une compatibilité en culture mixte lymphocytaire entre un donneur et le receveur était un meilleur gage de réussite qu'une simple compatibilité HLA-A, B et C⁴⁵. Or, la durée du test de culture mixte lymphocytaire (MLC) (six jours) empêche son utilisation en pratique courante de transplantation rénale puisque la grande majorité des donneurs sont des individus non apparentés au receveur et à l'article de la mort. En outre, l'étude de la cinétique de la culture mixte lymphocytaire avait démontré que les éléments responsables de la stimulation allogénique (HLA-D) devaient être présents surtout sur les lymphocytes B et les monocytes puisque l'omission de ces cellules dans la culture se soldait par une quasi-absence de stimulation⁴⁶. Il est donc apparu logique de rechercher, à la surface des lymphocytes B, l'existence des produits du locus HLA-D par une méthode qui soit d'exécution rapide. C'est van Leeuwen et coll. qui en 1973 ont démontré de façon non équivoque que des antigènes non-HLA-A, B ou C étaient présents à la surface des lymphocytes B et des monocytes du sang périphérique et que ces antigènes pouvaient être dépistés à l'aide d'anticorps produits chez des multipares⁴⁷. C'est à van Rood que l'on doit la mise au point de la technique utilisée actuellement⁴⁸. Il s'agit d'une technique sérologique basée sur les mêmes principes énoncés plus tôt pour la lymphocytotoxicité HLA-A, B, C sauf que cette cytotoxicité s'effectue sur des suspensions lymphocytaires enrichies en lymphocytes B¹⁷.

b) génétique :

Ces antigènes spécifiques de lymphocytes B ont fait l'objet d'une étude systématique lors du Workshop International tenu en 1977 à Oxford. Les résultats de ce Workshop et du Workshop suivant (1980) ont apporté les conclusions suivantes :

- i) il existe des antigènes spécifiques aux lymphocytes B et aux monocytes qui sont absents des lymphocytes T, des granulocytes matures et des plaquettes;

QUAND TOUT ESPOIR SEMBLE PERDU.

Anafranil.[®]

(chlorhydrate de clomipramine)

Lorsque votre antidépresseur habituel
ne suffit pas.

Dans les cas de dépression grave ou lorsque votre antidépresseur
habituel ne produit pas la réponse désirée, ANAFRANIL
peut souvent donner de bons résultats.

ANAFRANIL est assez puissant pour relever l'humeur (souvent en
moins de trois à cinq jours)¹ il peut aussi améliorer le sommeil² et les
dispositions générales du patient.²

Au grand déprimé un grand antidépresseur.

Renseignements thérapeutiques p. 323

Geigy

Dorval, Québec H9S 1B1

Tableau I

Corrélation entre les spécificités HLA-D et HLA-DR (Analyse du Workshop 1977, Oxford)

HLA-D	HLA-DR	X ²	R+	X ² n
w1	1	162.6	.92	
w2	2	172.0	.95	
w3	3	161.3	.92	
w4	4	84.6	.66	
w5	5	153.0	.89	
w6	w6	131.8	.83	
w7	7	126.0	.81	

Les groupes HLA-Dw ont été assignés par la méthode du HTC (voir article A. Lebrun) et les groupes HLA-DR par la méthode de lymphocytotoxicité sur suspension de lymphocytes B.

Tableau II

Homologie entre les CMH humains et murins

Description et activité biologique	HLA	H-2
Distribution tissulaire		
1) quasi ubiquitaire	Classe I - HLA-ABC	Classe I - H-2D et H-2K
2) restreinte (monocytes, lymphos B)	Classe II - HLA-D et DR	Classe II - Ir et Ia
Structure biochimique		
1) associée B2-microglobulin	Classe I - HLA-A, B	Classe II - H-2D et H-2K
2) α et B (34 et 29,000)	Classe II HLA-DR	Classe II - I-A et I-E/C
Activité biologique		
Stimulation allogénique	Classe II HLA-D	Classe II IA
Réponse immunitaire	Classe II HLA-DR?	Classe II Ir
Complément	Classe III Bf, C2, C4	Ss
isoenzymes	GLO	GLO

- ii) ces antigènes sont immunogéniques et peuvent entraîner la production d'anticorps par allo-immunisation ;
- iii) la méthode de microlymphocytotoxicité est une technique adéquate pour la mise en évidence de ces antigènes ;
- iv) ces antigènes ont une spécificité qui s'apparente de très près à celle des produits du locus HLA-D qui eux sont identifiés par la culture mixte lymphocytaire (voir article du Dr André Lebrun) d'où leur nom HLA-DR (Tableau I) ;
- v) dans des études de familles, les antigènes HLA-DR sont transmis en liaison avec les antigènes HLA-A, B et C dont ils peuvent cependant être séparés par recombinaison⁴⁹ ;
- vi) dans les cas de recombinaison, les antigènes HLA-DR ségrégent avec les produits du locus HLA-D de telle sorte qu'une identité **génotypique** HLA-DR prédit l'absence de stimulation en MLC entre deux membres d'une famille⁴⁹.

Cette constatation indique que les antigènes HLA-DR sont codés par les allèles d'un locus qui est non seulement situé du côté de HLA-D sur le chromosome mais qui en est très proche. (Figure 1). L'identité du locus HLA-DR au locus HLA-D n'a pas été prouvée de façon formelle et

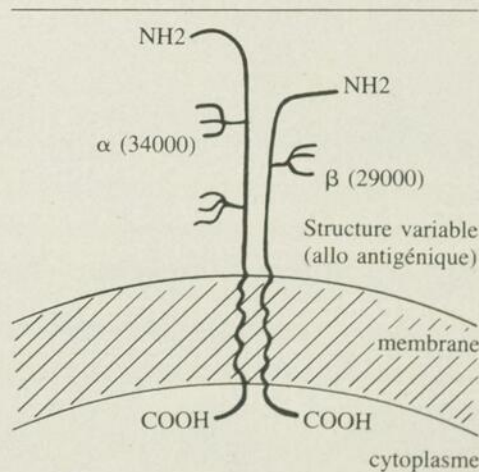


Fig. 4 - Représentation simplifiée de la molécule HLA DR (classe II).

des publications récentes^{50, 51} suggèrent que le locus HLA-DR peut être séparé du locus HLA-D par recombinaison et que le locus HLA-DR serait localisé entre le locus HLA-B et HLA-D. Si les loci HLA-D et HLA-DR sont véritablement distincts il n'en reste pas moins que la distance qui les sépare doit être éminemment petite puisque le taux de recombinaison est infime entre ces deux loci et/ou que le déséquilibre d'association entre ces deux loci est extrême ; par contre, cette non-identité expliquerait les discordances observées entre les groupages HLA-D et HLA-DR et leur répercussion sur les résul-

tats de la culture mixte lymphocytaire⁴⁹ chez des individus phénotypiquement HLA-DR identiques.

c) biochimie :

Finalement, les études biochimique nous apprennent que les antigènes HLA-DR sont des glycoprotéines de membrane formées par un complexe de deux molécules, l'un α ayant un poids moléculaire de 34,000 et l'autre β d'un poids moléculaire de 29,000 (Figure 4) présentant de nombreuses zones d'homologie avec les antigènes Ia de la souris^{52, 53}.

Voilà donc comment les nombreuses analogies observées entre les anti-

gènes Ia et les antigènes DR permettent d'élaborer les hypothèses quant au rôle de ces antigènes et de leurs gènes correspondants dans le contrôle de la réponse immunitaire. Le tableau II résume les caractéristiques et les analogies entre les antigènes HLA-A, B, C, DR de l'homme et les antigènes H-2K, D et Ir et Ia chez la souris.

3- Produits de classe III : facteurs du complément.

Le système du complément est composé d'une vingtaine d'éléments présents dans tout le sérum normal et classé en trois catégories : les composants classiques désignés C₁ à C₉, les composants de la voie alterne (properdine, facteur B et facteur D) et des protéines de contrôle (C₁ - inhibiteur, C₃ - inactivateur etc...). La découverte de déficit héréditaire et d'un polymorphisme génétique de plusieurs composants a révélé que les protéines du complément sont des marqueurs intéressants par leur nombre et surtout par le fait que trois d'entre eux (C₂, C₄ et le facteur B de la properdine - B_f) sont contrôlés par des gènes situés dans le Complexe Majeur d'Histocompatibilité au voisinage immédiat des gènes du système HLA.

Il est à noter que la liaison génétique entre certains composants du complément et le CMH existe dans d'autres

espèces : souris, cobaye, poulet singe Rhésus⁵⁴.

Chez l'homme, deux types de variations génétiques ont permis d'établir la liaison avec le complexe HLA :

- a) l'existence d'allotypes responsables d'un polymorphisme
- b) l'existence d'un déficit génétique.

Il a été ainsi démontré que trois composants étaient contrôlés par des gènes localisés dans le complexe HLA :

- 1- le facteur B de la properdine (B ou B_F) dont le polymorphisme est lié à HLA ;
- 2- le composant C₂ dont le déficit et le polymorphisme sont liés à HLA ;
- 3- le composant C₄ dont le déficit et le polymorphisme sont liés à HLA.

Liaison HLA-B_F

Le polymorphisme de B_F a été décrit par Alper⁵⁵. C'est un polymorphisme à définition électrophorétique mis en évidence par électrophorèse sous haut voltage en agarose suivie d'immunofixation. Alper a montré que le système B_F est contrôlé par un seul locus comportant quatre allèles et c'est Allen qui en 1974 a signalé que les groupes B_F se transmettaient avec les groupes HLA et que les deux systèmes étaient apparemment très liés⁵⁶. L'étude d'un grand nombre de familles informatives a montré que la fréquence de recombinaison entre HLA et B_F était faible^{56, 57, 58} de zéro à 1.7%. L'ensemble des résultats publiés jusqu'à présent permet de situer avec la plus grande vraisemblance le locus B_F au voisinage de HLA-B, entre HLA-B et HLA-D⁵⁹ (Figure 1).

Liaison HLA-C₂

La liaison HLA-C₂ a d'abord été révélée par l'étude de familles déficientes en C₂. En 1974, Fu et al⁶⁰ ont remarqué, dans une famille, que le gène du déficit se transmettait avec l'haplotype A10, B18. Depuis cette première observation, la liaison entre HLA et C₂ a été confirmée dans toutes les familles étudiées et le gène du déficit en C₂ a été trouvé très souvent associé à l'haplotype A10, B18, Dw2 et B_FS. C'est une association typique et remarquable qui est rencontrée aussi bien en Europe qu'aux États-Unis^{61, 62, 63}.

Le polymorphisme de C₂ a été décrit par Hobart et Lachmann⁶⁴. Le système C₂ est un système à un seul locus comportant 4 allèles. Alper a démontré la liaison entre les groupes C₂ et B_F⁶⁵ et Meo la liaison entre C₂, et HL.A⁶⁶. La situation du locus sur le chromosome fait cependant encore l'objet de controverse et le locus C₂ a été situé entre HLA-B et HLA-D, jusqu'à l'autre extrémité du complexe entre HLA-D centromère.

Liaison HLA-C₄

Cette liaison a été difficile à démontrer mais l'étude de ce système a suscité un grand intérêt du fait de la découverte que les groupes Chido et Rodgers présents sur les globules rouges et dans le plasma et connus pour être déjà liés à HLA correspondent en fait aux groupes C₄ définis par l'étude de polymorphisme plasmatique de ce composant⁶⁷.

Le déficit en C₄ est une maladie rare et à l'heure actuelle seuls huit sujets complètement déficients en C₄ ont été identifiés. De l'étude des groupes HLA de ces familles il ressort que le déficit en C₄ est lié à HLA mais non associé à un haplotype particulier.

L'étude du polymorphisme de C₄ fut reprise par Teisberg en 1976⁶⁸ et Mauff en 1978⁶⁹ à l'aide d'une technique d'électrophorèse et d'immunofixation. Ces deux auteurs ont estimé que C₄ était codé par un seul locus étroitement associé à HLA et comportant quatre allèles. Cependant, cette hypothèse rendait difficile l'interprétation de la transmission des groupes C₄ dans certaines familles. Les observations de O'Neill ont fait progresser la compréhension du système C₄ et ses relations avec HLA en montrant que C₄ était codé par un système à deux loci étroitement associés à HLA⁷⁰ et que les groupes Chido et Rodgers correspondaient en fait aux groupes C₄ définis par études électrophorétiques du plasma. La conception du système C₄ est résumée dans le tableau suivant.

Tableau III

Phénotype	Fréquence dans la population caucasoid	Groupe Chido/Rodgers
C4F	0.05	Chido (a-), Rodgers (a+)
C4FS	0.94	Chido (a+), Rodgers (a+)
C4S	0.01	Chido (a+), Rodgers (a-)
C4 ^o	très rare	Chido (a-), Rodgers (a-)

La localisation du C₄ sur le chromosome demeure très controversée mais son association préférentielle avec certains allèles des loci HLA-B et B_F indique que les gènes du système C₄ doivent se retrouver à proximité de ces deux loci.

Autres produits du CMH

Les marqueurs isoenzymatiques PGM₃ (phosphoglucomutase-3 érythrocytaire, et GLO (glyoxalase I) sont en liaison avec le complexe HLA^{71, 72}. Le locus PGM₃ comporte trois allèles, et est situé du côté centromérique du complexe HLA à environ 15 centimorgans. Le système GLO possède deux allèles et le locus GLO est situé entre PGM₃ et HLA-D.

II- Polymorphisme

La deuxième caractéristique du CMH est son polymorphisme extraordinaire. Le terme polymorphisme sous-entend qu'il existe pour chaque locus une série d'allèles. Comme en témoigne le tableau IV, tiré des résultats obtenus lors du Workshop International 1980⁸ il existe à l'heure actuelle 17 allèles possibles pour le locus A, 31 pour le locus B, 8 pour le locus C et 11 pour le locus DR. Il est donc possible de calculer que plus de 300,000,000 de génotypes différents peuvent être formés et parmi ceux-ci, 30,000,000 peuvent être directement identifiés c'est-à-dire que le phénotype peut être d'emblée reconnu. En effet, plus de 80% des individus sont hétérozygotes aux loci HLA-A, B, C et DR de telle sorte que la grande majorité des cauca-

siens aura, au moins aux loci HA et B, quatre antigènes différents⁷³.

La distribution des antigènes HLA-A, B, C et DR dans diverses populations est également inscrite dans le tableau 4¹⁷. Les constatations suivantes peuvent être faites :

- 1- les fréquences antigéniques varient d'une population à l'autre et, dans certains cas, cette variation est extrême et caractéristique pour une population donnée;
- 2- il existe des antigènes retrouvés à une fréquence relativement grande chez toutes les populations étudiées comme par exemple HLA-A2;
- 3- il existe des allèles qui sont présents dans la plupart des populations mais absents chez d'autres comme HLA-A1, A3, A28, A29, Aw30 et Aw32 non identifiables chez les japonais et All chez les noirs africains :

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



he **Propre laboratoire de sommeil du**
malade - sa chambre à coucher.

Tableau IV

Fréquences antigéniques (%)* de quelques antigènes HLA-A, B, C et DR dans diverses populations.

Antigènes	Caucasiens Européens	Noirs (Afrique)	Asiatiques (Japon)
A1	30.4	4.9	1.1
A2	46.4	20.3	43.2
A3	19.7	11.9	1.1
A11	12.5	0.7	17.2
Aw23	8.9	17.5	1.1
Aw24	12.5	9.8	58.5
A29	7.1	13.3	0.4
Aw30	5.4	37.1	0.3
Aw32	8.9	4.2	0.1
Aw33	7.1	7.0	13.1
Aw34	1.8	11.9	1.9
Aw43	0.0	4.2	0.0
B8	16.1	8.4	0.2
B13	8.9	0.7	4.0
B18	7.1	8.4	0.0
B27	8.0	2.8	0.8
Bw42	0.0	19.6	1.2
Bw51	10.7	1.4	15.9
Bw52	1.8	1.4	20.5
Bw53	0.0	7.0	0.2
Bw54	0.0	0.0	14.1
Bw57	8.9	5.6	0.0
Bw58	7.1	30.1	1.7
Bw61	1.8	0.0	16.8
Cw1	5.4	1.4	32.1
Cw2	11.0	27.3	0.7
Cw3	33.9	16.0	46.5
DR2	30.4	20.3	36.0
DR3	23.2	37.0	3.2
DR7	13.0	25.0	1.0

*tirées de Histocompatibility Testing 1980 pp. 958-960.

4- il existe enfin des allèles qui sont caractéristiques d'une population comme HLA-Aw43 et Bw42 retrouvés seulement chez les noirs africains.

La fréquence des antigènes HLA-A, B, C et DR dans la population caucasienne de Montréal est indiquée au tableau V. Cette fréquence ne diffère pas de façon significative de celle des caucasiens européens.

Ce polymorphisme a évidemment des conséquences directes sur le plan clinique puisque cela explique la grande difficulté qu'il y a à trouver dans la population en général un individu qui soit identique à un autre (voir article du Dr C. Perreault).

De nombreux généticiens de population ont émis des hypothèses quant aux mécanismes d'évolution sous-jacents à ce polymorphisme. Une des hypothèses actuellement mises de l'avant relie le polymorphisme au rôle biologique que l'on attribue aux systèmes majeurs d'histocompatibilité dans l'espèce animale, c'est-à-dire un rôle de défense de l'organisme⁷³. En effet, ce polymorphisme n'est pas seul l'apanage de HLA humain mais est également retrouvé dans tous les CMH animaux étudiés jusqu'à présent. Les hypothèses actuellement mises de l'avant pour expliquer ce polymorphisme postulent qu'il existe un avantage sélectif pour l'hétérozygote. En effet, l'individu hétérozygote possède une diversité de gènes Ia/DR lui permettant un éventail plus large de réponses immunes que l'homozygote. Il possède également des cibles (HLA-A et HLA-B) plus variées pouvant lui permettre une meilleure défense.

III- Déséquilibres d'association ou déséquilibres de liaison :

Si, dans une population, les allèles de gènes liés apparaissent plus souvent ensemble sur le même chromosome qui ne le prédit leur propre fréquence génique, ces allèles sont dits être en déséquilibre d'association ou encore en association gamétique préférentielle. Ce déséquilibre peut être illustré par l'haplotype A1, B8. Dans une population caucasienne, la fréquence avec laquelle A1 et B8 survient en haplotype (ensemble sur le même chromosome) est de 0.088. Or, dans la population, ces allèles ne devraient pas être présents ensemble plus souvent que le produit de leur fréquence génique respective soit 0.019 (A1 0.17 X B8 0.11) l'haplotype A, B8 survient donc quatre fois plus souvent en association que prédit. La différence entre la fréquence observée (0.088) et la fréquence attendue (0.019) est la mesure du degré d'association gamétique préférentielle qui existe entre ces deux gènes ($\Delta = 0.088 - 0.019 = 0.069$). Ce phénomène d'association préférentielle est fréquent dans la région HLA et cette notion est importante pour la compréhension

de la logique qui sous-tend l'étude de l'association de certaines maladies avec le système HLA. Le tableau VI illustre quels sont les déséquilibres d'association les plus courants dans la population caucasienne. Il est frappant de noter que les déséquilibres d'association sont les plus nombreux entre les loci C et B. En outre, un allèle donné peut être en déséquilibre avec plus d'un allèle de la région. L'exemple le plus illustratif est l'antigène B8 qui est à la fois en déséquilibre d'association avec A1, DR3 et B₁₇S de telle sorte que l'haplotype A1, B8, DR3, B₁₇S est plus fréquent qu'attendu dans la population. Ce phénomène a des implications importantes dans les études d'association du système HLA avec certaines maladies (voir article HLA et maladies, ce numéro).

Quelle est l'origine de ce phénomène et quelle importance peut-il avoir dans l'organisation de la région du CMH ? Une notion de génétique de population nous apprend que dans une panmixie, à l'équilibre et en l'absence de sélection, les

associations gamétiques préférentielles devraient être égales à zéro et, en terme d'évolution, ce déséquilibre d'association est plus long à disparaître lorsque les loci sont étroitement liés l'un à l'autre. Ceci pourrait expliquer pourquoi les loci B et C présentent encore de nombreuses associations gamétiques puisque l'on peut calculer, au taux de recombinaison de 0.2%, qu'il faut 20,000 années pour atteindre l'équilibre entre ces deux loci. Or, ce laps de temps correspond approximativement au nombre d'années écoulées depuis la séparation des grands groupes humains. Donc, les associations gamétiques nombreuses observées pour les loci C et B seraient dues au fait que certains allèles de ces deux loci n'ont pas encore atteint leur équilibre génique. Par contre, les mêmes arguments ne peuvent être employés pour expliquer les associations préférentielles entre les loci A et B et B et D puisque leurs taux de recombinaison respectifs prédisent que ces loci devraient être en équilibre. Une des hypothèses avancées à l'heure actuelle pour expliquer ces observations postule que c'est par sélection naturelle que ces déséquilibres se maintien-

nent c'est-à-dire que certains haplotypes ont conféré aux individus qui les possédaient un avantage sélectif sous la pression de l'environnement⁷³.

En conclusion, le CMH et une région chromosomique dont les gènes en étroite liaison codent pour un ensemble de produits qui forment une unité fonctionnelle intimement liée aux phénomènes de reconnaissance du soi, et du non-soi, et par conséquence de la défense de l'organisme. Ce rôle s'effectue grâce aux phénomènes immunitaires les plus évolués : l'immunité cellulaire et humorale. Cependant, ces hypothèses restent encore, pour une large part à être démontrées. Le complexe HLA représente le segment du génome humain actuellement le mieux connu et dont l'étude pourra, sans doute servir de modèle pour l'étude de d'autres segments chromosomiques présentant comme lui un ensemble d'allèles agissant de façon synergique afin de remplir une fonction bien déterminée.

Tableau V

Fréquence antigénique* HLA-A, B, C, DR dans la population caucasienne de Montréal (n+260)

A1	22.7	Cw1	9.2
A2	51.5	Cw2	8.6
A3	22.3	Cw3	16.8
Aw23	5.8	Cw4	20.5
Aw24	15.9	Cw5	n.f.
A25	2.3	Cw6	n.f.
A26	7.8	blancs	90
A11	8.8		
A28	8.5		
A29	9.6		
Aw30	3.9		
Aw31	9.0		
Aw32	6.5		
Aw33	n.f.		
blancs	10.8		
B5	11.5	(n = 50)	
B7	22.7	DR1	16.6
B8	17.7	DR2	35.4
B12	28.1	DR3	18.7
B13	3.8	DR4	16.6
B14	10.0	DR5	18.7
B15	13.1	DRw6	n.f.
Bw38	2.0	DR7	25
Bw39	3.6	blancs	54
B17	7.3		
B18	8.8		
Bw21	11.2		
Bw22	3.8		
B27	9.6		
Bw35	18.5		
B37	1.9		
B40	10.4		
blancs	4.6		

* en pourcentage

Tableau VI

Associations gamétiques* entre les différents loci

A et B	B et C	B et DR	B et Bf
A3, B7	B12, Cw5	B7, DR2	B5, F
A1, B8	B13, Cw6	B8, DR3	B7, F1
A9, B12	B15, Cw3	B12, DR7	B8, S
A29, B12	B17, Cw6	B13, DR7	B12, S
Aw30, B18	B18, Cw5	B17, DR7	B18, F1
Aw33, B14	Bw22, Cw1	Bw35, DR1	
	Bw22, Cw3		
	B27, Cw1		
	B27, Cw2		
	Bw35, Cw4		
	B40, Cw2		
	B40, Cw3		

* données tirées de Bodmer, W.F., British Medical Bulletin, 34, 309-316, 1978. Seules les associations significatives à $p < 0.001$ sont présentées.

Pour en savoir plus

Bach, F.H., van Rood, J.J.:

The major histocompatibility complex-genetics and biology. N.E.J.M. 295, 806-813, 1976.

Bach, F.H., van Rood, J.J.

The major histocompatibility complex-genetics and biology. N.E.J.M. 295, 872-878, 1976.

Bach, F.H., van Rood, J.J.

The major histocompatibility complex genetics and biology. N.E.J.M. 295, 927-936, 1976.

Histocompatibility Testing, 1977.

Éditeur: Bodmer, W.F. et coll. Munksgaard, Copenhagen, 1978.

Bodmer, W.F. (éditeur).

The HLA system. British Medical Bulletin 34, no. 3, pp. 213-321, 1978.

remerciements

Je tiens à remercier F. Nadon, A. Vanyaka et M. Mallette pour leur aide technique ainsi que Danielle Jacques pour sa précieuse collaboration.

summary

The Major Histocompatibility Complex consists of a series of genes located on the short arm of chromosome No. 6. The principal characteristics of that system are complexity, polymorphism and linkage disequilibrium. The CMH is complex because it consists in a series of genes which are distinct from one another and yet in very close linkage. These genes code for products of four kinds. Class I products, detectable serologically and called HAC-A.B.C; Class II products controlled by genes presumably involved in the Immune Response, HLA-D and DR; Class III products complement components B, C2 and C4 and finally, isoenzymes GLO and PGM3. Each locus of this chromosomal region is highly polymorphic so much so that, in a population, it is almost impossible to find two identical individuals. Finally, some alleles of these loci are in linkage disequilibrium with one another.

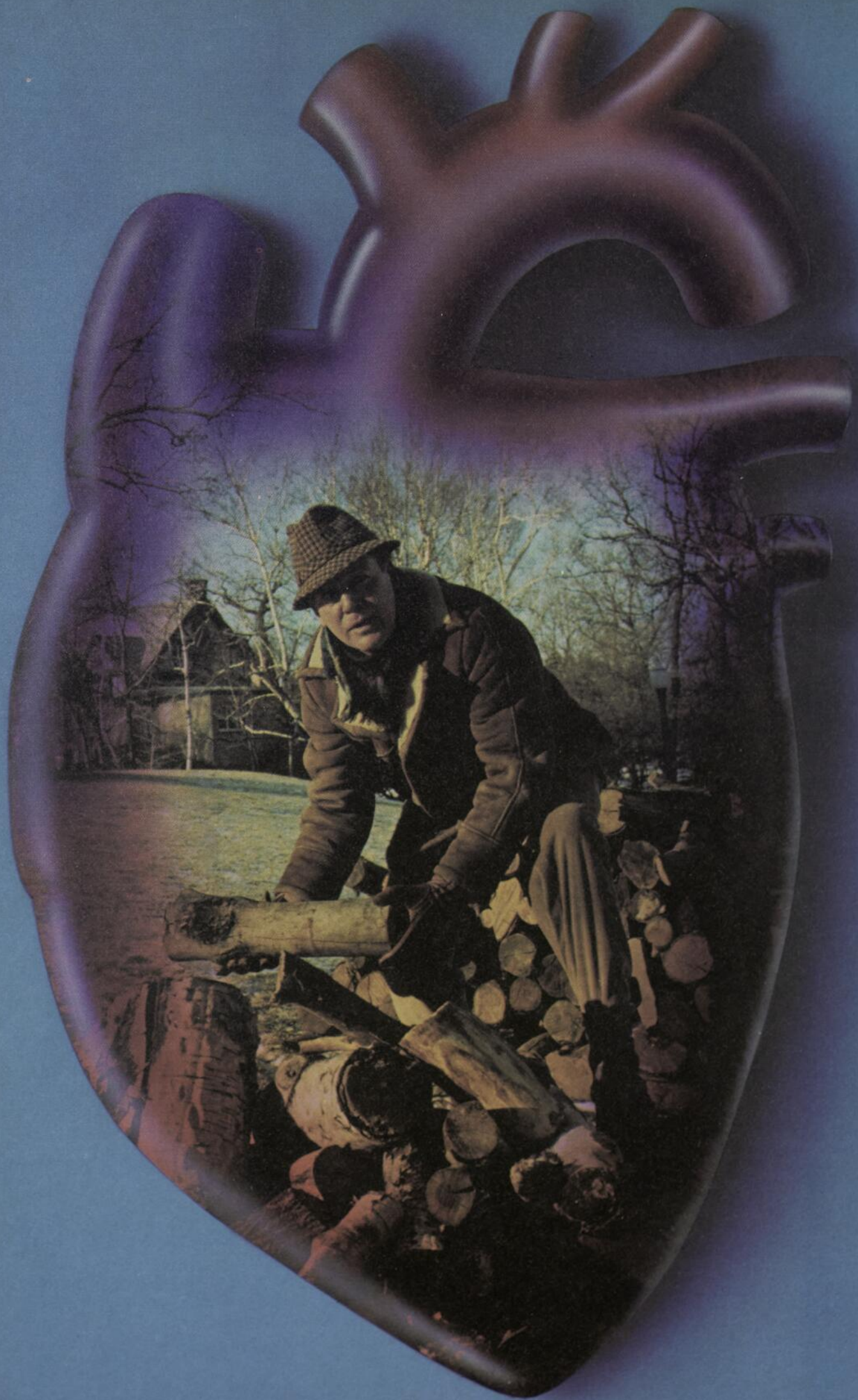
Histocompatibility Testing, 1980.

Éditeur: Terasaki, P.I. et coll. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California, 1980.

AABB publication (éditeur: McCullough, J.)

The biology and function of the Major Histocompatibility Complex. Novembre 1980.

Bibliographie complète sur demande auprès de l'auteur.



G
fa

L'âge

ALDO

ALDO
de s'a

ALDO

Un
les
de

W
S
&
C

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.¹

ALDOMET* réduit la résistance périphérique

Le méthyl-dopa (ALDOMET*) abaisse la tension artérielle en réduisant la résistance périphérique.² 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."³

"En règle générale, l'hypotension d'effort et les variations tensionnelles diurnes surviennent rarement pendant un traitement au méthyl-dopa."³
(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."⁴ (citation traduite)

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

 **ldomet***

(MÉTHYLDOPA, norme de MSD)



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

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 présenteront une épreuve directe de Coombs positive développeront une anémie hémolytique. La présence passée 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 prompte 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 hématalogue 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 artériosclérotique 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 hématologiques:** 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[®]", *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

HLA et physiologie lymphocytaire

André Lebrun⁽¹⁾

Résumé

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité HLA apparaît comme la pierre angulaire d'un système immunologique de défense axé sur le lymphocyte. Grâce à la coordination qu'il opère des mécanismes de reconnaissance de ce qui est soi ou étranger, il permet à chaque organisme de répondre à des agressions variées, endogènes ou exogènes, infectieuses ou tissulaires. La culture mixte lymphocytaire et diverses approches techniques apparentées nous ont grandement éclairés sur le rôle de différentes catégories de déterminants HLA dans les nombreuses interactions cellulaires aboutissant à la production d'effecteurs cytotoxiques cellulaires et/ou sérologiques, et au développement de cellules-mémoire. Quoique le domaine de la transplantation ait servi de moteur à ces études, les obstacles que ce système dresse face aux greffes continuent à en limiter l'usage.

La perception actuelle du rôle du Complexe Majeur d'Histocompatibilité HLA (CMH) en immunologie cellulaire s'est développée au cours des deux dernières décades, suite à des approches diverses. Elle a bénéficié des développements sérologiques, et a permis en retour d'expliquer certaines fonctions des spécificités antigéniques déterminées par la sérologie. Aussi, s'il fut un temps où les sérologistes et les immunologistes cellulaires se disputaient la primauté d'une approche sur l'autre, on s'entend aujourd'hui sur leur complémentarité tant *in vitro* qu'*in vivo*. Nous avons choisi de traiter ce sujet en l'intégrant au cheminement historique global du CMH parce que cette façon permet non seulement de faire le point sur l'état des connaissances actuelles, mais aussi d'en saisir le pourquoi. Ainsi pourra-t-on mieux se situer face à l'effort de recherche qui se poursuit dans ce domaine.

I.- Le phénomène de la transformation lymphocytaire

Le lymphocyte circulant est longtemps apparu comme une cellule sans intérêt. Mais on le sait aujourd'hui capable d'une très grande versatilité fonctionnelle par le biais du phénomène unique de la dédifférenciation cellulaire i.e. le passage d'un état «mature» de fin de lignée, à celui de précurseur «immature». Il revient à Hungerford et Nowell en 1958 d'avoir démontré que le lymphocyte circulant n'est pas à un stade irréversible de différenciation

tel que suggéré par le modèle érythroïde et myéloïde. Il peut être induit par un mitogène (ex. : PHA) à se transformer en une cellule «immature» d'allure blastique, capable de division, prolifération et différenciation. En effet, à l'examen direct, ces lymphocytes ainsi stimulés, augmentent le volume de leur cytoplasme et de leur noyau ; ce dernier acquiert des nucléoles alors que sa chromatine devient finement granulaire ; la membrane cytoplasmique développe des pseudopodes ; des cellules en mitoses sont retrouvées et des incubations avec du C₁₄ permettent de suivre la trace de cet isotope dans les cellules filles au fur et à mesure que la culture progresse.

Au début, on a considéré ce phénomène non-spécifique en ce sens que les lymphocytes de tous les individus normaux répondent à ce stimulus. Puis on a réussi à l'inhiber par des traitements divers : RX, mitocycine C, etc¹. Très tôt, on s'est rendu compte que la réponse pouvait aussi être diminuée dans certains états pathologiques et en particulier chez des malades avec déficit immunitaire. Cette réaction est alors devenue un test de l'état de compétence immune cellulaire dans diverses situations et a ouvert la voie à la recherche de nombreuses autres substances mitogéniques : PWM, Con A, PPD, etc. On est ainsi parvenu à élaborer une batterie de mitogènes, chacun assez spécifiques de classe de lymphocytes (T, B). Pour certaines pathologies soupçonnées d'origine ou de répercussions immunologiques, ces réactions peuvent être assez caractéristiques pour leur reconnaître une utilité nosologique (ex. : arthrite rhu-

1) M.D., Centre de recherche, Hématologie Hôpital du Sacré-Coeur Montréal.

Abbreviations

- B.F.:** facteur blastogénique («blastogenic factor»)
Con A: Concanavalin A
CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité HLA
CML: «Cell mediated lympholysis»
HCT: «Homozygous cell typing»
MLC: «Mixed leukocyte culture»
MLR: «Mixed leukocyte reaction»
PHA: phytohémagglutinine
PWM: «Pokeweed mitogen»
PLT: «Primed lymphocyte typing»

matoïde juvénile : Con A+, PHA- ou Con A-, PHA+). Enfin tout récemment, on a pu établir que certains de ces mitogènes pouvaient faire apparaître à la surface de lymphocytes qui n'en manifestent pas d'habitude, des antigènes de type DR soit auto-logues, soit «allogéniques»^{2,3}, ce qui ouvre la porte à de nouvelles hypothèses sur la façon dont les cellules transformées peuvent être détectées dans un organisme.

II.- La réaction mixte lymphocytaire («Mixed Lymphocyte Reaction» : MLR) Conception initiale

Il s'agit là d'un très bel exemple de l'interdépendance des connaissances vers le progrès. Au début des années 60, la perception du système H-2 de la souris affichait plusieurs longueurs d'avance sur le système HLA dont seuls quelques antigènes avaient été identifiés. Mais déjà quelques équipes de greffeurs de reins étaient en action en utilisant tant des donneurs vivants apparentés que des reins prélevés chez des mourants. On rencontrait certes de nombreux échecs, mais aussi, suffisamment de succès pour justifier la poursuite en ce sens. La première greffe de rein à Montréal, fut réalisée en 1963 à l'hôpital Royal Victoria. Ce n'est donc pas tout à fait par hasard qu'un Ph.D. en recherche dans le service d'hématologie de cette institution eut l'idée de vérifier si la transformation blastique lymphocytaire décrite précédemment pouvait être aussi induite par des cellules étrangères. Elle constata ainsi que les leucocytes non-purifiés de deux individus non-apparentés, mis en culture dans des conditions appropriées donnaient lieu au même type de lymphocytes transformés par la PHA quoique la réaction soit quantitativement moins intense. Par contre, aucune transformation n'était observée en cultivant dans les mêmes conditions les cellules de jumeaux monozygotes⁴. La réaction lymphocytaire était donc une réponse à des antigènes tissulaires reconnus différents, alors qu'une absence de réaction témoignait d'un degré «d'identité» comparable à celle des jumeaux monozygotes. Barbara Bain venait de doter le monde scientifique d'un nouveau test d'histocompatibilité, générateur de beaucoup d'espoir pour l'avenir de la greffe. Cette publication «princeps» du début de 1964 fut rapidement confirmée quelques mois plus tard par Fritz Bach⁵. Une limitation importante entravait cependant la MLR comme test d'histocompatibilité : la réponse observée était bidirectionnelle, en ce sens que les cellules des deux individus mises en présence se stimulent de façon réciproque quand elles sont incompatibles. Dans le but de permettre l'appréciation de la réponse propre à un individu, Bach et coll.⁶ ont développé une MLR uni-directionnelle: le traitement par la mitomycine C d'un groupe de leucocytes les empêche d'entrer en mitose en bloquant le dédoublement des

chaînes ADN, sans pour autant modifier leur viabilité, nécessaire à la préservation de leur capacité stimulante. Un résultat comparable est obtenu par l'exposition des cellules aux RX⁷. Après ce traitement, les cellules stimulantes sont mélangées aux cellules répondantes de façon stérile, et le tout est cultivé dans des conditions appropriées (milieu, plasma, antibiotiques, 37°C). Vers le cinquième jour, ce qui correspond le plus souvent au pic de la transformation blastique, on ajoute pour quelques heures, un marqueur isotopique (H³-thymidine ou C¹⁴) dont l'incorporation aux chaînes d'ADN en phase de dédoublement permet de mesurer l'intensité de la réponse. C'est ce qu'on désigne aujourd'hui comme la MLR primaire (I) (Tableau I).

Tableau I

Culture mixte lymphocytaire MLR I

Identification des cellules	Cellules traitées par Mitomycine (m)	Cellules en culture	Durée de l'incubation	Durée de l'incorporation de H ³ -thymidine
A		A +	4 à 6 jours	18 à 24 heures
B	Bm	Bm		

Lien avec HLA et greffe

Parallèlement à ces progrès, les sérologistes du HLA ne perdaient pas leur temps : en 1964, la première série de gènes allèles était proposée⁸, suivie quelques années plus tard d'une deuxième⁹, suite à l'identification de nombreuses spécificités antigéniques nouvelles. Des greffes de peau pratiquées entre individus apparentés et caractérisés par des identités HLA variables permirent d'affirmer le rôle majeur du HLA en transplantation¹⁰. Le mode de transmission des gènes HLA permettait de prédire que chaque nouvel enfant d'une famille avait 25% des chances d'être identique pour ce système à l'un ou l'autre membre de sa fratrie. L'hypothèse que la MLR détectait des différences d'histocompatibilité HLA fut vérifiée par des études de populations et de familles. De nombreuses cultures pratiquées entre frères et sœurs de diverses familles aboutirent à quelque 25% de réactions négatives qui, après vérification sérologique, correspondaient bien, à de rares exceptions près, aux individus HLA identiques¹¹. De plus, il s'avérait possible de relier l'intensité d'une réponse à des degrés d'incompatibilité, les situations d'haplo-identité provoquant dans l'ensemble une stimulation moindre que celles d'incompatibilité complète¹². La corrélation avec les résultats obtenus en greffe de peau s'en trouvait renforcée d'autant. Du coup, tout semblait devenir clair : la MLR pouvait être perçue comme le modèle *in vitro* du rejet *in vivo*, les deux étant régis par des différences de type HLA.

Ce bel optimisme ne parvenait cependant pas à répondre tout à fait aux interrogations découlant de certaines observations. En plus des quelques cas exceptionnels de stimulation entre membres HLA identiques d'une même famille, force était de constater une situation semblable entre individus HLA identiques non-apparentés dans 90% des cas environ¹³. On a beaucoup discuté alors sur la possibilité de différences qualitatives reconnaissables en MLR, mais échappant à la discrimination des anticorps utilisés en sérologie. De plus, les résultats en greffes rénales en prove-



**Amoxil...
le gagnant
et toujours
champion
pour la
cinquième
année consécutive**

Amoxil*

(AMOXICILLINE)

**L'antibiotique le
plus souvent
prescrit**

Une monographie du produit
est délivrée sur demande

Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.

*Marque déposée 2769

Usager inscrit

LABORATOIRES AYERST[†]
division de Ayerst, McKenna & Harrison, inc.
Montréal, Canada

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

CANADA

nance de donneurs mourants suggéraient à plusieurs, au début des années 1970, que le degré de compatibilité HLA déterminé par la sérologie n'influaient pas de façon significative sur la survie des greffons.

Le locus MLR

Heureusement, un premier élément de solution vint de l'observation que la stimulation en MLR relevait de différences antigéniques liées au locus HLA-B^{14, 15}. Cette affirmation a été rendue possible par l'étude en MLR de familles dont un membre présentait une recombinaison entre les loci A et B (Tableau II). Ce phénomène se produit dans environ 0.8% des naissances et les chromosomes maternels sont impliqués quatre (4) fois plus souvent que ceux d'origine paternelle. Dans ce cas, l'enfant recombinant ne peut être ni complètement identique, ni complètement différent des autres membres de la famille. Avec certains, il pourra ne différer que par un antigène du locus A, ce qui se traduit par une absence de réponse en MLR. Avec d'autres, une seule différence antigénique sera détectée au locus B et on observe alors une réponse positive en MLR. Grâce à cette démonstration, on était en mesure de formuler une explication aux cas mentionnés plus haut, de stimulation entre individus apparentés HLA identiques, et les résultats obtenus par l'étude de quelques familles informatives ne tardèrent pas à être publiés^{16, 17}. Dans ces familles (Tableau III), trois membres dont deux HLA-A,B identiques (a/c) et un autre haploidentique (a/d), affichaient des réponses paradoxales en MLR : alors que les deux identiques se stimulaient de façon réciproque, les cellules de l'haploidentique cultivées avec celles des deux identiques s'avéraient répondeuses et stimulantes en regard de l'un mais non pour l'autre. En faisant appel à un locus MLR rattaché au locus B, mais situé en dehors de la région définie par les loci A et B, on pouvait comprendre qu'une recombinaison entre le locus B et ce nouveau locus MLR rendrait « identiques » en MLR deux individus autrement HLA semi-identiques selon la sérologie. Le locus D était né.

Caractéristiques du locus D

L'analyse des études familiales permettait de conclure que ce locus était intimement lié au locus B dont il n'était séparé que par 0.8 unité de recombinaison. Comme pour les gènes A et B, sa transmission se faisait selon le modèle des gènes liés. D'autre part, l'étude en MLR des cas de HLA-A, B identiques non-apparentés, suggérait que les gènes de ce locus étaient soumis à la même règle du « déséquilibre d'association »¹⁸ puisqu'une forte majorité des réactions négatives étaient rencontrées avec un faible nombre de phénotypes, soit les plus communs. Mais on constata que mêmes dans ces cas, on pouvait distinguer

Tableau II

Culture mixte lymphocytaire :
effet de différence au locus A ou B

	Père				Mère			
Haplotypes parentaux	a1	a2	b1	b2	c1	c2	d1	d2
Transmission chez enfants	a1	a2	a1	a2	b1	b2	b1	b2
	c1	c2	d1	d2	c1	c2	d1	d2
Réponse en MLR + ou - avec			+	+	-	-	+	+
Enfant recombinant			a1	a2			a1	a2
			c1	d2			c1	d2
Loci Différents	B		A		A et B		A et B	

Note: désignation des haplotypes : a, b (paternels) ; c, d (maternels)
désignation des loci : 1 : A ; 2 : B

Tableau III

Culture mixte lymphocytaire :
Effet de différence au locus D

	Père						Mère					
Haplotypes parentaux	a1	a2	a3	b1	b2	b3	c1	c2	c3	d1	d2	d3
Transmission chez enfants	a1	a2	a3	a1	a2	a3	b1	b2	b3	b1	b2	b3
	c1	c2	c3	d1	d2	d3	c1	c2	c3	d1	d2	d3
Réponse en MLR + ou -				+	+		-	-	-	+	+	+
Enfant recombinant				a1	a2	a3				a1	a2	a3
				c1	c2	d3				c1	c2	d3
Loci différents	D			A et B			A, B, D			A, B, D		

Note: désignation des haplotypes : a, b (paternels) ; c, d (maternels)
désignation des loci : 1 : A ; 2 : B ; 3 : C

pour un phénotype A, B donné, des individus mutuellement non-réactionnels en MLR, et qui devenaient stimulants quand confrontés avec les membres d'un autre sous-groupe identiques pour le même phénotype A, B. Ceci était la suggestion la plus évidente de l'existence d'allèles au locus D¹⁹ (Tableau IV).

Le typage des déterminants D

En raison d'implications avantageuses pressenties pour la greffe, le typage des déterminants au locus D au moyen de cellules homozygotes à ce locus (HCT : «homozygous cell typing»), est devenu un objectif majeur de recherche. Ce type de cellules est plus facilement identifiable au sein de familles dont les parents partagent un haplotype commun (Tableau V). Dans pareil cas, on peut détecter des enfants dont

le phénotype HLA est identique à celui du père ou de la mère, et si l'haplotype commun est aussi porteur de la même spécificité D, la MLR sera négative entre ces enfants et leurs parents. D'autre part, un autre enfant peut hériter ces haplotypes identiques et être ainsi homozygote au locus D. Si tel est le cas, ses lymphocytes répondront à la stimulation des autres cellules différentes dans la famille, sans par ailleurs pouvoir stimuler les lymphocytes hétérozygotes porteurs de l'haplotype commun, y compris ceux de ses parents. Ces cellules définissent donc un allèle du locus D et peuvent alors servir à en rechercher la présence chez des individus non-apparentés, ce qui se traduit par une «absence» de réponse de la cellule soumise au typage HCT.

En fait, il existe plusieurs causes de variations d'une réponse de typage HCT, lesquelles en limitent l'interprétation. Mentionnons en particulier : les facteurs d'ordre

Tableau IV

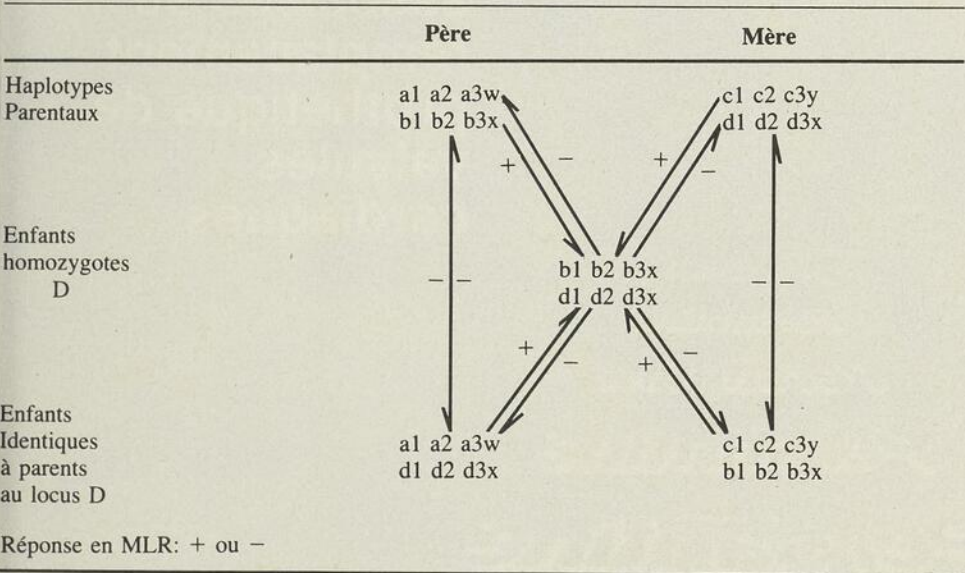
Culture mixte lymphocytaire:
individus non-apparentés, HLA-A, B identiques

	Groupe I	Groupe II	Loci différents
Phénotypes HLA	e1 f2 w3 g1 h2 x3	e1 f2 y3 g1 h2 z3	D
Réponse en MLR + ou -	e1 f2 w3 g1 h2 x3	e1 f2 y3 g1 h2 z3	D
Loci identiques	A B D	A B D	

Note: désignation des loci: 1:A, 2:B; 3:D.
désignation des antigènes HLA: e, f, g, h (loci A et B)
w, x, y, z (locus D)

Tableau V

Culture mixte lymphocytaire:
typage par cellules homozygotes D



Note: désignation des haplotypes: a, b (paternels), c, d (maternels)
désignation des loci: 1: A; 2: B; 3: D
désignation des antigènes D: w, x, y

technique; l'état immunologique des cellules répondantes ou stimulantes; la production de facteur blastogénique non-spécifique par les cellules homozygotes de typage en réaction aux différences antigéniques portées par l'haplotype non-identique de la cellule hétérozygote à typer; le rôle de loci mineurs; enfin l'existence possible de gènes de stimulation, gènes suppresseurs, gènes de réponses spécifiques au locus D (par référence aux gènes de la souris).

Mais d'autres raisons d'ordre pratique font que cette approche est difficilement applicable en clinique du moins pour l'instant. La détection et la préservation de cellules homozygotes au locus D exigent un travail énorme. Le typage au moyen de ces cellules nécessite une culture régulière, donc de longues périodes de manipulation. D'autre part, s'il s'agit de détecter un donneur vivant apparenté compatible, une

MLR négative entre le malade et un membre de la famille suffit, sans qu'il soit besoin d'identifier les allèles au locus D. Dans le cas de la greffe rénale, les indications d'avoir recours à un donneur vivant sont maintenant rares, car il est devenu difficile de justifier cette approche comportant des risques, compte tenu du succès considérable des greffes à partir de "reins de mourants". Bien sûr, on peut prédire que dans ces cas et autres greffes d'organes, une sélection basée sur le HCT devrait améliorer davantage la survie des greffons. Mais, il est présentement impossible d'y avoir recours à cause du temps trop long requis pour une MLC («Mixed Lymphocyte Culture») et d'une technologie encore inadéquate à préserver pour de longues périodes, les organes prélevés.

Des efforts de recherche majeurs ont été déployés au cours de la dernière

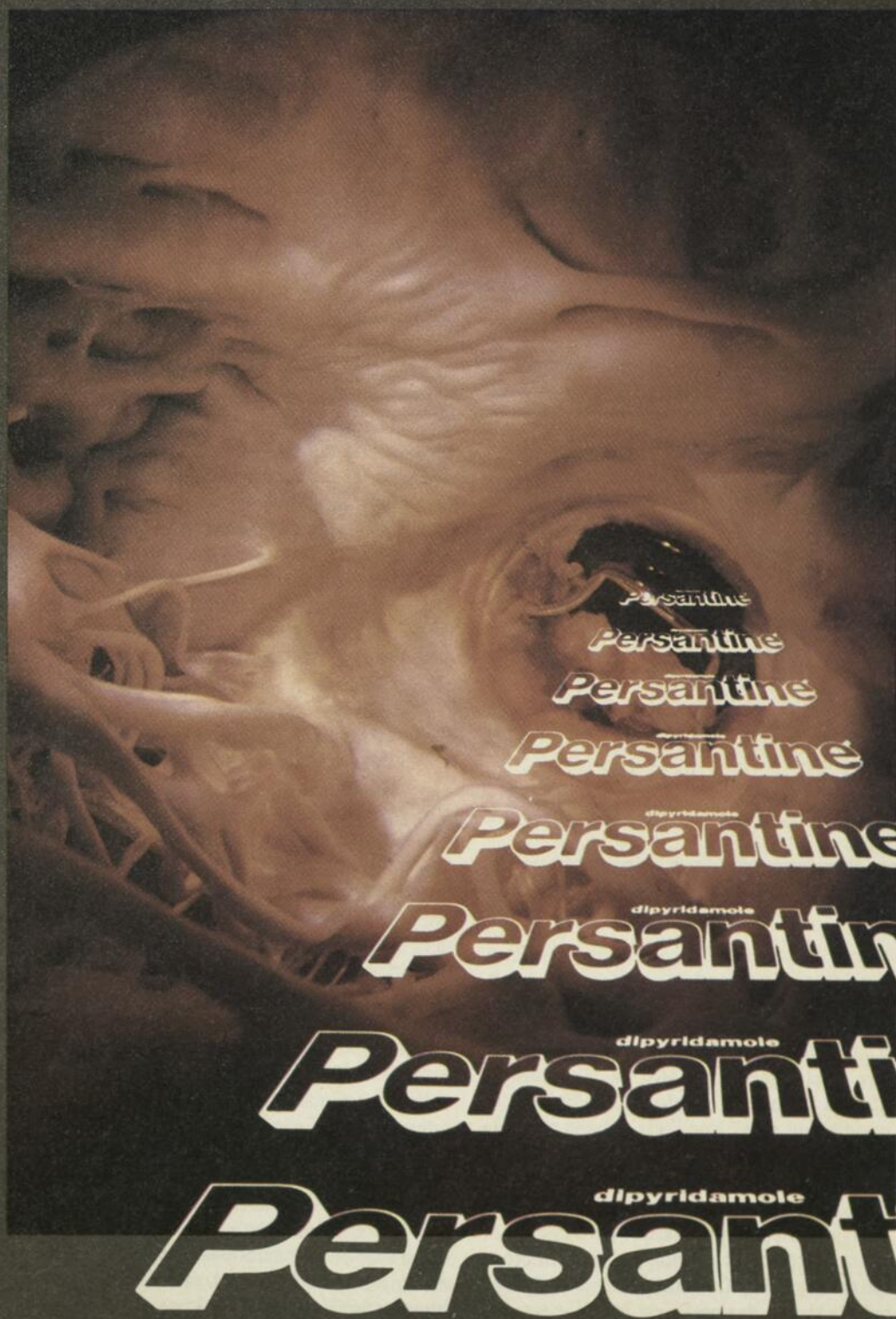
décennie pour résoudre ce problème. Si la technique de MLC a pu être modifiée de façon à requérir moins de cellules et moins de milieu, les tentatives de raccourcir la MLC classique ont donné des résultats peu convaincants. Par contre, la pression en ce sens a conduit à une innovation très intéressante qui a pour beaucoup contribué à la compréhension du rôle des divers gènes HLA dans la séquence des réactions cellulaires.

III.- PLT ou MLR II

La MLR est unique en immunologie par le fait qu'elle survient rapidement sans qu'il y ait eu sensibilisation préalable. De façon générale, une réaction en MLR I est détectable dès le troisième jour, le maximum de la réponse se situe vers les cinquième et sixième jours, puis elle s'atténue progressivement pour revenir au niveau des témoins vers le dixième jour. Toutefois, d'aucuns avaient constaté que certains individus sensibilisés par une greffe de peau ou des injections de leucocytes manifestaient une tendance à une réponse plus précoce en MLR quand on les soumettait à l'effet stimulant des cellules sensibilisantes^{20, 21}. Le phénomène suggérait un rôle possible pour des cellules de mémoire en MLR. Puisque la culture mixte détectait des différences au locus D on pensa à raffiner la méthode pour lui faire générer des cellules de mémoire spécifiques à un seul produit du locus D. On espérait de cette façon pouvoir réaliser le typage des spécificités de type D en obviant aux limitations décrites pour l'approche HCT. C'est ce qu'on a appelé le test de PLT («Primed lymphocyte typing») ou MLR II^{22, 23}. En voici le rationnel (Tableau VI): les cellules de deux individus apparentés haploidentiques en HLA (haplotypes a/c, a/d) sont mises en culture dans des conditions de stimulation unidirectionnelle (A + Bm). Au bout de 10 jours, les lymphocytes ont retrouvé leurs caractères morphologiques de maturité mais un pourcentage gardent en mémoire la sensibilisation qu'ils ont développée à l'endroit de la spécificité présumée portée par le locus D de l'haplotype différent. La restimulation des cellules de mémoire du groupe A par le même antigène présent sur la cellule initiale (Bm) ou une cellule inconnue (Xm) induit chez elles, une nouvelle transformation blastique plus précoce qu'en MLR I, le pic étant atteint après 48 heures. Si les réponses aux cellules Bm et Xm sont comparables, on peut présumer que les deux portent le déterminant D responsable de la sensibilisation initiale. Si ce déterminant manque aux cellules Xm, les lymphocytes A ne répondront pas ou peu aux autres différences qu'elles peuvent afficher.

Mais en pratique, le test de PLT n'a pu répondre à l'espoir qu'il portait de supplanter le HCT. On a vite constaté que son pouvoir discriminatoire était grandement limité par un nombre considérable de réponses intermédiaires, possiblement

Maintenant disponible, Persantine à 75 mg par comprimé



Maladie thromboembolique pour la prévention des complications thrombo-emboliques postopératoires associées au remplacement prothétique de valvules cardiaques

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

Persantine[®] 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."⁸

Persantine[®] 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 E₁ 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 (⁵¹Cr); 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 IRIBARREN, C.O.: Clinical control of patients with cardiac valve prosthesis by administering Persantine and acetylsalicylic acid. 4th Nat Congr Cardiol Mendoza, Argentina, 1972.
6. GENTON, E., et al.: Platelet-inhibiting drugs in the prevention of clinical thrombotic disease. (Part I) N Engl J Med 293(23):1174-8, December 4, 1975.
7. HARKER, L.A., et al.: Studies of platelet and fibrinogen kinetics in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 283:1302, 1970.
8. HARKER, L.A., et al.: Arterial and venous thromboembolism: kinetic characterization and evaluation of therapy. Thromb Diath Haemorrh 31:188, 1974.
9. IBARRA-PEREZ, C., et al.: Course of pregnancy in patients with artificial heart valves. AM J Med 61:504-12, October 1976.
10. RABELLO, S.C., et al.: Study of the action of Persantine on the development of patients undergoing replacement of valve prostheses. Ref Bras Clin Terap 2:95-6, 1973.
11. STEELE, P., et al.: Platelet survival time following aortic valve replacement. Circulation 51:358-62, 1975.
12. SULLIVAN, J.M., et al.: Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. N Engl J Med 284:1391, 1971.
13. TAGUCHI, K., et al.: Effect of athrombogenic therapy, especially high dose therapy of dipyridamole, after prosthetic valve replacement. J Cardiovasc Surg 16:8-15, 1975.
14. WEILY, H.S., et al.: Platelet survival in patients with substitute heart valves. N Engl J Med 290:534, 1974.



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

PAAB
CCPP

Tableau VI

Culture mixte lymphocytaire
MLR II

Identification des cellules	Cellules traitées par mitomycine	MLR I	Durée de l'incubation	Cellules ajoutées	Durée de l'incubation	Réponse H ³ -thymidine
A		A +	10 jours		2 jours	+
B	Bm	Bm		Bm		
X	Xm	A + Bm	10 jours	Xm	2 jours	+ ou -

causées par les mêmes mécanismes proposés pour expliquer ce phénomène aussi observé avec l'approche HCT (cf. antea).

Une autre explication qui apparaît particulièrement plausible, a été récemment formulée par De Wolf et coll²⁴. Selon eux, il persisterait après la MLR primaire, non seulement des cellules sensibilisées mais aussi des clones de lymphocytes non-sensibilisés. Qu'il y ait ou non restimulation spécifique à l'antigène D initial, ceux-ci seraient capables de générer une réponse primaire contre le ou les nouveaux antigènes D portés par les cellules inconnues. Cette réponse, certes un peu plus tardive, pourrait soit s'ajouter à la réponse spécifique secondaire, soit donner lieu à une réaction d'intensité intermédiaire selon le cas. La vraisemblance de cette hypothèse est appuyée par la connaissance de l'existence dans une MLR, de plusieurs clones de lymphocytes capables d'être stimulés de façon successive par des cellules allogéniques différentes, tel que démontré par les expériences avec le Budr²⁵. Cependant, il serait possible d'éliminer l'effet de ces clones en procédant à la restimulation au jour 17 de la MLC primaire, plutôt qu'au jour 10. Cet astuce s'apparente à l'approche de stimulations successives préconisée par Crosier²⁶. Tous deux permettraient une meilleure discrimination en PLT.

Pourtant, même dans ces conditions améliorées, il est peu vraisemblable que l'approche PLT puisse remplacer l'HCT. Certes, les déterminants Dw et DRw, qu'on pense reconnus par ces techniques, manifestent beaucoup de similitude mais offrent aussi des caractéristiques distinctives. Ainsi, un produit Dw est toujours corrélé à un produit PL, mais pas l'inverse. D'autre part, les comparaisons HCT_{DR}PLT font ressortir des résultats concordants mais sans corrélation absolue. D'ailleurs, les corrélations entre les produits PL - DRw sont toujours supérieures à celles Dw-PL²⁷. Quant à l'inhibition de la MLR I par des anti-DRw spécifiques, la plus grande prudence doit être affichée dans l'interprétation de ces résultats. Car des anticorps spécifiques aux antigènes de locus B peuvent aussi inhiber une MLR de façon spécifique²⁸.

Si la controverse sur l'identité ou le caractère distinct des loci Dw-DRw est loin

d'être réglée, on peut au moins en distinguer les produits sur un plan fonctionnel. La raison en est que chacun correspond en fait à des étapes successives et interdépendantes d'un même phénomène. Dans une MLR primaire, on assisterait d'abord à une activation des lymphocytes T de type «Helper» par des déterminants Dw. Ces cellules produiraient un facteur blastogénique (B.F.) dont la fonction semble d'activer la différenciation des précurseurs cytotoxiques. En MLR II, la réponse détectée proviendrait principalement de la prolifération de ces lymphocytes T cytotoxiques suite à leur réactivation par le BF et les déterminants DRw²⁹. Cette dernière affirmation s'appuie sur l'excellence des corrélations entre les groupes PLT et DR, de même que sur la démonstration que le PLT reconnaissait des spécificités DR³⁰. Les antigènes des séries A, B, C de même que les déterminants D seraient inaptes à induire une MLT II^{31,32}. La différence dans le contrôle de ces deux phénomènes est bien illustrée par une famille informative étudiée par Sasportes et coll³². Les cellules d'un enfant homozygote Dw3, DRw3/Dw3, DRw3 donnaient un type d'identité (absence de réponse) seulement avec les cellules Dw3. Inversement en PLT, les lymphocytes sensibilisés contre ces mêmes cellules homozygotes ne reconnaissaient que les proteurs DRw3.

Depuis, on a rapporté plusieurs cas de MLR I positive entre membres d'une même famille HLA-DR phénotypiquement identiques³³, et un cas vraisemblable de recombinaison entre les loci D et DR, ce qui tend à consacrer leur distinction génétique³⁴. Il est d'autre part vrai que des différences DRw semblent ajouter à l'intensité d'une MLR I déclenchée par des déterminants Dw³⁵. Mais ceci peut s'expliquer par la cinétique de la MLR I qui génère très tôt des lymphocytes cytolytiques. Cette propriété est d'ailleurs exploitée dans la réaction de CML que nous allons maintenant aborder.

IV.- La CML («Cell Mediated Lympholysis»)

La CML peut être vue aujourd'hui comme le précurseur de la MLR II. Elle suppose aussi la production de cellules

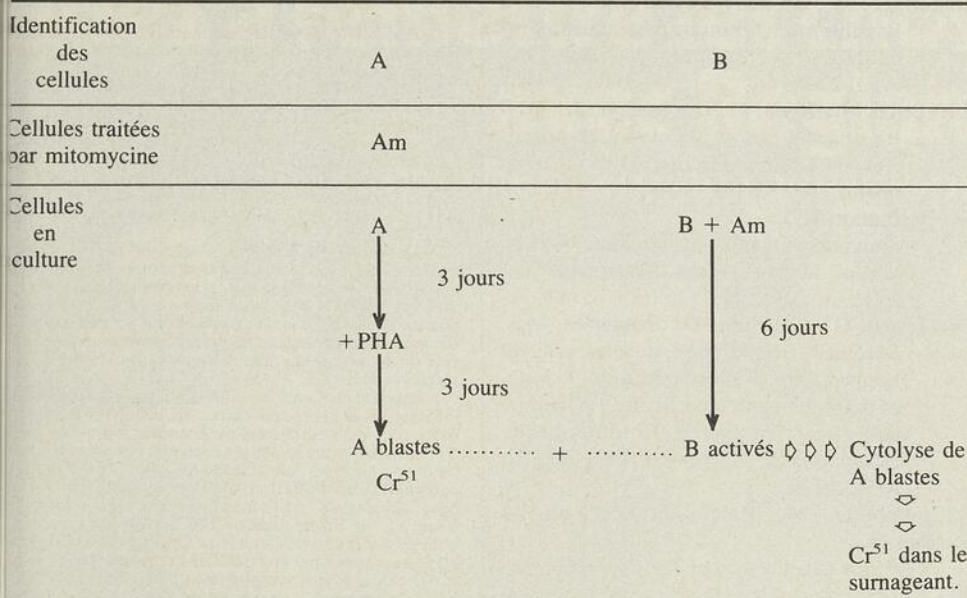
cytotoxiques au cours d'une MLR I. Cependant, elle n'attend pas la période optimale de 10 jours avant d'en vérifier la présence. C'est sans doute pour cette raison que la réaction de CML doit avoir recours à un artifice technique opérationnel quoique non parfaitement compris : la présence de cellules effectrices de la cytolysé dans une MLR est ici démontrée en conditionnant certaines cellules, autologues à celles responsables de la stimulation initiale, à devenir des cibles plus évidentes par un traitement préalable à la PHA et le Cr⁵¹. La transformation blastique qui en résulte semble rendre les cellules cibles plus sensibles à l'action des lymphocytes cytolytiques alors que la libération du Cr⁵¹ dans le surnageant sert d'indice de l'intensité de la cytolysé. Plusieurs variantes techniques de cette approche générale sont présentement à l'étude³⁶ (Tableau VII).

Dès la découverte du locus D et de son rôle dans la MLR primaire, on ne tarda pas à démontrer que la CML semblait nécessiter une activation préalable par des déterminants de type D et que les cibles de la réaction étaient constituées par les antigènes HLA-B, ou d'autres structures génétiquement liées³⁷. Mais rapidement, il apparut des exceptions permettant de préciser que cette activation n'avait pas à provenir nécessairement de différences au locus D majeur (D2)³⁸. De plus, la réaction semblait pouvoir être dirigée contre des déterminants autres que A, B. On sait maintenant que les antigènes DRw peuvent aussi être visés^{39,40}, de même que d'autres déterminants encore imparfaitement définis. Le parallélisme avec la PLT devient possible quoiqu'il faille souligner leurs caractéristiques distinctives réelles ou apparentes.

Ainsi la PLT dont les cellules sont réactivées par les déterminants DRw à la surface des lymphocytes B et non par ceux des gènes A, B, C, génère une réponse maximale en 2 jours. Dans la CML, on ne peut parler vraiment de réactivation. C'est le pouvoir cytolytique de cellules déjà activées que l'on mesure, et les lymphocytes blastiques de type PHA ne sont ajoutés à la culture unidirectionnelle initiale que pour servir de cibles. Ils sont d'ailleurs de type T. On n'a pu jusqu'à maintenant formuler d'explication aux observations selon lesquelles

Tableau VII

Culture mixte lymphocytaire
CML



les cellules cytolytiques de la MLR II seraient dirigées contre les déterminants DRw, alors que dans la CML, elles s'attaqueraient autant aux déterminants SD («serologically defined : A, B») que DRw. Il est vrai que de façon générale, les lymphocytes T ne sont pas reconnus porteurs de spécificités DRw alors que les caractères A, B, C y sont bien présents. Mais on sait depuis peu que des nouveaux antigènes de spécificité DRw peuvent être détectés de façon transitoire à la surface des lymphocytes transformés par la PHA^{2, 3}, de sorte que le phénomène de la CML devrait être réévalué en fonction du rôle possible de ces nouveaux déterminants à la surface des cellules cibles.

Sommaire et conclusion

La facilité avec laquelle on identifie maintenant les donneurs compatibles pour les transfusions érythrocytaires continue comme au tout début, à soutenir l'espoir de ceux qui croient en la possibilité de greffes d'autres tissus sans rejet. Bien sûr, le typage sérologique des antigènes HLA et a culture mixte lymphocytaire ont une utilité reconnue et opérationnelle pour la sélection du donneur le plus acceptable. Mais il faut bien reconnaître que malgré les progrès impressionnants accomplis dans cette voie, au cours des trente dernières années, nous ne disposons toujours pas de test indicateur d'une compatibilité suffisante pour prévenir les complications sérieuses et, trop souvent encore, fatales. Par contre, cet immense effort de recherche a eu le mérite de nous doter d'approches techniques permettant de mieux comprendre *in vitro* la complexité de phénomènes que des raisons évidentes d'éthique ne nous auraient pas autorisés à étudier chez l'homme. On sait maintenant que la production de cellules cytolytiques est un

des mécanismes par lesquels l'organisme se débarrasse des agressions de produits reconnus étrangers. Le déclenchement de cette production passe par un système de reconnaissance très élaboré dont la pierre angulaire semble le complexe majeur d'histocompatibilité HLA. Après l'activation initiale des cellules T «Helper» ou null (précurseurs) par des lymphocytes B porteurs de spécificités Dw d'autres produits du complexe (DRw) coordonnent la différenciation et la prolifération cellulaire vers une génération d'effecteurs cytotoxiques. Des facteurs sériques, stimulants ou inhibiteurs, sont également générés pour assister les cellules au cours des opérations. Enfin, des lymphocytes suppresseurs contrôlent l'intensité de la réaction. La mise sur pied d'effectifs de défense spécifiques à un antigène donné, accuse une période de latence de quelques jours suite à une première agression. Cette attente est ramenée à moins de deux jours lors d'une attaque subséquente grâce à la «mémoire» des lymphocytes cytotoxiques sensibilisés.

On s'est interrogé sur la vraisemblance d'une réponse spécifique à tous les antigènes d'ordre végétal, animal ou microorganismes existant dans la nature. Une théorie polyclonale spécifique et universelle apparaît en effet peu économique sur le plan biologique. Peut-être en va-t-il autrement. La dérégulation de l'expression d'antigènes DR de spécificité autologue ou allogénique par divers mitogènes (Con A, PHA), et la sensibilisation de cellules cibles à l'action précoce d'effecteurs cytolytiques telle que révélée en CML, portent à penser que ce mécanisme pourrait s'adapter à plusieurs types d'agressions, peut-être surtout virales. Du moins, cette hypothèse abonde dans le sens du phénomène de restriction d'identité de type HLA observé lors de la réponse à certains virus⁴¹. Quand on songe au rôle primordial que le MHC sem-

ble tenir sous ce rapport, on se console des difficultés qu'il occasionne dans le domaine de la transplantation.

summary

The basis of our immunological defenses are the lymphocyte and the HLA Major Histocompatibility Complex. The latter coordinates the mechanisms of self-recognition, leading to specific responses against various foreign antigens either exogenous or endogenous, of infectious or tissular origin. The mixed lymphocyte culture has opened the way to certain technical modifications (or development). Altogether, these various approaches have been of great help to establish the role of HLA determinants in numerous cellular interactions involving the production of cellular and/or serological cytotoxic effectors and the development of memory cells. Ironically, the main motivation of researchers working in the field has always been to obtain better results in transplantation. But one can foresee that the complexity of the system is still limiting this type of activities.

bibliographie

1. Lebrun, A., Bain, B.: Effect of mitomycin C dosage on PHA stimulation and on the one-way mixed leukocyte reaction. *Transplantation*, 11 : 567-569, 1971.
2. Metzgar, R.S., Bertoglio, J., Anderson, J.K., Bouvard, G.D., Ruscetti, F.W.: Detection of HLA-DRw (Ia-like) antigens on human T lymphocytes grown in tissue culture. *J. Immunol.*, 122: 949-953, 1979.
3. Gerbase-Delima, M., Kraemer, M.H., Novo, N.F., Paeva, E.R., Mendes, N.F.: Expression of HLA-DR antigens on T lymphocytes. *Tiss. Ant.*, 15: 257-266, 1980.
4. Bain B., Vas, M.R., Lowenstein, L.: The development of large immature mononuclear cells in mixed leukocyte cultures. *Blood* 23: 108-116, 1964.
5. Bach F.H., Hirschhorn K. **Lymphocyte interaction:** A potential histocompatibility test *in vitro*. *Science*, 143: 813-814, 1964.
6. Bach, F.H., Voynow: One way stimulation in mixed leukocyte cultures. *Science*, 153: 545, 1966.
7. Kasakura, S., Lowenstein, L.: Irradiated and preserved leukocytes in MLC. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 125: 355-360, 1967.
8. Payne, R., Tripp, M., Weigle, J., Bodmer, W.F., Bodmer, J.: A new leukocyte iso-antigen system in man. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 29: 285-295, 1964.
9. Dausset, J., Colombani, J., Legrand, L., Feingold, N.: Le deuxième sub-locus du système HLA. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 8: 841-846, 1968.
10. Dausset, J., Rapaport, F.T., Ivanyi, P., Colombani, J.: Tissue alloantigens and transplantation, dans Balner H., Cleton F.D., Eernisse J.G., éd., *Histocompatibility testing*, p. 63-72, Munksgaard, Copenhagen 1965.

- 11. Albertini, R.J., Bach, F.H.:**
Quantitative assay of antigenic disparity at HL-A the major histocompatibility locus in man. *J. Exp. Med.*, 128: 639-651, 1968.
- 12. Eijvoogel, V.P.:**
HLA identity and one-allelic differences in families and unrelated individuals, dans Terasaki P.I., éd. *Histocompatibility testing* p. 523-529, Munksgaard, Copenhagen, 1970.
- 13. Van Rood, J.J., Eijvoogel V.P.:**
HL-A identical phenotypes and genotypes in unrelated individuals. *Lancet*, 1: 698, 1970.
- 14. Yunis, E.J., Plate, J.M., Ward, F.E., Seigler, H.F., Amos, D.B.:**
Anomalous MLR responsiveness among siblings. *Transpl. Proc.*, III: 118-120, 1971.
- 15. Lebrun, A., Sasportes, M., Lebrun, D., Dausset, J.:**
Rôle prépondérant du deuxième locus HLA (ou d'un gène lié) dans la réaction de culture mixte lymphocytaire. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 273: 2130-2133, 1971.
- 16. Yunis, E.J., Amos, D.B.:**
Three closely linked genetic systems relevant to transplantation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 68: 3031, 1971.
- 17. Sasportes, M., Lebrun, A., Rapaport, F.T., Dausset, J.:**
Studies of skin allograft and mixed lymphocyte reaction in HLA genotyped families. *Transpl. Proc.*, 4: 209-218, 1972.
- 18. Décary, F.:**
Génétique du système HLA. *Union Méd. Can.* (ce numéro).
- 19. Mempel, W., Grosse-Wilde, H., Albert, E., Thierfelder, S.:**
Atypical MLC reaction in HLA typed related and unrelated pairs. *Transpl. Proc.*, V: 401-408, 1973.
- 20. Dausset, J., Le Calvez, H., Sasportes, M., Rapaport, F.T.:**
Immunisation croisée entre frères contre des antigènes leucoplaquettaires du système HU-2. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 7: 643, 1967.
- 21. Bondevik, H., Thorsby, E.T.:**
Still a role for HLA in the MLC-interaction. *Proc. 8th Leuk. Cult. Conf.*, Lindehl-Kiessling éd., Academic Press, New-York, P. 255-260, 1974.
- 22. Fradelizi, D., Dausset, J.:**
Mixed lymphocyte reactivity of human lymphocytes primed in vitro. I. Secondary response to allogenic lymphocytes. *Europ. J. Immunol.*, 5: 295, 1975.
- 23. Sheehy, M.J., Sandel, P.M., Bach M.L., Wank, K.:**
HLA-D LD (lymphocyte defined) typing: a rapid assay with primed lymphocytes. *Science*, 188: 1308, 1975.
- 24. De Wolf, W.C., Carrol, P.G., Yunis, E.J.:**
The genetics of PLT response I. Methodology for optimal PLT discrimination. *J. Immunol.*, 122: 860-865, 1979.
- 25. Zoschke, D.C., Bach, F.H.:**
Specificity of allogeneic cell recognition by human lymphocytes in vitro. *Science*, 172: 1350, 1971.
- 26. Crosier, P., Sasportes, M., Mawas, C., Charmot, D.:**
Maximizing the discriminative ability of primed LD typing cells (PLTs). *Transpl. Proc.*, IX¹: 413-415, 1977.
- 27. Sasportes, M.:**
Culture lymphocytaire mixte et système HLA-D. Dans: *Le complexe principal d'histocompatibilité de l'homme (HLA)*, p. 101 ss. 1978.
- 28. Jonker, M., de Rooy-Dayer, L.:**
Possible mechanisms by which alloantiserum inhibit in the MLC test. *Tiss. Ant.*, 15: 1-10, 1980.
- 29. Votila, M., Rode, H.N., Gordon, J.:**
Blastogenic factor: its role in the mixed leukocyte culture reaction. *Europ. J. Immunol.*, 8: 133-138, 1978.
- 30. Hartzman, R.J.:**
Summary of the first international Workshop on human primed LD typing. *Tiss. Ant.*, 13: 203, 1979.
- 31. Mawas, C., Charmot, D., Sasportes, M.:**
Secondary response of in vitro primed lymphocytes to allogeneic cells. I. Role of HLA antigens and MLR stimulating determinants in secondary in vitro proliferation responses. *Immunogenetics*, 2: 449, 1975.
- 32. Sasportes, M., Fradelizi, D., Nunez-Roldan, A.:**
Close genetic relationships between determinants of the HLA-D region detected by MLR I, MLR II and B serology. *Transpl. Proc.*, 10: 57-62, 1978.
- 33. Reinsmoen, N.L., Noreen, H.J., Friend, P.S., Giblett, E.R., Greenberg, L.J.:**
Anomalous MLC reactivity between HLA-A, B, C, DR identical siblings. *Tiss. Ant.*, 13: 19-34, 1979.
- 34. Sachs, J.A., Jaraquemada, D., Festenstein, H.:**
Intra HLA-D region recombinant maps HLA-DR between HLA-B and HLA-D. *Tiss. Ant.*, 17: 43, 1981.
- 35. Fradelizi, D., Nunez-Roldan, A., Sasportes, M.:**
Human Ia like B lymphocyte antigens stimulating activity in primary mixed lymphocyte reaction. *Eur. J. Immunol.*, 8: 88-93, 1978.
- 36. Bradley, B., Charmot, D., Goulmy E., Johnsen, H.E., Kristensen, T., Mawas, C.:**
Histocompatibility typing by CML. Workshop II. Technical standardization. *Tiss. Ant.*, 16: 73-90, 1980.
- 37. Eijvoogel, V.P., Bois, R. du, Melief, C.J. et coll.:**
Lymphocyte activation and destruction in vitro relation to MLC and HLA. *Transpl. Proc.*, 5: 415-420, 1973.
- 38. Mawas, C., Sasportes, M., Christen, Y. et coll.:**
Cell mediated lympholysis (CML) in the absence of LD 2 MLR and CML in the presence of SD1-SD2 identity in two HLA-genotyped families. *Transpl. Proc.*, 5: 1683-1689, 1973.
- 39. Feighery, C., Stastny, P.:**
Specific inhibition of T cell mediated cytotoxicity by alloantiserum against HLA-D related (DR) antigens. *Transpl. Proc.*, 11: 708-711, 1979.
- 40. Singal, D.P., Wadia, Y.J.:**
Genetics of cell mediated lympholysis in man. *Tiss. Ant.*, 15: 177-181, 1980.
- 41. Doherty, P.C., Zinkernagel, R.M.:**
A biological role for the major histocompatibility antigens. *Lancet*, 1: 1406-1409, 1975.

Reglan®

(chlorhydrate de métoclopramide)

CLASSIFICATION: Reglan® marque de chlorhydrate de métoclopramide est un modificateur de la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur.

INDICATIONS: Reglan est indiqué comme adjuvant dans le traitement du ralentissement de la vidange gastrique relié à la gastrite sub-aiguë et chronique et aux séquelles d'interventions chirurgicales telles la vagotomie et la pyloroplastie. Pour de telles indications, s'il y a ralentissement de la vidange gastrique, Reglan peut soulager les symptômes de nausées, vomissements, gonflements, douleur épigastrique.

On a démontré l'utilité du Reglan pour faciliter l'intubation du petit intestin.

CONTRE-INDICATIONS: Reglan ne devrait pas être administré en association avec des inhibiteurs de la MAO, des antidépresseurs tricycliques, des sympathicomimétiques ou avec des aliments dont le contenu en tyramine est élevé puisque l'innocuité d'une telle association n'a pas été établie. Par mesure de précaution, on devrait laisser écouler un intervalle de deux semaines entre l'utilisation de l'une de ces substances et de Reglan.

L'innocuité de Reglan au cours de la grossesse n'ayant pas été établie, le produit ne devrait pas être utilisé chez les femmes qui sont ou qui pourraient devenir enceintes à moins que le médecin estime que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques possibles pour le fœtus.

AVERTISSEMENT: Les médicaments dont l'activité est du type "atropinique" ne devraient pas être utilisés en même temps que le Reglan puisque ces médicaments tendent à annuler l'effet de Reglan sur la motilité gastro-intestinale. Reglan ne devrait pas être utilisé en association avec des ganglioprogéniques ou des neuroleptiques puissants ou des agents acétylcholinomimétiques puisqu'une potentialisation de leurs effets pourrait survenir. Des effets sédatifs additionnels peuvent survenir lorsque Reglan est administré en même temps que des sédatifs hypnotiques, narcotiques ou tranquillisants.

MISE EN GARDE: Reglan ne devrait pas être utilisé chez les patients souffrant d'épilepsie et de syndromes extrapyramidaux à moins que les effets bénéfiques attendus dépassent les risques d'aggraver ces symptômes. Reglan ne semble pas aggraver les manifestations de la maladie de Parkinson chez les patients traités au lévodopa. A cause des risques de manifestations extrapyramidales, le métoclopramide ne devrait pas être utilisé chez les enfants, à moins que l'indication pour son usage ait été clairement établie.

On ne devrait pas dépasser la posologie recommandée pour le Reglan puisqu'une posologie excédentaire ne produirait pas une augmentation de l'effet correspondant sur le plan clinique. La posologie recommandée pour les enfants ne devrait pas dépasser 0.5 mg/kg par jour.

Comme le métoclopramide accélère l'activité péristaltique anormalement lente de l'intestin grêle et de l'estomac, il peut changer l'absorption de médicaments administrés oralement. L'absorption des médicaments par l'intestin grêle peut être accélérée (e.g. acétaminophène, tétracycline, L-dopa, etc.), lorsque par ailleurs, l'absorption de médicaments par l'estomac peut être ralentie (e.g. digoxine).

EFFETS SECONDAIRES: De la somnolence, de la fatigue, de la lassitude se produisent chez approximativement 10% des patients à posologie recommandée. Des effets secondaires moins fréquents se produisant chez 5% des patients sont: insomnie, céphalées, étourdissements ou dérangement de l'intestin.

Des manifestations parkinsoniennes et/ou autres symptômes extrapyramidaux ont été rapportés chez approximativement 1% des patients. Ils se manifestent le plus souvent comme de l'agitation, grimaces, mouvements involontaires, rarement le torticolis, convulsions musculaires, crise oculogyre, protrusion rythmique de la langue ou trismus. De telles réactions semblent se produire le plus souvent chez les enfants et adolescents, et particulièrement à la suite d'une posologie plus grande que recommandée. On a rapporté une augmentation de la fréquence et de la gravité des crises lors de l'emploi de Reglan chez des patients épileptiques.

SYMPTOMES ET TRAITEMENT DE L'INTOXICATION: Les effets secondaires extrapyramidaux décrits au paragraphe précédent sont les effets secondaires le plus souvent rapportés à la suite d'une posologie excessive. Pour le traitement de l'intoxication, l'on recommande un lavage gastrique, une surveillance étroite du patient et des mesures de soutien.

Des antiparkinsoniens, des antihistaminiques/anticholinergiques tels le chlorhydrate de diphénhydramine contrôlent efficacement les réactions extrapyramidales.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Note: La posologie totale quotidienne ne doit pas dépasser 0.5 mg/kg de poids corporel. **Adultes:** Comprimés: 1/2 à 1 comprimé (5-10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas et au coucher. **Sirop:** 5 à 10 ml (5-10 mg) trois ou quatre fois par jour avant les repas et au coucher. **Ampoules:** Quand l'administration parentérale est indiquée: une ampoule (10 mg) I.M. ou I.V. (lentement), deux ou trois fois par jour si nécessaire. **Enfants:** (5 à 14 ans) **Sirop:** 2.5 à 5 ml (2.5-5 mg) trois fois par jour avant les repas. **Intubation de l'intestin grêle:** **Adultes:** Une ampoule (10 mg) lentement I.V. de préférence au moment où le bout du tube atteint la région pylorique. **Enfants:** Dose unique de 0.1 mg/kg lentement I.V.

PRÉSENTATION: Comprimés: Chaque comprimé bleu, sécable contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Disponible en flacons de 100 et 500. DIN 386014. **Sirop:** Chaque ml contient 1 mg de chlorhydrate de métoclopramide. Flacons de 100 ml DIN 386022. **Injectable:** Chaque ampoule de 2 ml contient 10 mg de chlorhydrate de métoclopramide dans une solution claire et incolore. Conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Boîtes de 5 et de 50 ampoules. DIN 386006.

Monographie du produit disponible sur demande.

A.H. ROBINS

A.H. ROBINS CANADA LTD./LTEE
MONTREAL, QUEBEC

Quand la stase gastrique interrompt le transit gastro-intestinal supérieur, aidez à remettre les choses en marche avec Reglan.[®]

(chlorhydrate de métopramide)



Si la stase gastrique cause l'arrêt de la motilité gastro-intestinale supérieure, le nom à retenir pour remettre les choses en marche est Reglan.[®] Reglan comprimés, Reglan sirop ou Reglan injectable. Quelle que soit la forme pharmaceutique que vous préférez, Reglan régularise la motilité du tractus gastro-intestinal supérieur systématiquement, en augmentant la force des contractions, en provoquant la distension du tube duodénal et en accélérant le transit du tractus gastro-intestinal supérieur.

Reglan aide ainsi à soulager la flatulence, les nausées, les vomissements et les malaises épigastriques, et ce, sans effet sur les sécrétions gastriques ou l'activité motrice du côlon.

Alors, la prochaine fois qu'une gastrite ou que les séquelles chirurgicales entraîneront une stase gastrique, rappelez-vous le Reglan de Robins. Le comprimé Reglan, le sirop Reglan ou l'injection Reglan.

Trois moyens de soulagement, pour aider à remettre les choses en marche.

enseignements posologiques sont sur la page opposée.

A·H·ROBINS

A.H. ROBINS CANADA LTD./LTEE
MONTREAL, QUEBEC

PAAB
CCPP

110 ans! La force de l'Union

Textes choisis par Gabrielle Faucher

Le "Condurango"

Le public médical devra enfin se réjouir de l'arrivée du fameux Condurango, si vanté par certains médecins des Etats-Unis et que l'on regarde comme un spécifique sûr contre le cancer et ses différentes variétés, et contre la syphilis constitutionnelle. Au mois de juillet dernier, si je m'en souviens bien, quelques journaux de cette cité firent mention de la découverte de cette plante, mais ne donnèrent aucun détail, vu le peu de renseignements qu'ils avaient eus sur le sujet. Aujourd'hui, je suis à même de renseigner le public d'une manière plus certaine, plus claire et plus étendue, car j'ai reçu une circulaire qui donne toute l'histoire de ce remède nouveau, grâce à la générosité de MM. Lafon et Vernier, pharmaciens de cette cité, qui viennent d'en recevoir une certaine quantité. Je traduis: "Dans le Sud de l'Equateur, se trouvent les vignes du Condurango. Les indigènes de ce pays croyaient que le fruit de cette vigne était un poison violent et il est parmi eux une tradition qui dit qu'une femme voyant son mari presque aux portes du tombeau, par suite d'un cancer qui le faisait souffrir horriblement, lui donna, non dans l'intention de le guérir, mais de le faire mourir plus sûrement, de hautes doses de décoction de Condurango. Le remède, de fatal qu'il devait être, devint bienfaisant, car ce pauvre Indien revint à la vie et guérit complètement de son cancer. ...

... un certain médecin, nommé Eguiguren, désirant mettre à l'épreuve les propriétés de la plante, l'administra à plusieurs de ses patients atteints soit de cancer ou de syphilis et obtint d'excellents résultats. ...Le gouverneur de Loja, qui avait eu vent de cette découverte, se souvint du Condurango et l'administra au malade qu'il avait fait venir spécialement à sa maison et le guérit complètement dans l'espace de six semaines. ... Senor Don Garcia Morena (président de la République de Quito) dressa une note qu'il fit parvenir à plusieurs autorités des principales villes de l'Europe et de l'Amérique. ... Le Département d'Etat à Washington lança dans le monde américain une circulaire constatant tout ce que je viens de rapporter sur le Condurango.

Cette circulaire tomba entre les mains du Dr Bliss, de Washington, ... qui en fit immédiatement l'application ... Il commença son traitement le 27 avril de l'année dernière, et le 2 juin, Madame Colfax était en parfaite conva-

lescence et complètement guérie de son cancer, du moins d'après ce qu'il constata dans le Medical Journal de New-York, à cette époque. ... Cet extrait-fluide (car c'est probablement sous cette forme qu'il devra se présenter dans le commerce) se vendra ici de douze à quinze piastres, pour la même quantité. ..."

... Maintenant, il est important pour nous, Médecins, de faire une application immédiate de ce remède, quand un chacun de nous en aura l'occasion, et d'en connaître publiquement les effets, soit dans notre journal de médecine ou dans toute autre feuille publique, pour savoir à quoi s'en tenir...

J.O. Mousseau, M.D.

Union Méd. Canada, 1 : 108, 1872.

Chronique

Faire une chronique médicale peut paraître chose assez facile, à première vue: je conseille à celui qui pense ainsi d'en essayer un peu. Voilà bientôt dix minutes que je chauffe ma machine, sans autre résultat que dix lignes d'un mérite douteux, que je me suis empressé de biffer, plus un énorme pâté qui dort sur ma page. Je l'avoue de suite, routes et cylindres sont rouillés jusqu'au centre, et je ne suis pas loin de croire que tout cet engin que j'osais appeler mon appareil littéraire n'est plus guère bon, faute d'usage, qu'à rédiger des formules pour les patients qui ont la bonté de s'adresser à ma littérature. Et pourtant, il faut une chronique à tout prix; plusieurs prétendent qu'un journal soucieux de son honneur, fut-il médical, ne saurait s'en passer. Qu'est-ce qu'une chronique ordinaire? Un babil léger ou sérieux sur les hommes et les choses du jour présent, mêlé d'un grain de sel fin et d'un peu de médisance, si c'est possible. Mais une chronique médicale est bien autrement onéreuse: faire descendre les fils d'Hippocrate de leur gravité professionnelle, les forcer à déridier un instant leurs fronts solennels, les distraire des hautes préoccupations du moment, voilà une tâche capable d'effrayer le courage le plus téméraire. ...

Les développements immenses donnés aux sciences modernes ont fait dire à un écrivain que Dieu semblait trouver l'homme assez mûr, pour lui

laisser pénétrer une partie de ses secrets. En effet, ce dernier doit se sentir fier en présence des conquêtes immenses faites dans le champ de la science, depuis cinquante années. A cette époque, il lui fallait, pour se déplacer, se servir de ses jambes, monter en voiture ou déployer sa voile aux vents; sa pensée écrite prenait un an à faire le tour du monde, le séjour sur la terre et l'eau lui était seul connu; il empruntait sa force que de lui-même, ou à peu près, son pouvoir était borné par mille obstacles encore insurmontés.

Aujourd'hui, quel changement! Il franchit l'espace plus rapide que l'oiseau qui fuit, il s'arrête pour jeter sa pensée, comme la foudre, à des milliers de lieues, il parle à l'oreille de son semblable d'un coin de l'univers à l'autre, puis il va, plus hardi que l'aigle, défier les astres par delà les nuages...

... La médecine, en Canada, a peu fait encore pour l'instruction mutuelle de ses membres, mais le mouvement actuel promet bien pour l'avenir. On semble se persuader qu'on a droit d'être lu sans être Galien ni Trousseau, et que notre science peut bien se passer, à la rigueur, des formes élégantes qui sont indispensables à des genres plus légers. En effet, tout ce qu'on peut exiger de la médecine, c'est la correction du langage et le respect aux lois de la grammaire. La littérature médicale est encore à créer ici. Occupés des moyens d'organiser les études professionnelles sur une base solide, et de répondre aux premiers besoins de la jeunesse, les hommes voués au professorat n'ont guère pu songer encore qu'à assimiler les travaux faits par leurs devanciers d'Europe et des Etats-Unis, en y mêlant le fruit de leur expérience personnelle. Aujourd'hui que le Canada a sa place marquée parmi les nations, que la fortune publique et privée se fait plus haute et plus entreprenante, la profession sent le besoin de s'affirmer, par des productions indigènes, et de prêter la main à la grande oeuvre de progrès qui s'opère dans tous les coins du globe. Nous représentons la médecine française en Amérique, et si celle-ci tient une des premières places littéraires en Europe, le moins que nous devons ambitionner, c'est d'élever la nôtre au rang qui lui est assigné par le nombre et les capacités de ses membres. La création d'un journal comme celui-ci répond donc à un besoin national autant qu'à une légitime ambition...

Dr L.J.P. DesRosiers

Union Méd. Canada, 1 : 41, 1872.

INDÉRAL-LA...

NOUVEAUX HORIZONS...



La technologie moderne a permis la mise au point d'un nouveau système de libération thérapeutique du bêta-bloquant le plus éprouvé et le plus digne de confiance.

La gélule INDÉRAL-LA, monodose quotidienne, libère INDÉRAL progressivement produisant des taux sanguins soutenus et un blocage des récepteurs bêta-adrénergiques maintenu pendant 24 heures à l'état d'équilibre dynamique.†

INDÉRAL-LA

UNE FOIS PAR JOUR

réduit l'hypertension et maîtrise l'angor de façon soutenue pendant 24 heures.

INDÉRAL-LA est destiné au traitement d'entretien chez les malades dont l'état requiert 160 ou 320 mg par jour.

NOUVEAU... INDÉRAL-LA

une formulation à action prolongée
qui régularise le taux selon lequel
INDÉRAL pénètre
dans le sang.



Dans l'angor et l'hypertension,
INDÉRAL-LA, à raison de 160 mg,
une fois par jour, a un effet clinique
similaire à celui de 40 mg de propranolol administrés quatre fois par jour —
espacés de façon idéale.

**INDÉRAL-LA offre la protection
du blocage bêta adrénergique
soutenu.**

 **INDÉRAL***-LA
(chlorhydrate de propranolol)

GÉLULES À LIBÉRATION PROGRESSIVE

*TOUJOURS une décennie en avance sur
les autres bêta-bloquants.*

La pharmacocinétique d'Indéral-LA

Une gélule de 160 mg contient
plus de 200 granules ren-
fermant INDÉRAL et entourés
d'une membrane perméable
insoluble. Lorsque les sucs
gastriques pénètrent le granule,
une proportion d'INDÉRAL est
dissoute et libérée progres-
sivement de façon bien réglée,
produisant des taux sanguins
soutenus pendant
24 heures.

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

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
Une monographie du produit est délivrée sur demande.

INDÉRAL*LA

(chlorhydrate de propranolol)

gélules de 160 mg à libération progressive

Agent anti-angineux et antihypertensif

Actions

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

Indications

Traitement d'entretien de l'hypertension et prophylaxie de l'angor. Dans l'hypertension, le chlorhydrate de propranolol est ordinairement utilisé en association avec d'autres médicaments, particulièrement un diurétique thiazidique. Il peut cependant être administré seul ou à titre de traitement d'attaque chez certains malades qui, selon l'opinion du médecin, doivent recevoir d'abord un bêta-bloquant plutôt qu'un diurétique. INDÉRAL-LA s'est révélé compatible en association avec un diurétique thiazidique ou un vasodilatateur périphérique et celle-ci est généralement plus efficace qu'INDÉRAL-LA seul. Les expériences avec les autres agents antihypertensifs d'usage courant n'ont révélé aucune incompatibilité.

On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. La formule à action prolongée peut servir au traitement d'entretien pourvu qu'elle convienne aux exigences de la posologie indiquée. INDÉRAL-LA ne doit pas être utilisé dans le traitement d'urgence des crises d'hypertension.

Contre-indications

INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol) est contre-indiqué en présence des circonstances suivantes:

- 1) bronchospasme ou asthme
- 2) rhinite allergique au cours de la saison pollinique
- 3) bradycardie sinusale et bloc cardiaque du second ou du troisième degré
- 4) choc cardiogène
- 5) défaillance du ventricule droit secondaire à l'hypertension pulmonaire
- 6) insuffisance cardiaque (voir la MISE EN GARDE)

Mise en garde

Insuffisance cardiaque

La stimulation sympathique demeure un élément vital de la fonction circulatoire en présence d'insuffisance cardiaque; en conséquence, l'inhibition par blocage bêta-adrénergique représente un risque puisqu'elle peut accentuer la dépression de la contractilité myocardique et précipiter un arrêt cardiaque. INDÉRAL-LA agit de façon sélective sans abolir l'action inotrope de la digitale sur le muscle cardiaque (c'est-à-dire qui consiste à entretenir la force des contractions myocardiques). Chez les sujets qui reçoivent de la digitale, l'action inotrope positive de cette substance peut réduire l'effet inotrope négatif d'INDÉRAL. Les effets d'INDÉRAL et de la digitale s'additionnent dans la dépression de la conduction auriculo-ventriculaire.

En l'absence d'antécédents d'insuffisance cardiaque

Le maintien de la dépression du myocarde pendant une période de temps, risque, chez certains sujets, de mener à la défaillance cardiaque. Dans de rares cas, ce phénomène s'est produit à l'administration d'INDÉRAL. En conséquence, au premier symptôme d'insuffisance cardiaque, on doit administrer de la digitale et un diurétique au besoin et observer la réponse du sujet: a) si l'insuffisance cardiaque persiste, en dépit de la digitalisation et de l'administration de diurétique, on doit interrompre INDÉRAL-LA immédiatement; b) si la tachyarrhythmie est maîtrisée, continuer avec INDÉRAL-LA et le diurétique et surveiller de près jusqu'à ce que le risque de défaillance cardiaque soit passé.

Interruption brusque d'INDÉRAL en présence d'angine de poitrine

On a rapporté des exacerbations graves de l'angine de poitrine et la survenue d'infarctus du myocarde chez certains angineux lors d'interruption brusque d'INDÉRAL. Par conséquent, lorsqu'on envisage le retrait d'INDÉRAL-LA, dans ces cas, on doit réduire la posologie graduellement pendant au moins deux semaines et observer de près le malade. On procède, en substituant à INDÉRAL-LA la posologie équivalente en comprimés INDÉRAL de 40 mg administrés en prises égales au cours de la journée puis on réduit graduellement la dose. Dans les situations très urgentes, réduire de la même façon, en paliers, les doses d'INDÉRAL-LA, pendant quatre jours et sous stricte observation. Si l'angor s'aggrave, ou que survient une insuffisance coronaire aiguë, on recommande de reprendre promptement le traitement avec INDÉRAL ordinaire, au moins temporairement. De plus, les sujets atteints d'angor doivent être avertis du danger de l'interruption brusque d'INDÉRAL-LA.

Syndrôme oculomucocutané

Diverses formes d'érythème et un xérosis conjonctival ont été rapportés chez les sujets traités aux bêta-bloquants, y compris INDÉRAL. Un syndrôme oculomucocutané grave dont les signes comportent une conjonctivite sèche et un érythème pseudo-psoriasique, une otite et une sérosité sclérosante a été rapporté à l'usage au long cours d'un agent bêta-bloquant. Ce syndrôme n'a jamais été observé avec INDÉRAL, cependant, les médecins doivent être au fait de la possibilité qu'il se produise et, le cas échéant, ils doivent interrompre le traitement.

En présence de thyrotoxicose

Les effets pouvant survenir suite à l'administration au long cours d'INDÉRAL n'ont pas encore été évalués à fond. On doit consi-

dérer particulièrement le risque qu'INDÉRAL déclenche une insuffisance cardiaque. De plus, INDÉRAL-LA peut masquer les signes cliniques d'une hyperthyroïdie naissante ou en évolution ou les complications qui en résultent et donner une fausse impression d'amélioration. En conséquence, l'interruption brusque d'INDÉRAL-LA peut entraîner l'exacerbation des symptômes d'hyperthyroïdie, y compris une crise aiguë thyroïdienne. Ce peut être là un autre cas où INDÉRAL-LA doit être interrompu lentement par la diminution des prises. INDÉRAL ne fausse pas les résultats des épreuves de la fonction thyroïdienne.

Chez les sujets porteurs du syndrome de Wolff-Parkinson-White

On doit administrer INDÉRAL-LA avec circonspection puisque dans plusieurs cas, une bradycardie grave exigeant l'usage d'un entraîneur électrostimulatoire a fait suite à la tachycardie. Chez un malade, ce phénomène s'est produit après une dose d'attaque de 5 mg d'INDÉRAL.

Chirurgie urgente ou non

Le cas des angineux traités avec des bêta-bloquants et qui subissent une chirurgie urgente ou non porte à la controverse puisque le blocage des récepteurs adrénergiques bêta gêne la faculté du cœur de répondre à la stimulation réflexe transmise par voie adrénergique; mais d'autre part, l'arrêt brusque du traitement par INDÉRAL peut entraîner de graves complications (voir MISE EN GARDE). Un certain nombre de malades, traités par les agents bloqueurs des récepteurs adrénergiques bêta, ont fait une hypotension grave et prolongée en cours d'anesthésie. On a aussi éprouvé parfois de la difficulté à faire rétablir et à conserver les contractions du cœur.

Pour ces raisons, chez les angineux qui subissent une intervention chirurgicale non urgente, on doit interrompre graduellement le traitement avec INDÉRAL-LA selon les recommandations du paragraphe "Arrêt brusque du traitement" (voir MISE EN GARDE). Il existe un bon document concernant les effets cliniques et physiologiques du bêta-blocage, qui montre que ceux-ci ont disparu dans les 48 heures qui suivent le retrait du médicament.

En cas d'urgence chirurgicale, INDÉRAL-LA étant un inhibiteur compétitif des récepteurs agonistes bêta adrénergiques, ses effets sont susceptibles d'être renversés, si nécessaire, par des doses suffisantes de substances agonistes telles que l'isoprotérénol ou le lévartérol.

L'anesthésie avec des agents qui maintiennent la contractilité cardiaque par libération des catécholamines, (comme l'éther) doit être évitée chez les sujets traités avec INDÉRAL-LA.

Chez les personnes sujettes aux bronchospasmes d'origine non allergique (la bronchite chronique, l'emphysème, la bronchiectasie par exemple)

On doit administrer INDÉRAL-LA avec circonspection puisqu'il risque d'empêcher la dilatation bronchique produite par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques et par les catécholamines endogènes et exogènes.

Dans le diabète et l'hypoglycémie

INDÉRAL-LA, vu son activité bêta-bloquante, peut masquer les signes prémonitoires et les symptômes de l'hypoglycémie aiguë (changement de fréquence du pouls et de la tension artérielle). Il est particulièrement important de tenir compte de cet effet en présence de diabète instable. Les crises d'hypoglycémie peuvent s'accompagner d'une élévation subite de tension artérielle.

Grossesse

La sécurité d'INDÉRAL-LA chez la femme enceinte n'a pas été établie. Dans l'administration de quelque médicament que ce soit pendant la grossesse ou chez les femmes fécondes, on doit peser les risques possibles pour la mère et le fœtus et les avantages thérapeutiques qu'on attend du traitement. Certaines complications, telles que le retard de croissance intra-utérine ou le défaut de croissance du placenta ont été rapportées chez quelques femmes enceintes traitées avec INDÉRAL. Par ailleurs, quelques nourrissons de femmes traitées faisaient de l'hypoglycémie ou de la bradycardie à la naissance.

Chez les enfants

Les expériences chez les enfants de moins de 12 ans sont limitées, mais les indications à l'usage d'INDÉRAL-LA surviennent rarement chez les enfants; d'autre part, bien qu'il n'existe pas de preuve que les enfants réagissent différemment des adultes, on ne recommande pas moins aux médecins de procéder avec circonspection dans le traitement des enfants.

Précautions

Le ralentissement du cœur par suite de l'activité vagale non opposée est relativement fréquent chez les sujets traités avec INDÉRAL-LA; cependant, à l'occasion, une bradycardie grave se produit et elle peut causer des vertiges, des lipothymies ou de l'hypotension orthostatique. Les malades dont la réserve cardiaque est limitée doivent être surveillés pour dépister les manifestations de bradycardie excessive. S'ils deviennent symptomatiques, la dose d'INDÉRAL doit être diminuée ou, au besoin, le traitement doit être interrompu. S'il devient impératif de corriger la bradycardie, on doit recourir à l'atropine ou à l'isoprotérénol intraveineux.

L'association d'INDÉRAL et d'un diurétique thiazidique et d'un vasodilatateur périphérique produit une baisse plus marquée de la tension artérielle qu'une ou l'autre des substances isolément. Ce phénomène survient fréquemment quelle que soit la séquence choisie pour l'administration des trois agents. Le même taux de tension artérielle peut être obtenu en administrant chaque médicament en prises plus faibles que celles qui sont ordinairement recommandées. Il faut donc, lorsqu'on utilise l'association de médicaments, surveiller le malade de près jusqu'à stabilisation de sa tension.

Si le malade reçoit de la réserpine ou de la guanéthidine qui épuisent ses catécholamines, on doit le garder en observation si on administre INDÉRAL-LA simultanément. Le blocage additionnel

de celles-ci peut produire une réduction excessive du tonus sympathique au repos.

Chez les sujets en traitement au long cours avec INDÉRAL-LA, on doit procéder à intervalles réguliers aux déterminations d'usage en laboratoire. Le médicament doit être administré avec circonspection en présence de lésion de la fonction hépatique ou rénale.

Effets indésirables

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

Symptômes et traitement de l'intoxication

La littérature médicale fait état de plusieurs cas de tentative de suicide avec INDÉRAL. Dans la plupart d'entre eux, d'autres agents, dont l'alcool, étaient aussi en cause. Il y eut un décès, celui d'un sujet qui aurait ingéré 3600 mg d'INDÉRAL.

D'autre part, on a rapporté la survie de plusieurs personnes qui ont ingéré des doses uniques plus élevées encore.

Les symptômes de surdosage sont la bradycardie, l'hypotension, le bronchospasme et l'insuffisance cardiaque aiguë. En cas d'intoxication, on doit interrompre l'administration d'INDÉRAL et suivre le malade de près. On suggère de plus d'adopter les mesures thérapeutiques suivantes:

Bradycardie: Administrer de l'atropine en paliers de 0,6 mg. En l'absence de réponse au blocage vagal, donner de l'isoprotérénol en procédant avec circonspection.

Insuffisance cardiaque: Administrer de la digitale et des diurétiques.

Hypotension: Donner des vasopresseurs, par exemple, du lévartérol ou de l'épinéphrine. (Il semblerait que l'épinéphrine soit le traitement de choix).

Bronchospasme: Traiter avec l'isoprotérénol et l'aminophylline.

Posologie et mode d'administration

INDÉRAL-LA (chlorhydrate de propranolol) est destiné au traitement d'entretien chez les malades dont l'état requiert 160 ou 320 mg par jour. On doit toujours utiliser les comprimés ordinaires en début de traitement et dans l'établissement de la posologie individuelle. INDÉRAL-LA peut être préféré en traitement d'entretien à cause de la commodité de l'administration une fois par jour. Les angineux et les hypertendus qui prennent 160 ou 320 mg par jour répartis au cours de la journée peuvent passer à une ou deux gélules d'INDÉRAL-LA une fois par jour, le matin ou le soir.

Lorsque le malade est déjà traité avec un agent antihypertensif et que le médecin y associe INDÉRAL, le traitement doit être instauré avec les comprimés ordinaires et selon la posologie recommandée. Lorsque la tension artérielle est suffisamment abaissée, on peut administrer les gélules INDÉRAL-LA en traitement d'entretien à condition qu'elles conviennent aux exigences de la posologie indiquée.

Dans le traitement de l'hypertension, une réduction supplémentaire de la tension artérielle peut être obtenue, au besoin, en ajoutant un diurétique ou un vasodilatateur périphérique au traitement. Cependant, l'addition d'un autre agent antihypertensif doit être graduel; on commence par 50% de la dose usuelle recommandée afin de prévenir une baisse excessive de la tension artérielle.

Présentation

N° 3472 — Chaque carton contient 2 plaquettes monoalvéolées de 14 gélules chacune. La gélule renferme 160 mg de chlorhydrate de propranolol.

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

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

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



2635

Le rôle du système HLA en transfusion et en transplantation médullaire

Claude Perreault

Résumé

L'importance des antigènes HLA en transfusion et en transplantation repose sur deux des caractéristiques de ce système allo-antigénique: son polymorphisme et son immunogénicité. Les molécules HLA sont les cibles principales de l'allo-immunisation anti-plaquettaire. Leur importance en transfusion leucocytaire n'est cependant pas établie.

Les difficultés rencontrées en greffe de moelle proviennent du double conflit immunologique rencontré lors de toute transplantation médullaire allogénique: la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et celle de l'hôte contre le greffon (rejet). Les déterminants majeurs de ce double conflit sont le degré d'incompatibilité entre donneur et receveur et la quantité de cellules transfusées lors de la greffe. Les glycoprotéines HLA ne sont pas seuls antigènes impliqués, mais elles sont les plus immunogènes.

L'importance des antigènes HLA en transfusion et en transplantation repose sur deux des caractéristiques de ce système allo-antigénique: son polymorphisme et son immunogénicité. Quelques chiffres peuvent illustrer l'étendue de ce polymorphisme. Au Québec, l'incidence annuelle combinée d'aplasie médullaire sévère et de leucémie aigüe est d'environ deux cent cinquante. Si nous désirons trouver pour chacun de ces patients dix donneurs de plaquettes HLA-A, B identiques (sans tenir compte de la compatibilité ABO), nous devons posséder un pool de donneurs phénotypés d'environ 640,000 volontaires¹. Supposons maintenant que nous voulions trouver un donneur de moelle non apparenté HLA-A, B, D identique et négatif en MLR pour un de ces patients: les chances qu'un individu pris au hasard soit compatible, se situent entre 1/1000, si notre receveur a un phénotype commun et moins de 1/30,000 si notre patient possède un phénotype plus rare².

Les glycoprotéines HLA possèdent plusieurs déterminants antigéniques, certains "publics" d'autres "privés"³. Cette particularité structurale constitue un obstacle supplémentaire en transfusion et transplantation. Si nous transfusions à un patient HLA-A2, W24; B12, 18 les leucocytes d'un individu HLA-A2, W24, B12, 5 le receveur pourra développer diverses populations d'anticorps dirigés non seulement contre l'antigène B5 (fréquence phénotypique = 15%) mais aussi contre les antigènes B21, B35, B17 et

B15 (fréquence phénotypique = 35%) que ne possède pas le donneur⁴. Ainsi notre patient qui a reçu des transfusions provenant d'un seul donneur peut se trouver immunisé contre 51% de la population.

Le patient qui reçoit une transfusion ou une transplantation est confronté avec plusieurs systèmes allotypiques immunogènes (concept du "total antigenic load"⁵). Pour bien évaluer l'importance des antigènes HLA dans ce conflit allo-immun, nous devons aussi comprendre l'importance relative des autres systèmes antigéniques (cf tableau I). En transplantation médullaire, le système HLA est le seul dont l'importance soit reconnue, en regard du rejet et de la GVH. En transfusion par contre, plusieurs autres systèmes antigéniques peuvent influencer le devenir du produit transfusé^{6,7}. Il est essentiel à ce stade, de bien connaître la distribution des antigènes HLA à la surface des cellules médullaires et sanguines (cf. schémas 1 et 2 à partir des références^{3,5,8-18}). Les antigènes HLA-DR semblent être des marqueurs de "différentiation" au niveau des cellules hématopoïétiques. Absents au niveau des cellules-souches les plus primitives, ils apparaissent à la surface des cellules-souches plus différenciées pour ensuite disparaître des cellules plus matures que l'on retrouve dans le sang, à l'exception des lymphocytes et monocytes. Bien que la distribution des antigènes HLA-A, B, C au niveau des cellules-souches n'ait pas été étudiée de façon précise, on considère qu'ils sont présents au niveau de toutes les

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à: Dr Claude Perreault, Service d'hématologie, Centre Hospitalier Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de l'Assomption, Montréal, Québec, H1T 2M4, Canada.

ellules nucléées. Leur densité antigénique sur les éléments figurés du sang est très variable. La concentration maximale (100%) est retrouvée sur la membrane des lymphocytes B et des monocytes¹⁷. Elle est moindre au niveau des lymphocytes T¹⁰ et nettement inférieure au niveau des neutrophiles (10%)¹⁹ et des plaquettes (5%)⁸. Les antigènes HLA-A, B, C disparaissent probablement de la lignée érythroïde au stade de réticulocytes. Les antigènes érythrocytaires dénommés Bg représentent peut-être les "vestiges" des antigènes HLA-A, B, C²⁰.

Dans le texte qui suit nous étudierons l'importance des antigènes HLA en transfusion de leucocytes et plaquettes et en transplantation médullaire.

Transfusion

Plaquettaire

Les transfusions plaquettaires sont utiles dans deux situations : les thrombopathies et les thrombopénies d'origine centrale. On peut les utiliser de façon thérapeutique, c'est-à-dire lorsqu'un patient présente un accident hémorragique, ou de façon prophylactique lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $10 \times 10^9/L$. Dans un cas comme dans l'autre, le problème de l'allo-immunisation se pose rapidement²¹. Environ 70% des patients développent des anticorps qui rendent inefficaces les transfusions ultérieures^{22, 23}. L'évaluation de ces patients doit cependant tenir compte de certains facteurs non immunologiques qui peuvent diminuer le rendement de nos transfusions : fièvre, infection antibiotiques, coagulation intra-vasculaire et splénomégalie.

Les antigènes HLA sont vraisemblablement la cible principale de cette allo-immunisation. La transfusion de plaquettes HLA-identiques à des patients allo-immunisés donne un rendement supérieur à celui obtenu avec des plaquettes non HLA-identiques^{23, 25}. Cependant, avec le temps, même les plaquettes HLA-identiques deviennent inefficaces pour au moins 30% des patients. La transfusion de plaquettes phénotypées semble retarder le processus d'allo-immunisation sans prévenir complètement²⁶. Les anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques des plaquettes et les antigènes A et B²⁷ peuvent diminuer l'efficacité des transfusions. Ceci ne peut cependant pas expliquer pourquoi un si grand nombre de patients devient réfractaire aux transfusions de plaquettes. D'une part les transfusions sont habituellement ABO-compatibles et d'autre part la séquence phénotypique des antigènes plaquettaires connus (PIA, PIE, et Ko) nous permet de déduire qu'ils ne peuvent être responsables que d'une faible proportion des états réfractaires. Donc deux hypothèses peuvent être formulées : certains systèmes antigéniques nous sont

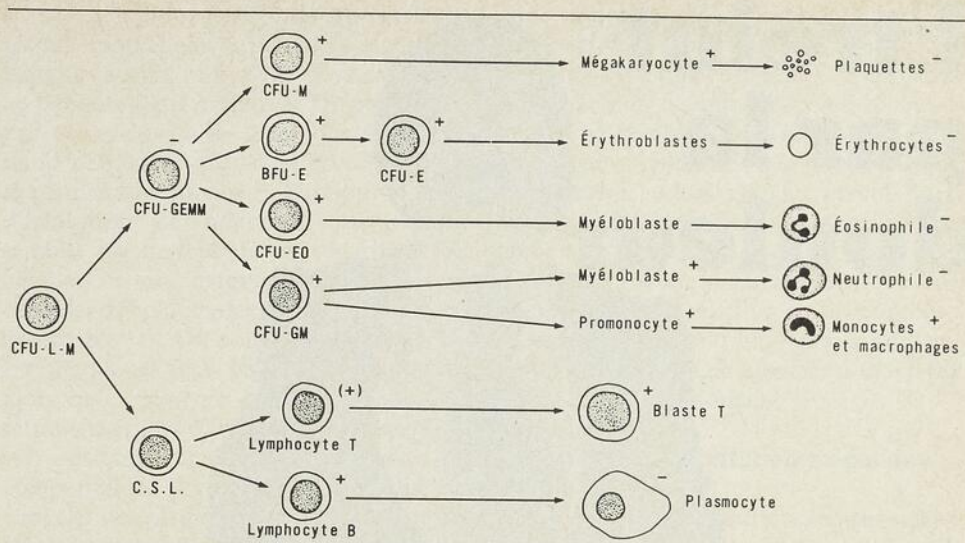


Figure 1: Distribution des antigènes HLA-DR au niveau des cellules médullaires et sanguines. (CFU-L-M : cellule-souche lympho-myéloïde) (CFU-GEMM : cellule-souche myéloïde) (C.S.L. : cellule-souche lymphoïde) (CFU-M: cellule-souche mégakaryocytaire) (BFU-E et CFU-E : cellules-souches érythroïdes) (CFU-GM : cellule-souche granulomonocytaire) (CFU-ED : cellule-souche éosinophilique).

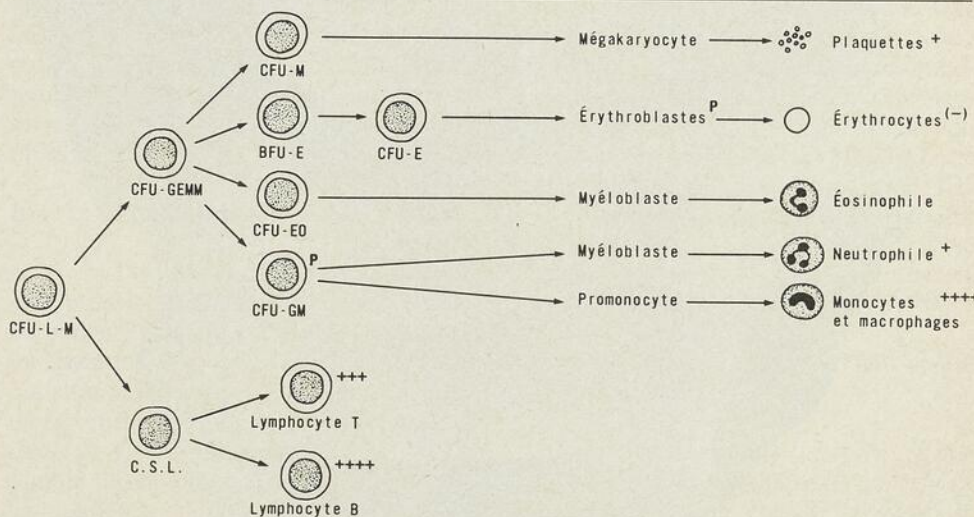


Figure 2: Distribution des antigènes HLA-A, B et C au niveau des cellules médullaires et sanguines. Leur concentration à la surface des différentes cellules est exprimée de façon semi-quantitative (+ à +++) P = Présence mais densité antigénique relative inconnue.

Tableau 1

	HLA	ABO	Système 5	Antigènes spécifiques des érythrocytes, neutrophiles et plaquettes	Antigènes spécifiques des tissus non hématopoïétiques (v.g.Sk)
Cytopénies néo-natales par allo-immunisation foeto-maternelle	NON	OUI	NON	OUI	NON
Réactions transfusionnelles et transfusions inefficaces	OUI	OUI	OUI	OUI	NON
Rejet de moelle	OUI (très probable)	NON	NON	NON	NON
Reaction du greffon contre l'hôte	OUI (très probable)	NON	NON	NON	POSSIBLE

Tableau 1: Importance clinique des divers systèmes allo-antigéniques

inconnus ou des anticorps autres que ceux dirigés contre les plaquettes peuvent causer une destruction plaquettaire. On ne peut élaborer sur la première mais deux éléments doivent être mentionnés en regard de la seconde: les complexes

immuns circulants et les anticorps anti-leucocytes. Il apparaît de plus en plus évident qu'un des rôles physiologiques des plaquettes consiste à éliminer les complexes immuns présents en circulation afin qu'ils ne se déposent pas au niveau des

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.

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

Endo*

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

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

ACTIONS

L'oxycodone est un analgésique narcotique semi-synthétique qui possède, du point de vue qualitatif, des propriétés similaires à celles de la morphine, particulièrement celles qui affectent le système nerveux central et les organes constitués de muscles lisses. Les principales propriétés thérapeutiques sont l'analgésie et la sédation. L'oxycodone, administré par voie orale, conserve au moins la moitié de son activité analgésique. En plus de la caféine, Percocet et Percocet-Demi contiennent aussi un antipyrétique analgésique non narcotique, l'acétaminophène, lequel exerce son action d'une façon semblable à celle des salicylates, mais il est dépourvu de leurs propriétés anti-inflammatoire et uricosurique. L'acétaminophène est rapidement et presque complètement absorbé dans le tube digestif; sa concentration plasmatique atteint son niveau le plus élevé dans les dix à soixante minutes.

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 **blessure à la tête**, d'autres lésions intra-crâniennes ou d'une tension intra-crânienne élevée déjà existante. Les médicaments narcotiques peuvent rendre le diagnostic plus difficile et masquer l'évolution clinique chez les malades souffrant de **blessures 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 déprimeurs 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 moite 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 tétrahydrate d'oxycodone, 325 mg d'acétaminophène et 32 mg de caféine.

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

Guide posologique complet sur demande.

aisseaux²⁸. Ces complexes se fixent aux plaquettes qui sont par la suite phagocytées par le système macrophagique. Beaucoup d'études sur les transfusions plaquettaires ont été faites chez des patients leucémiques. Or ces patients ont fréquemment des taux élevés de complexes immuns en circulation²⁹. Une étude récente a démontré que les leucémiques ayant des quantités élevées de complexes immuns circulants répondaient moins bien aux transfusions plaquettaires³⁰. Par ailleurs, les transfusions plaquettaires entraînaient une diminution de ces complexes immuns en circulation³⁰. Il est donc possible, du moins chez ce type de patients, que l'état réfractaire ne soit pas dû à une allo-immunisation mais à la présence de complexes immuns. Par ailleurs, Herzig et coll.²⁶ ont démontré que l'élimination des leucocytes contenus dans les concentrés plaquettaires permettait de rendre à nouveau efficaces les transfusions plaquettaires chez des patients allo-immunisés réfractaires. Les auteurs postulent que ces patients avaient développé des anticorps anti-leucocytes qui une fois fixés sur les neutrophiles transfusés, forment des complexes qui se déposent sur les plaquettes et entraînent ainsi leur destruction.

Devant un patient allo-immunisé, on peut suggérer la conduite suivante. Dans un premier temps on devrait tenter de trouver un donneur de plaquettes HLA-identique: ce donneur ne devra pas faire partie de la famille si le patient est un candidat à une transplantation. Si aucun individu HLA-identique n'est disponible, on doit chercher le donneur le plus compatible en tenant compte des particularités suivantes. Premièrement, les antigènes HLA—C présents sur les plaquettes semblent ne pas être immunogènes³¹. Deuxièmement, les antigènes qui donnent des réactions croisées *in vitro* sont moins immunogènes *in vivo*. Ainsi les plaquettes possédant l'antigène A28 seront peu immunogènes pour un patient ayant l'antigène A2, ces antigènes donnant des réactions croisées *in vitro*. En choisissant ainsi des donneurs dont les antigènes "étrangers" font partie du groupe de réaction croisée des antigènes du receveur, on multiplie par dix le nombre de donneurs "compatibles"³². Troisièmement, cinq antigènes du locus B (8, 12, 40, 1/4 et W6) s'expriment de façon très faible sur les plaquettes de certains individus³³. Dans cette situation semblent moins immunogènes³⁴. Quatrièmement, les individus ne possédant pas l'antigène A2, peuvent répondre favorablement aux transfusions HLA-incompatibles lorsqu'on évite de leur administrer des plaquettes A2³⁵. Cinquièmement, il est préférable de transfuser des plaquettes compatibles pour un antigène de faible fréquence qu'un antigène commun. De cette façon si le receveur s'immunise, il le fera contre une plus faible partie de la population.

Trois types d'approche se complétant mutuellement pourront être utiles dans un avenir rapproché pour transfuser les patients allo-immunisés. On ne possède pas actuellement de technique simple et fiable permettant d'évaluer la compatibilité plaquettaire *in vitro*³⁶. Un nouveau test d'inhibition de migration plaquettaire semble prometteur à cet égard³⁷. Par ailleurs, il est maintenant possible de congeler des plaquettes avec un rendement acceptable^{38, 39}. On pourrait ainsi congeler les plaquettes des patients leucémiques alors qu'ils sont en rémission pour leur retransfuser lors d'une rechute subséquente⁴⁰, évitant ainsi tout problème de compatibilité. Il est aussi concevable de congeler des plaquettes dont le phénotype HLA est connu et de constituer une réserve pour les patients allo-immunisés. Une autre approche, moins sophistiquée, consiste à absorber *in vivo* les allo-anticorps en transfusant de grandes quantités de plaquettes ou de stromas plaquettaires incompatibles afin de supprimer de façon transitoire l'état réfractaire⁴¹. Cette dernière approche pourrait être utilisée de façon plus élégante pour éliminer chez les patients leucémiques, les complexes immuns présents qui peuvent diminuer la survie de plaquettes parfaitement compatibles³⁰.

B) Leucocytaire

Les transfusions de granulocytes sont utiles pour traiter les infections chez les patients présentant un déficit qualitatif ou quantitatif en neutrophiles⁴². Comme pour les plaquettes, on peut les transfuser de façon thérapeutique^{43, 45} ou prophylactique⁴⁷. Cette dernière attitude nous semble cependant peu recommandable car les patients s'immunisent rapidement contre les leucocytes⁴⁶ ce qui rend difficile toute transfusion leucocytaire ou plaquettaire subséquente. De plus, l'administration prophylactique de leucocytes augmente les risques d'infection à cytomégalo-virus, complication particulièrement redoutée en transplantation médullaire⁴⁷. Il est extrêmement difficile d'évaluer l'importance clinique des différents systèmes antigéniques présents à la surface des neutrophiles puisque nous ne possédons pas de critères objectifs fiables pour évaluer l'efficacité des transfusions leucocytaires^{42, 48}. On ignore actuellement le rôle respectif du système HLA et des antigènes granulocytaires spécifiques⁶ en transfusion. Deux observations soulignent l'importance possible des antigènes HLA. Ces antigènes sont présents à la surface des neutrophiles et les anticorps correspondant inhibent *in vitro* l'activité érythro-phagocytaire des neutrophiles⁴⁹. McCullough et coll. ont noté une relation positive entre le degré de compatibilité HLA et le taux d'augmentation des leucocytes post-transfusion⁵⁰. Trois arguments nous portent cependant à douter de l'importance

des antigènes HLA présents sur les neutrophiles. Tout d'abord, ils y sont présents en faible quantité¹⁹. Deuxièmement, le taux d'augmentation des neutrophiles ne semble pas être un paramètre fiable de l'efficacité des transfusions⁵¹. Finalement, selon Dahlke et coll., une épreuve de compatibilité positive en lymphocytotoxicité (incluant les anti-HLA) n'a aucune valeur pronostique alors qu'une épreuve positive en immunofluorescence indirecte (antigènes granulocytaires spécifiques) est associée à une faible efficacité transfusionnelle⁵².

Transplantation médullaire

1- La double barrière immunologique

Suite aux succès remarquables obtenus dans les aplasies médullaires^{53, 54}, les leucémies aiguës^{55, 58} et d'autres maladies incurables par un traitement conventionnel^{59, 63} un nombre sans cesse croissant de patients peuvent bénéficier d'une transplantation médullaire. Les complications rencontrées lors d'une telle intervention sont cependant nombreuses. Elles découlent du double conflit immunologique rencontré lors de toute transplantation médullaire allogénique: la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et celle de l'hôte contre le greffon (rejet)⁶⁴. Les déterminants majeurs de ce double conflit sont le degré d'incompatibilité entre donneur et receveur et la quantité de cellules transfusées lors de la greffe^{64, 65}.

2- Le rejet (réaction de l'hôte contre le greffon)

Normalement, la prise d'une greffe médullaire se manifeste vers le jour 21 par l'apparition chez le receveur de cellules sanguines possédant les marqueurs allotypiques du donneur. Le rejet se manifeste par l'absence d'apparition de ces cellules ("non take") ou par leur disparition après une prolifération de courte durée. Chez la souris^{64, 65} et le chien⁶⁶, il est clair que le taux de rejet est proportionnel au degré de disparité génétique entre donneur et receveur. Ainsi chez la souris, une greffe allogénique doit contenir 80 fois plus de cellules qu'une greffe syngénique pour assurer une survie de 100% (rejet 0%). Dans chaque espèce, les antigènes codés par le complexe marqueur d'histocompatibilité sont les plus immunogènes⁶⁵. Ils ne sont cependant pas les seules cibles du rejet car, lorsqu'on prépare les patients aplasiques uniquement avec du Cyclophosphamide, un tiers des greffes allogéniques provenant d'un membre de la fratrie HLA-identique sont rejetées⁵⁵.

De façon pratique, chez l'humain, deux facteurs sont associés à un taux de rejet élevé: une faible quantité de cellules médullaires dans le greffon et une allo-immunisation transfusionnelle pré-greffe⁶⁷. Diverses techniques permettent

d'évaluer in vitro la compatibilité entre donneur et receveur: cytolysé anticorps dépendante (ADCC)⁶⁸, cytolysé à médiation cellulaire (CML)⁶⁸, recherche d'anticorps anti-monocytaire⁶⁹ croissance de colonies en co-culture⁷⁰. Les résultats obtenus au moyen de ces techniques ne sont cependant qu'indicatifs, ils ne permettent pas de prédire avec certitude la survenue d'un rejet. Pour minimiser le taux de rejet on doit dans tous les cas éviter de transfuser les patients avant la greffe et leur injecter une quantité maximale de cellules médullaires⁶⁷⁻⁷¹. Si le receveur est déjà allo-immunisé, deux approches thérapeutiques peuvent être utilisées⁵⁴: l'administration d'un traitement immunosuppresseur plus puissant ou la transfusion de cellules mononucléées provenant du donneur durant les 4 ou 5 premiers jours après la greffe.

Outre les antigènes HLA, quels antigènes peuvent causer un rejet? La réponse exacte à cette question fondamentale est inconnue. Chez la souris, les gènes Hh et Ir - Hh⁷² sont responsables d'une forme particulière de rejet, médiée par les cellules NK⁷³ et nommée "résistance hybride". Les gènes Hh sont multiples, polymorphiques et ne s'expriment que chez l'homozygote. Certains sont liés au système H-2 d'autres non. On ne connaît pas d'équivalent humain à ce système murin retrouvé dans certaines lignées congéniques.

L'étude de modèles canins portant sur des animaux "croisés au hasard" (outbred) se rapproche plus de la clinique humaine. Storb et coll. ont démontré que le taux de rejet est plus élevé chez les chiens DLA identiques non apparentés que chez les chiens DLA identiques apparentés. Donc certains des antigènes cibles du rejet sont codés par des gènes liés au complexe majeur d'histocompatibilité mais différents de ceux que nous connaissons⁷⁴. A la surface de quelles cellules ces antigènes s'expriment-ils? Chez le chien, des études préliminaires suggèrent qu'ils sont présents sur les cellules épithéliales et certaines cellules sanguines nucléées adhérant au nylon (cette population cellulaire comprend les lymphocytes B, les monocytes et les CFU-E)⁷⁵⁻⁷⁶. Ils ne sont pas retrouvés sur les érythrocytes, neutrophiles, plaquettes et lymphocytes T.

Les résultats obtenus chez l'humain sont essentiellement négatifs. Les systèmes ABO⁷⁷ et 5⁷⁸ ne sont pas impliqués. Les antigènes cibles mis en évidence par ADCC ne sont pas génétiquement liés au sexe, au système ABO ni au système HLA (puisque le donneur est HLA-identique et apparenté)⁷⁹. Ces "antigènes mineurs d'histocompatibilité" sont probablement nombreux. Leur identification aurait peu d'importance clinique car il deviendrait impossible de trouver un donneur compatible pour tous les systèmes allo-antigéniques impliqués. Le fait que le donneur doit être HLA-identique

au receveur rend déjà la greffe impraticable chez 65% des patients. En effet, à l'intérieur d'une famille chaque membre de la gracie a une chance sur quatre d'être HLA-identique au patient. La probabilité d'avoir un donneur est donc égale à $1 - (3/4)^n$ ou $n =$ le nombre de frères et soeurs que possède le patient. Une famille nord-américaine moyenne possédant 2.5 enfants, environ 35% des patients ont un frère ou une soeur HLA-identique.

3- La réaction du greffon contre l'hôte forme aiguë (GVH aiguë)

La GVH aiguë constitue le problème majeur rencontré en transplantation médullaire. Elle survient dans environ 50% des cas, est souvent mortelle et s'accompagne d'une morbidité importante à court et à long terme. Les organes les plus fréquemment touchés sont la peau (érythrodermie, exfoliation)⁸⁰, l'intestin (diarrhée, malabsorption)⁸¹, le foie (cholestase, cytolysé)⁸², les bronches (bronchite, pneumonie)⁸³ et le thymus (déficit immunitaire). L'atteinte cutanée est habituellement la première à se manifester et survient entre les jours 5 et 47⁸⁴⁻⁸⁵.

La fréquence et la sévérité de la GVH aiguë sont proportionnelles à la disparité génétique entre l'hôte et le donneur et à la quantité de lymphocytes présents dans le greffon. Elle survient parce que le receveur est incapable de rejeter les cellules immunocompétentes du greffon. Les cellules effectrices sont les lymphocytes T présents dans le greffon et ceux qui apparaissent chez l'hôte suite à la prolifération et la différenciation des cellules souches greffées. Les cibles principales de la GVH aiguë sont les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité. Chez la souris les plus immunogènes sont codés par les régions K, D, I-A et I-C du complexe H-2⁶⁵. Dans l'exemple murin, chaque augmentation de 4.5% du nombre de cellules spléniques (lymphocytes) transfusées diminue de 50% les chances de survie et la durée du cycle cellulaire des cellules effectrices est évalué à environ 8.6 jours⁸⁶. Malgré tout, la majorité des patients greffés survivent. Plus de la moitié ne font pas de GVH aiguë alors que d'autres en font une mais guérissent après quelques jours. Chez la majorité des patients le greffon acquiert donc une tolérance vis-à-vis l'hôte. Cette tolérance n'est pas due à des facteurs sériques bloquants⁸⁷ ou une délétion clonale⁸⁸, mais plutôt à l'apparition de cellules suppressives⁸⁹. Les cellules T suppressives ont une vie relativement brève et sont très thymodépendantes, or la chimio-radiothérapie administrée au patient avant la greffe est thymo-toxique et retarde ainsi le développement des cellules suppressives. La GVH aiguë peut donc être considérée comme la résultante de deux vecteurs. Un vecteur positif, le nombre de cellules effectrices,

qui est fonction de la disparité génétique donneur-hôte et du nombre de lymphocytes greffés. Un vecteur négatif, l'apparition de cellules suppressives qui est retardée par suite des lésions thymiques iatrogéniques. Une véritable GVH aiguë ne peut évidemment pas survenir lors d'une greffe syngénique (jumeaux identiques). Cependant, le déficit transitoire en cellules T suppressives⁹⁰ peut occasionner une légère pseudo-GVH aiguë cutanée chez des patients leucémiques recevant une greffe syngénique⁹¹. Cette réaction est causée par des lymphocytes nuls autocyto-toxiques⁹².

Les lésions retrouvées dans la GVH aiguë ont sûrement un déterminisme multifactoriel. En plus, des cellules T cytotoxiques et des cellules NK, l'immunité humorale (anticorps et complexes immuns) est probablement impliquée⁹³⁻⁹⁴. On ignore si des antigènes spécifiques à certains tissus (v.g. antigènes Sk de la peau) peuvent servir de cible⁵. Paradoxalement, lors d'une greffe allogénique, des tissus syngéniques au greffon implantés chez le receveur, peuvent être atteints par le processus de GVH ("innocent bystander")⁹⁵⁻⁹⁶.

En clinique humaine, on administre du Méthotrexate durant les 102 premiers jours pour retarder l'apparition des cellules cytotoxiques et diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH aiguë⁹⁷. Lorsque la GVH apparaît, on la traite avec des stéroïdes ou, plus rarement, du sérum anti-thymocytaire. Malgré tout, la GVH aiguë demeure la source principale de mortalité et de morbidité en transplantation médullaire. Trois éléments permettent d'identifier les patients les plus susceptibles de faire une GVH aiguë. Elle est plus fréquente chez ceux qui sont réfractaires aux transfusions plaquettaires⁹⁸, ont une activité NK(HSV-1) élevée⁹⁹ et sont de sexe opposé à leur donneur⁹⁸.

Les approches thérapeutiques les plus prometteuses sont de deux types. Premièrement, éliminer les cellules cytotoxiques présentes dans le greffon. Pour ce faire, on peut utiliser des anticorps anti-thymocytaires¹⁰⁰ ou fractionner le greffon en se servant de gradients d'albumine¹⁰¹ et de lectines¹⁰². Deuxièmement, favoriser l'apparition de cellules suppressives en utilisant la Cyclosporine A¹⁰³ ou l'irradiation nodale totale¹⁰⁴.

4- La réaction du greffon contre l'hôte forme chronique (GVH chronique)

Elle survient chez 20 à 25% des patients ayant reçu une greffe allogénique et ayant survécu au moins 150 jours. On reconnaît trois types de GVH chronique. La forme progressive qui suit immédiatement une GVH aiguë, la forme quiescente qui est séparée de la GVH aiguë par une période de latence et la forme de novo qui survient sans GVH aiguë préalable¹⁰⁵. Cliniquement il s'agit d'un syndrome

polymorphe où l'on retrouve les signes de diverses maladies auto-immunes: lupus érythémateux, connectivite mixte, sclérodémie et maladie de Sjogren. Du point de vue physio-pathologie, l'axe humoral⁹⁴ et cellulaire¹⁰⁶ de l'immunité est impliqué. Bien que la GVH chronique ne survienne pas dans les transplantations syngéniques, on croit que les antigènes cibles sont des auto-antigènes et non des allo-antigènes.

5- Greffes médullaires non HLA génotypiquement identiques

Comme nous l'avons vu précédemment, seulement un patient sur trois possède dans sa fratrie un donneur HLA-identique. Quelques équipes ont tenté de transplanter des sujets en utilisant des donneurs HLA phénotypiquement (mais non génotypiquement) identiques ou des donneurs haplo-identiques dont l'haplotype différent possède un ou des antigènes en commun avec celui du receveur. Une telle situation d'identité partielle peut survenir à l'intérieur d'une famille lorsqu'un parent est homozygote, quand les parents possèdent des antigènes en commun ou suite à une recombinaison. Dans quelques cas de déficit immunitaire combiné sévère, le donneur ne possédait qu'un haplotype en commun avec le receveur.

Vingt patients aplastiques ont reçu une telle greffe^{107,108}; dans 17 cas le donneur était un membre de la famille, dans les 3 autres cas il s'agissait d'un donneur non apparenté. Dix patients ont rejeté la greffe, cinq sont décédés suite à une infection survenue durant la troisième semaine après la greffe. Des trois survivants, un a présenté une GVH aiguë et un autre une GVH aiguë et chronique. Les résultats sont donc très mauvais.

Vingt-sept patients leucémiques ont été greffés dans les mêmes conditions^{107, 108, 110}; le donneur était un membre de la famille dans vingt-six cas. La cause principale de décès fut le rejet dans 3 cas, une GVH aiguë dans 5 cas, une récurrence chez 4 patients, 3 pneumonies interstitielles, 1 cas de maladie véno-occlusive hépatique et une infection sévère. Dix patients étaient donc vivants 104 à 772 jours après la greffe: 3 d'entre eux n'ont pas fait de GVH. Il est très difficile de tirer des conclusions car ce groupe de patients est très hétérogène. Globalement, il semble que l'incidence de rejet et de GVH soit plus élevée que dans les greffes "conventionnelles".

Entre 1968 et 1978, 49 greffes non HLA génotypiquement identiques ont été rapportées dans des cas de déficit immunitaire combiné sévère^{108, 111}. La compatibilité au locus HLA-D semble être un facteur pronostic déterminant. En effet 47% des patients ayant reçu une greffe HLA-D compatible (15 cas) ont survécu alors que tous ceux qui ont reçu une greffe HLA-D incompatible sont décédés (34 cas).

Guide thérapeutique concis

Anafranil®

Antidépresseur

Indications et utilisation clinique

L'ANAFRANIL (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution.

L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxieuse souvent présente dans la dépression. Il semble que l'ANAFRANIL ait également quelque utilité comme traitement d'appoint des manifestations de la dépression agitée qui exacerbe parfois la névrose obsessionnelle.

Contre-indications

On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension sévère avec, parfois, issue fatale. L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques; ne pas l'administrer lorsque l'anamnèse révèle des dyscrasies sanguines. L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients qu'on sait hypersensibles à cet agent. L'Anafranil est contre-indiqué en présence de glaucome car ses effets atropiniques peuvent aggraver cet état.

Utilisation durant la grossesse: L'innocuité de cet agent chez les femmes enceintes n'a pas été établie. L'Anafranil ne doit donc pas être administré aux femmes en âge d'avoir des enfants, surtout durant le premier trimestre de grossesse, à moins que, de l'opinion du médecin traitant, les avantages prévus pour la patiente ne l'emportent sur les dangers possibles pour le fœtus.

Mises en garde

Les avertissements suivants s'appliquent à l'Anafranil et aux autres antidépresseurs tricycliques.

Les agents tricycliques peuvent abaisser le seuil de convulsion. Leur administration doit donc se faire avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs.

L'étude d'électrocardiogrammes suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique. L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas; la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypotension.

Les agents tricycliques peuvent produire une rétention urinaire; les utiliser avec circonspection chez les patients atteints de troubles urinaires, surtout en présence d'hypertrophie prostatique. Les antidépresseurs tricycliques peuvent provoquer un iléus paralytique, surtout chez les patients âgés ou hospitalisés. Il faut donc prendre des mesures appropriées si la constipation survient. Tenir l'Anafranil dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Précautions à observer

Ne pas perdre de vue le fait que les patients très déprimés peuvent avoir des idées de suicide, et ce, même après une rémission marquée de leur maladie. Une surveillance étroite de ces patients s'impose donc durant le traitement à l'Anafranil; au besoin, les hospitaliser ou les soumettre simultanément à une électrothérapie.

Possibilité de réveil d'une schizophrénie latente, ou d'aggravation de manifestations psychotiques déjà existantes chez les schizophrènes. Les patients avec tendances maniaco-dépressives peuvent montrer des changements vers des manifestations hypomaniaques ou maniaques; possibilité de stimulation excessive chez les patients hyperactifs ou agités. Dans ces cas, considérer une réduction ou l'arrêt de l'Anafranil.

Comme l'Anafranil peut produire une sédation, surtout durant la phase initiale du traitement, on doit avertir les patients du danger de s'engager dans des activités exigeant une vigilance mentale, du jugement et une coordination physique.

Se souvenir que l'Anafranil peut bloquer les effets pharmacologiques des hypotenseurs comme la guanéthidine et autres agents semblables. La prudence s'impose lorsqu'on prescrit l'Anafranil en présence d'hypertension ou à des patients qui prennent conjointement une médication thyroïdienne. Bien que rarement, l'administration concomitante de composés tricycliques et d'une médication thyroïdienne a été suivie d'arythmies cardiaques transitoires.

On a signalé des cas d'ictère par obstruction et d'hypoplasie médullaire avec agranulocytose. On recommande de faire des numérations globulaires périodiques et des tests de la fonction hépatique chez les patients qui reçoivent l'Anafranil durant des périodes prolongées.

Réactions indésirables

Les réactions suivantes ont été signalées en cours de traitement à l'Anafranil ou à d'autres antidépresseurs tricycliques:

Effets sur le système nerveux central: somnolence, fatigue excessive, insomnie, effets extrapyramidaux comme tremblements et ataxie, céphalée, anorexie et convulsions. Des neuropathies périphériques ont aussi été signalées durant l'administration d'agents tricycliques.

Effets sur le comportement: agitation, excitation, accès de manie ou d'hypomanie, réveil d'une psychose, confusion, concentration perturbée, hallucinations visuelles.

Effets sur le système nerveux autonome: xérostomie, vision trouble, difficultés de l'accommodation, constipation, iléus paralytique, troubles de la miction, diaphorèse, nausées et vomissements.

Effets cardiovasculaires: hypotension (orthostatique surtout, avec vertiges), tachycardie, syncope, arythmie, asystolie, changements dans l'électrocardiogramme (y compris aplatissement ou inversion de l'onde T) et perturbations de la conduction cardiaque.

Effets hématologiques et autres effets toxiques: une agranulocytose, qui représente une réaction d'hypersensibilité, a été signalée. Possibilité d'éosinophilie. Ictère par obstruction, réactions cutanées de nature allergique, photosensibilisation, troubles intermittents de l'appétit, douleurs abdominales, changements dans la libido et gain pondéral.

Posologie et mode d'emploi

Patients âgés et adolescents exceptés: 25 mg 3 fois par jour au début; augmenter jusqu'à 150 mg ou plus par jour, selon le besoin.

On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire.

Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

Patients âgés et adolescents: 20 à 30 mg par jour; augmenter de 10 mg par jour au besoin, selon la tolérance et la réponse du patient au médicament.

Présentation

Anafranil est présenté sous les formes suivantes:

1. Dragée triangulaire de 10 mg, jaune pâle portant le monogramme GEIGY imprimé à l'encre brune sur une côté et le code d'identification DK sur l'autre.

2. Dragée ronde de 25 mg, jaune pâle portant le sceau Geigy imprimé à l'encre brune sur un côté. Flacons de 50 et 500. Tenir à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Monographie du produit fournie sur demande.

Références:

- Rompel, H.: Med. Proc. P. 26:631-636, 23 déc. 1967.
- McMillin, W.P.: J. Int. Med. Res., 3, (Suppl.1) 36-46, 1975.

PAAB
CCPP

Geigy

Dorval, Québec
H9S 1B1

G-9003

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 anticonvulsivants. 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 chlordiazépoxyde, 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, particuliè-

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-pressureurs 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).

Il est évident que des patients atteints de maladies incurables ont été guéris par une greffe HLA non génotypiquement identique. Cependant, les résultats semblent nettement inférieurs à ceux obtenus avec une greffe "conventionnelle". Il est probable que dans un avenir proche nous comprendrons assez bien le mécanisme de la tolérance réciproque entre l'hôte et le greffon pour prévenir le rejet et la GVH. A ce moment les transplantations médullaires allogéniques deviendront des actes thérapeutiques relativement simples s'accompagnant d'une morbidité et d'une mortalité minimales. Dès lors, même les patients ne possédant pas de frère ou soeur HLA-identique pourront être greffés avec succès.

summary

The importance of HLA antigens in transfusion and bone marrow transplantation is related to two characteristics of this system: its polymorphism and immunogenicity. HLA antigens are the most important source of platelets allo-immunization. On the other end, we ignore their role in leukocytes transfusion.

The major problems in bone marrow transplantation come from the double immunological barrier peculiar to allogenic marrow grafting: graft versus host reaction (GVH) and host versus graft reaction (rejection). The intensity of these reactions depends mainly on two factors: the number of cells (lymphocytes and medullary cells) grafted and the total antigenic load presented to the host and the graft. HLA molecules are not the only antigens involved in these reactions but they are the most immunogenic.

Pour en savoir plus

Lalezari P. :

Organ specific and systemic alloantigens interrelationship and biologic implications. *Transplant. Proc.*, XIII, 3 suppl. 1 : 12-21, 1980.

Mannoni P., Rodet M., Beaujean F. :

Transfusions de plaquettes. *Rev. Fr. Transf. Immuno-Hemat.*, XIX, 3 : 489-511, 1977.

Goudemand M., Salmon C. :

Immuno-hématologie et immunogénétique. Flammarion Médecine-Sciences, 1980.

Dicke K.A., Lotzova E., Spitzer G., McCredie K.B. :

Immunobiology of bone marrow transplantation. *Semin. Hemat.*, 15, 3 : 263-282, 1978.

Hansen J.A., Clift R.A., Thomas E.D., Buckner C.D., Mickelson E.M., Storb R. :

Histocompatibility and marrow transplantation. *Transplant. Proc.*, XI, 1 : 219-224, 1979.

Bibliographie complète sur demande.

ANCA

Whitby, Ontario
Dorval, Québec

PAAB
CCPP

HLA et maladies

Francine Décary⁽¹⁾

Résumé

Dans cet article, l'accent est mis sur les possibilités et les limites de la méthodologie employée à l'heure actuelle pour étudier les relations entre le système HLA et les maladies. Quelques associations parmi les plus importantes sont présentées.

Un système immunogénétique constitue un marqueur biologique. L'importance et la force discriminatoire du système sont fonction de la répartition de ses gènes dans la population. Chez l'homme, le polymorphisme des groupes sanguins érythrocytaires a incité à de nombreuses études à la recherche d'associations avec les maladies. Ce champ d'investigation n'a pas été très fructueux mais quelques associations ont néanmoins été confirmées comme celle de l'ulcère duodénal et le groupe sanguin O, celle du cancer de l'estomac et le groupe sanguin A. Cependant, la fréquence de ces groupes sanguins étant très élevée dans toutes les populations il reste difficile sinon impossible d'utiliser ces données tant sur le plan physiopathologique que sur le plan prévention. La liaison (linkage) du gène de l'elliptocytose congénitale aux gènes du locus Rhésus est maintenant bien établie et récemment des études ont démontré que le groupe Fya (Duffy a) est le récepteur pour le *Plasmodium Vivax*². Enfin, les travaux de Marsh³ suggèrent que le groupe Kell est lié à une anomalie de membrane dans la granulomatose chronique.

La découverte du système HLA, de son polymorphisme luxuriant et de ses déséquilibres gamétiques⁴ a suscité un nombre tel de recherches d'association HLA et maladies qu'en 1979 Svejgaard¹ pouvait entrer dans le registre plus de 1000 études différentes portant sur 250 maladies.

Toutes ces études sont basées sur des résultats expérimentaux qui indiquent que les complexes majeurs d'histocompatibilité présentent des corrélations indiscutables avec la viabilité en général, avec la susceptibilité à certains virus oncogènes et enfin avec la réponse immune.

C'est chez la souris que les premières observations d'une liaison directe entre le CMH et une maladie ont été faites.

Lilly et coll.⁵ ont en effet démontré en 1964 que la résistance au virus leucémogène de Gross était liée au locus H-2 et que cette résistance était dominante, c'est-à-dire que les souris H-2^k/H-2^b et H-2^b/H-2^b étaient résistantes, alors que les souris de génotypes H-2^k/H-2^k étaient susceptibles. Ce gène, lié sur le chromosome au complexe H-2, a été appelé Rgv-1 (résistance au virus de Gross). Il a maintenant été établi qu'au moins trois gènes interviennent dans cette résistance au virus de Gross et qu'un seul d'entre eux est lié au H-2.

Chez l'humain, c'est à Amiel que l'on doit la première étude de la distribution de fréquence antigénique HLA dans une population de malades atteints de maladie de Hodgkin⁶. Cette étude avait démontré que certains antigènes du groupe de réaction croisée B5 étaient plus fréquents chez ces malades que dans la population témoin. Cependant, des études ultérieures ont démontré que cette association n'était pas significative sur le plan statistique⁷.

Depuis cette première étude il y a eu un tel foisonnement de publications qu'il est malheureusement impossible d'en rendre compte même brièvement. Cependant, la constatation mentionnée précédemment de résultats discordants dans les diverses études laisse entrevoir les difficultés auxquelles font face les investigateurs voulant étudier les fréquences antigéniques du système HLA dans une population de malades donnés et c'est sur ces écueils de méthodo-

1) M.D., Ph.D., Service de Transfusion Sanguine de la Croix-Rouge canadienne et département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal.

Demandes de tirés-à-part:

Francine Décary, M.D., Ph.D. Service de Transfusion Sanguine Société Canadienne de la Croix-Rouge 3131 rue Sherbrooke est Montréal (Québec), H1W 1B2.

* La liste exhaustive des maladies pour lesquelles une relation avec le système HLA a été étudiée peut être consultée dans "HLA and Disease Registry", publié par Svejgaard, Ed. Munksgaard, Copenhagen.

logie que je voudrais d'abord attirer votre attention :

Les sources d'erreur les plus importantes lorsqu'on étudie les corrélations possibles entre HLA et maladies sont les suivantes:

a) L'hétérogénéité sérologique

Il est essentiel qu'une même série de malades soit étudiée avec les mêmes anti-sérums, tout au moins en ce qui concerne les spécificités HLA les moins bien définies. De plus, les cellules pathologiques fragiles (celles des leucémies aiguës, des lupus érythémateux disséminés, etc...) sont souvent sources de confusion. Le groupage HLA devra dans ces cas être reconfirmé à plus d'une reprise.

b) L'hétérogénéité clinique

Pour certaines maladies, le diagnostic ne pose pas de problème par exemple diabète insulino-dépendant. Par contre, il existe de nombreuses maladies où les frontières ne sont pas aussi claires. Il faudra, dans ces circonstances, établir des critères stricts de diagnostic et s'y tenir de façon formelle. De plus, au moment de l'analyse, il est intéressant d'étudier non seulement la corrélation du système HLA au diagnostic mais également ses rapports à d'autres paramètres tels l'âge d'apparition de la maladie, le stade clinique, les diverses modalités de traitement, etc. On peut ainsi grâce à cette approche espérer délimiter des cadres nosologiques nouveaux à l'intérieur de certaines maladies.

Il faut également toujours tenir compte qu'une étude rétrospective peut sélectionner les malades pour leur résistance à la maladie au lieu de refléter l'association ou la susceptibilité de certains allèles HLA à la maladie sous étude.

c) L'hétérogénéité ethnique

Comme on l'a vu au chapitre 1, les fréquences antigéniques varient d'une population à une autre de telle sorte que les malades étudiés doivent provenir de la même population globale. Cette remarque vaut également pour les groupes ethniques différents à l'intérieur d'une même population. Par exemple, l'antigène HLA-B8 a une incidence plus élevée chez les Britanniques que chez les Français alors que le B18 est plus fréquent dans le Sud-Ouest de la France qu'au Nord.

Les précautions sérologiques, diagnostiques et ethniques étant prises, il faut distinguer les deux approches qui existent pour l'étude des corrélations possibles entre HLA et maladies. Cette distinction est importante puisque chaque approche mène à des conclusions différentes.

Il y a la recherche d'une **association** entre HLA et une maladie qui se fait en général sur un échantillon de malades isolés, non apparentés. Dans ce cas, le but

recherché est d'établir si un allèle HLA particulier ou un gène étroitement lié influence la susceptibilité à cette maladie. L'association signifie qu'il existe une corrélation entre la présence d'un certain allèle HLA et une maladie donnée c'est-à-dire que cette maladie est associée plus souvent qu'attendu à un antigène HLA donné, le terme «attendu» impliquant ici la fréquence de ce même antigène dans la population témoin normale. On établit donc le groupage HLA de tous les malades et on recherche si un allèle HLA en particulier est plus fréquent parmi eux que dans la population témoin (cette population témoin est un échantillon normal non sélectionné de la population). Il est à noter également que, à cause du grand polymorphisme de HLA, il est difficile de faire une étude valable sans un minimum de 50 malades. Cette remarque vaut dans les deux circonstances où on conclut à la présence ou à l'absence d'association à un antigène HLA donné.

L'analyse statistique se fait à l'aide du test du X^2 comparant deux-à-deux la fréquence des marqueurs dans la population malade et la population témoin (1 degré de liberté)⁹. S'il s'agit d'une première étude, la valeur du p doit être multipliée par le nombre de comparaisons faites¹⁰ c'est-à-dire dans le cas présent, par le nombre d'antigènes testés. L'association que l'on peut trouver sera significativement positive ou négative.

L'association d'une maladie avec le système HLA peut être trouvée avec des antigènes des loci HLA-A, B, C et DR. L'association avec certains antigènes principalement du locus B s'accompagne souvent d'association apparente avec un antigène d'un locus voisin. Par exemple, une maladie associée significativement à B8 s'accompagne souvent d'une association apparente à A1. Cependant, cette association est secondaire au fait que, comme nous l'avons vu précédemment⁴, il existe un fort déséquilibre de liaison entre A1 et B8 et que, par conséquent, l'association à A1 n'existe que «par entraînement».

Par ailleurs, la localisation du gène en déséquilibre d'association se fera par palier au fur et à mesure des études. Par exemple, le risque relatif (voir plus bas) de développer une maladie coeliaque pour un individu porteur de l'antigène B8 est de 8, alors que si ce même individu est HLA-DR3, ce risque d'élève à 21. Ceci nous indique que l'allèle DR3 est plus proche du locus de susceptibilité à cette maladie que ne l'est HLA-B8 puisque l'association est plus serrée.

Finalement, à partir d'une association, on peut calculer le **risque relatif**. Le risque relatif (RR) indique combien de fois plus ou moins fréquente est la maladie chez les individus porteurs du marqueur à l'étude par rapport à ceux qui ne le possèdent pas. Ce RR est calculé par la formule de Woolf¹⁰:
$$X = \frac{pm(1-pc)}{pc(1-pm)}$$

dans laquelle pm est la fréquence de l'antigène chez les malades et pc chez les témoins. Cette formule permet de combiner les données provenant de différentes sources si, par ailleurs, les conditions préalables d'homogénéité sont remplies⁸.

Plusieurs classifications de maladies associées à HLA sont possible. Une première est basée sur les loci du complexe HLA avec lesquelles elles paraissent les plus associées (tableau I), une deuxième consiste à envisager les grandes catégories d'affections (tableau II).

Le tableau 1 énumère les maladies dont l'association à un des loci est la plus forte. Ce tableau nous apporte les informations suivantes : il y a peu de maladies associées au locus A, le prototype étant l'hémochromatose idiopathique associée à HLA-A3 et où celui-ci est le plus souvent en liaison avec B14 ou B17.

A l'heure actuelle seul le psoriasis vulgaris est associé à HLA-Cw6 et il apparaît dans toutes les populations testées (caucasiennes, japonaises, juives). On le retrouve très fréquemment avec HLA-B13 et B17 avec lesquels HLA-Cw6 est en déséquilibre d'association.

La spondylarthrite ankylosante est sans aucun doute l'exemple de l'association la plus forte retrouvée jusqu'à maintenant entre un locus HLA et une maladie. En effet, 90% des malades atteints de spondylarthrite ankylosante sont B27 alors que la population témoin est d'environ 10%.

Un fait intéressant à noter est qu'au cours du psoriasis, on verra apparaître des manifestations articulaires lombaires surtout chez des individus B27. Le syndrome de Reiter est également étroitement associé à HLA-B27 puisque 80% des sujets porteurs de cette maladie sont HLA-B27. Ce qui est de plus fascinant est l'observation que la présence de B27 semble favoriser grandement les lésions sacro-spinales. Ainsi, dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse on verra apparaître un Reiter chez les individus HLA-B27. De même, des dysentéries aiguës à Yersinia, à Shigella, Salmonella ou Klebsiella ne se compliquent de Reiter ou de spondylarthrite ankylosante pratiquement que chez les sujets B27 (70% des cas). Les mêmes constatations peuvent être faites dans l'arthrite rhumatoïde juvénile où la présence de B27 est associée à un groupe oligo-articulaire particulièrement chez le garçon pré-adolescent qui éventuellement développera une spondylarthrite ankylosante. On retrouve ce même marqueur chez les filles atteintes d'arthrite rhumatoïde juvénile qui

Tableau I

HLA et maladies selon le locus d'association (liste sommaire des associations les plus fortes)

loci					maladies
DR	B _f	B	C	A	
				A3	Hémochromatose
				A29 A1	Herpès labial récidivant
		B13 B17	Cw6		Psoriasis
		Bw35	Cw4		Thyroidite subaiguë
		B27			Spondylarthrite ankylosante
DR3	s	B8			Maladies auto-immunes
DR3	s	B8		A1	Diabète insulino-dépendant
DR4		B15	Cw3		
DR3	F1	B18	Cw5		
DR2		B7	Cw3	A3	Scélrose en plaques
DR4					Arthrite rhumatoïde

Les loci avec lesquels la maladie est la plus fortement associée sont soulignés. On voit ici l'influence des déséquilibres de liaison.

ont une forme poly-articulaire de la maladie et qui risquent de développer une fusion apophysaire cervicale et une sacro-iliite^{11 12 13}. L'association avec HLA-B27 est étroite quelle que soit la population du globe étudiée, ce qui porte à penser que le gène responsable de la maladie pourrait être B27 ou un gène lui étant très étroitement lié. Des travaux récents¹⁴ suggèrent qu'une protéine de la paroi cellulaire du *Klebsiella* K43 présente des réactions croisées avec l'antigène B27 et que les lymphocytes des individus B27 deviendraient ainsi sensibles à la lyse par un anticorps anti-*Klebsiella*.

La thyroidite subaiguë présente la particularité d'être plus étroitement liée à Bw35 qu'à Cw4 malgré que ces deux gènes soient en très fort déséquilibre de liaison. Cela situe le gène de susceptibilité plus proche du locus B que du locus C.

Les tableaux I et II illustrent le nombre imposant de maladies qui se regroupent autour du locus HLA-D-DR. Beaucoup de ces maladies ont une connotation auto-immune mais on remarquera que la maladie classique d'auto-immunité qu'est le lupus érythémateux disséminé est absente de ces tableaux. Sont également absentes, les néoplasies et les maladies infectieuses. Ces absences sont d'autant plus frappantes que le complexe HLA comporte vraisemblablement comme le complexe H-2, des gènes de réponse immune dont le rôle biologique est de garantir l'intégrité de l'individu. Malgré tous les espoirs qui avaient été mis dans cette recherche, surtout en ce qui concerne les néoplasies, on peut dire qu'ils ont été entièrement déçus. Cependant, le fait que de plus en plus de maladies s'associent de façon étroite à la sous-région HLA-D-DR témoigne de l'importance de cette partie du génome.

Ainsi donc, la découverte de l'existence d'une association d'une maladie donnée à un des antigènes HLA indique que les individus porteurs de l'antigène en ques-

tion seront plus susceptibles à la maladie par un facteur X égal au risque relatif.

La deuxième méthode pour étudier HLA et maladies est la recherche d'un **linkage ou d'une liaison** d'une maladie aux gènes de la région HLA. Cette étude se fait exclusivement à l'intérieur de familles présentant plusieurs malades c'est-à-dire que l'on observe si la transmission du gène de la maladie et les gènes du complex HLA se fait en même temps. Ce genre d'étude ne peut se faire que dans des familles où il y a un minimum de 2 enfants malades. En effet, les familles dans lesquelles seul un parent et un enfant sont malades sont non informatives puisqu'un enfant possède toujours un haplotype parental. Un exemple de liaison est illustré dans la figure 1. Ici, la maladie est transmise en même temps que les haplotypes a du père et c de la mère. Cette famille est donc informative.

Dans des études de ce genre on tente d'étudier le plus de familles possibles

Tableau II

Classification selon l'affection

maladies	antigène	Risque relatif
1. maladies infectieuses		
Lèpre tuberculoïde (asiatique)	B8	6.77
Herpès labial récidivant	A29	3.11
Maladie de Reiter	B27	36.97
Kawasaki (Japon)	Bw22-j2	2.77
2. néoplasies		
Aucun		
3. maladies métaboliques		
Diabète insulino-dépendant	B8 DR3	3;6
	B15 DR4	2;3
Thyroidite subaiguë	Bw35	14
Hémochromatose idiopathique	A3 B7 B14	8;3;5
Maladie d'Addison	B8 Dw3	4;6
4. maladies neurologiques		
Scélrose en plaques	B7 DR2	2;5
Panencéphalite aigüe sclérosante	A29	4
5. maladies vasculaires		
Maladie de Burger	A29 B5 DR2	6;4;5
6. maladies gastro-intestinales		
Hépatite chronique active	B8 DR3	2;7
Maladie coeliaque	B8 DR3	8;21
7. maladies rénales		
Syndrome de Goodpasture	DR2	13
GLomérulonéphrite membraneuse	DR3	4.1
Maladie de Berger	DR4	3.96
8. maladies système locomoteur		
Spondylarthrite ankylosante	B27	87-109
Arthrite rhumatoïde	DR4	6
Arthrite rhumatoïde juvénile	DR5	
oligo-articulaire		
Myasthénie grave	B8 DR3	6;13
Sjögren	B8 DR3	3;10

aucun haplotype en commun. En plus de l'observation, le degré de liaison peut être calculé selon la méthode dite des «lod scores» basée sur les travaux de Morton¹⁵ ¹⁶. Cette méthode repose sur le principe suivant : deux gènes sont indépendants s'ils sont transmis au hasard dans la descendance c'est-à-dire tantôt ensemble, tantôt dissociés et avec une fréquence de 0.50 ; deux gènes sont liés s'ils sont plus fréquemment transmis associés que dissociés. La fréquence de dissociation est inférieure à 0.50 et est un reflet de la distance des 2 gènes sur le chromosome. La méthode des «lod scores» est une mesure de probabilité d'une liaison de 2 gènes.

Finalement, cette approche par étude de famille permet d'aborder le problème du mode de transmission des gènes de susceptibilité. Il est bien évident que la plupart des maladies associées à HLA ne relèvent pas d'un mécanisme mendélien simple : ce sont des maladies polyfactérielles. On peut cependant rechercher si leur transmission se fait selon un mode récessif ou dominant. Le tableau III illustre comment ces observations peuvent être interprétées.

La deuxième méthode de recherche permet donc de localiser sur le chromosome 6 près de la région HLA des gènes de susceptibilité sans que nécessairement ces gènes soient liés à un allèle HLA donné.

L'intérêt du système HLA en clinique est 1° diagnostique, 2° nosologique, c'est-à-dire qu'il peut aider à délimiter deux pathologies comme par exemple la présence de l'antigène DR5 dans l'arthrite rhumatoïde juvénile est associée à une plus grande incidence d'uvéite antérieure d'où possibilité d'anticipation et de surveillance préventive, 3° un intérêt pronostique parce que le groupage HLA des individus à risque de développer l'hémochromatose dans des familles où déjà un des membres est atteint permet d'amorcer un traitement précoce et 4° un intérêt préventif parce que le groupage HLA de cellules du liquide amniotique permet de déceler avant la naissance le nouveau-né susceptible d'être déficient en 21-hydroxylase et de le traiter dès la naissance de façon adéquate.

Enfin, pourquoi les gènes de susceptibilité à tant de maladies sont-ils localisés près du complexe majeur d'histocompatibilité ? Les hypothèses actuelles font jouer un rôle très important au système HLA dans la défense de l'organisme et l'on constate que des réponses immunes particulières semblent appartenir à des haplotypes donnés. Ainsi, les individus porteurs de l'haplotype A1 B8 DR3 semblent être capables de former une réponse immunitaire forte ; cependant, cette hyperfonction entraîne chez eux une susceptibilité à l'autoimmunsation. Les individus A3 B7 DR2 par contre ont des réponses humorales plus faibles ce qui dans d'autres circonstances semblent les protéger contre le diabète juvénile ou la maladie coeliaque. Serait-il que chaque formule haplotypique possède une réponse immunologique dif-

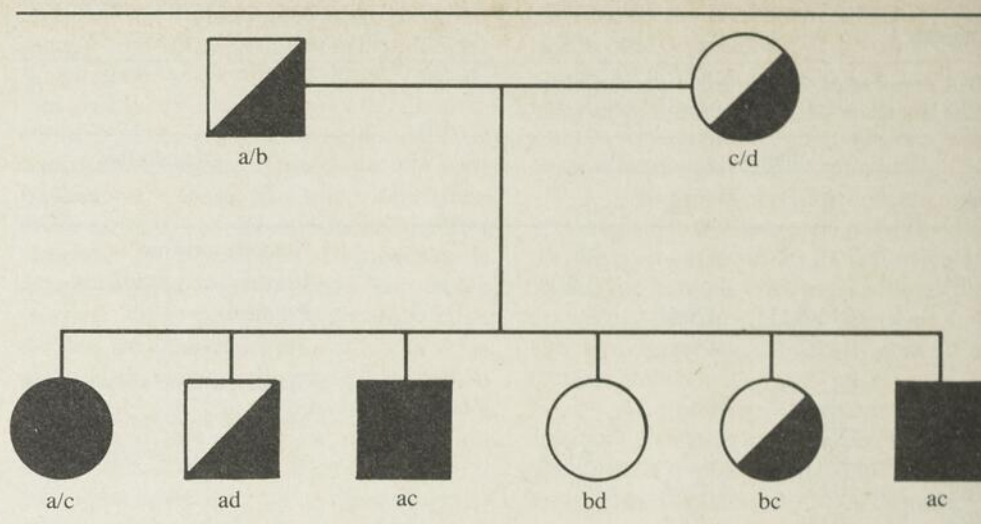


Fig. 1 — Étude de linkage. Les 3 enfants ayant reçu en même temps les haplotypes a et c des parents sont atteints alors que les parents et les enfants n'ayant qu'un des 2 haplotypes parentaux sont porteurs. L'enfant porteur des haplotypes opposés b et d est normal.

Tableau III

Mode de transmission (dominant ou récessif)
Études par paires d'enfants

maladies	HLA identique	# sujets malades		mode
		HLA semi identique	HLA différent	
Hémochromatose	14	3	0	R
Hyperplasie congénitale des surrénales	6	0	0	R
Diabète insulino-dépendant	46	10	5	R
Maladie coeliaque	20	16	0	D
Psoriasis	37	24	3	D

férente ayant à la fois des avantages et des désavantages sélectifs ? De Vries et coll.¹⁷ ont montré un fort déficit en B7 parmi les survivants d'une grande épidémie de fièvre typhoïde et/ou de fièvre jaune parmi les Hollandais émigrés en Guyane. Cette observation suggère que les haplotypes HLA sont des facteurs importants dans le contact avec l'environnement et que ceux-ci influencent de façon positive ou négative la pression de la sélection.

Toutes ces données nous forcent à conclure que le système HLA occupe une place bien particulière dans l'évolution et qu'il a, par son rôle dans la coopération cellulaire, son polymorphisme et son déséquilibre d'association, pour une large part assuré l'évolution et la survie de l'espèce.

remerciements

Ce chapitre a été largement inspiré par les réflexions du professeur Jean Dausset contenues dans le «Cours supérieur d'histocompatibilité 1980». Mes remerciements à Danielle Jacques pour sa précieuse collaboration.

summary

The relationship between the HLA system and diseases is discussed with emphasis on the methodology presently used and its frontiers. Some of the main associations are presented.

Pour en savoir plus long

1. Ryder, L.P., Andersen, E., Svejgaard, A.: HLA and disease Registry, Third Report Munksgaard, Copenhagen, 1979.
2. Bodmer, W.F. (éditeur): The HLA system Brit. Med. Bull. 34: no. 3, 213-321, 1978.
3. Terasaki, P.I. (éditeur): Histocompatibility Testing 1980. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California.

Bibliographie complète sur demande auprès de l'auteur.

Soulagez votre tension et l'hypertension de vos malades...

indéride*

(chlorhydrate de propranolol/hydrochlorothiazide)

bid

Le propranolol et l'hydrochlorothiazide, deux agents à efficacité bien établie et pour emploi concomitant, MAINTENANT réunis en un seul comprimé... indéride* (chlorhydrate de propranolol/hydrochlorothiazide)... la bonne combinaison.

Indéride offre à vos patients l'efficacité et la commodité de deux doses par jour, plus la flexibilité de deux concentrations. Dose de 25 mg d'hydrochlorothiazide en association avec 40 mg ou 80 mg de chlorhydrate de propranolol.



Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST
Division d'Ayerst, McKenna & Harrison Limitée
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

La monographie du produit est délivrée sur demande.

Pour renseignements détaillés, voir page

MEMBRE

ACIM

CCPP

*Marque déposée 2763

Indéride abaisse l'hypertension

Feuille volante

hémato

Papa ? Maman ?

Claude Perreault⁽¹⁾

Médecin traitant: Cher confrère, j'ai étudié récemment une famille qui me laisse perplexe. On y retrouve en effet une quadruple exclusion de maternité.

Médecin consultant: C'est très inhabituel. En règle générale, les exclusions de maternité sont dues à un échange accidentel de bébés à la pouponnière. Le bébé de madame X étant confié à madame Y et vice versa. Il est cependant impensable qu'un tel événement se soit produit quatre fois dans une même famille. Comment en êtes-vous venu à étudier cette famille?

Médecin traitant: Il semblait s'agir au départ d'un cas banal. Le mari de ma patiente soutient qu'il n'est pas le père du dernier enfant. Puisque le groupage HLA peut "innocenter" 80 à 90% des hommes faussement accusés de paternité, nous l'avons pratiqué sur les membres de sa famille. A notre grande surprise, il semble que la mère... ne soit pas la mère de ses enfants.

Médecin consultant: Les fausses exclusions de maternité sont habituellement dues à la présence d'un gène ou d'un haplotype maternel silencieux. Ceci n'a cependant jamais été décrit dans le système HLA. Si tel était le cas, vous avez du matériel pour une publication fort originale. De toute façon, puisque de telles exclusions de maternité factices ne peuvent porter que sur un seul système antigénique, la prochaine étape consiste à établir le phénotype des membres de cette famille pour les différents systèmes de groupes sanguins et protéiques. Comme vous le savez, dans les études de filiation, on doit s'attacher à deux principes simples. Premièrement, un marqueur génétique présent chez un enfant doit être présent chez au moins un des parents. Deuxièmement, un enfant homozygote à un locus donné ne peut avoir pour parent un individu homozygote pour un autre allèle à ce locus.

Une semaine plus tard

Médecin traitant: Les résultats que nous avons obtenus sont tout aussi surprenants que les précédents. Nous avons étudié une vingtaine de marqueurs allotypiques et tous les résultats concordent... la mère n'est pas la mère. Voici par exemple les résultats des groupages ABO, Rh, Kidd et HLA.

Médecin consultant: En effet, sans tenir compte du phénotype paternel, les incompatibilités suivantes semblent exclure la maternité.

- pour l'enfant III-1: Kidd, HLA
- pour l'enfant III-2: ABO, HLA
- pour l'enfant III-3: HLA
- pour l'enfant III-4: ABO, HLA

Si on tient compte du phénotype paternel, on remarque aussi les incompatibilités suivantes:

- pour l'enfant III-2: HLA
- pour l'enfant III-3: Rh
- pour l'enfant III-4: Rh

Médecin traitant: J'ai abordé le sujet avec la mère. Quand je lui ai demandé si elle était... la mère de ses enfants, elle ne m'a pas trouvé très sérieux... ni très drôle. Que doit-on en penser?

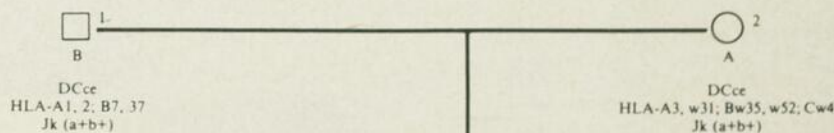
Médecin consultant: De quelle couleur sont les yeux de votre patiente?

Médecin traitant : Bleus. Mais je ne vois pas où vous voulez en venir.

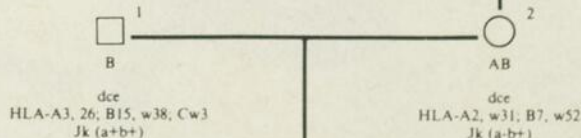
Hypothèses

1. La mère est une chimère tétragamétique.
2. Les quatre enfants ont un père différent.
3. Les quatre enfants ont une mère différente.
4. Le père biologique des enfants est leur grand-père (I-1).

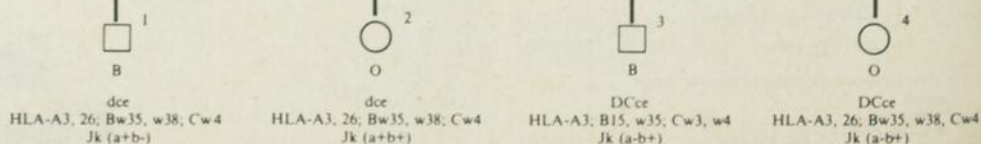
I - grands-parents



II - parents



III - enfants



1) Service d'hématologie, Centre Hospitalier Maisonneuve-Rosemont

Feuille volante

Médecin consultant: On trouve chez 1-1 et 1-2 (grand-père et grand-mère maternels) tous les gènes ou haplotypes incompatibles qui semblent exclure la maternité de II-1 vis à vis de ses 4 enfants. Ceux-ci sont donc compatibles avec leur père et leur deux grands-parents.

Médecin traitant: Je ne vois toujours pas où vous voulez en venir.

Médecin consultant: L'explication la plus simple est que votre patiente est une chimère dispermique (tétragamétique). Une chimère est un organisme dont les cellules proviennent de deux zygotes ou plus. Chez l'humain, on en connaît deux types: les chimères hématopoïétiques qui sont le fruit d'un échange de cellules-souches hématopoïétiques entre des jumeaux dizygotiques et les chimères dispermiques qui résultent de la fusion de deux zygotes. Chez votre patiente, le chimérisme n'est apparent qu'au niveau des gonades et non sur ses cellules sanguines comme c'est le cas habituellement. Elle a donc transmis à ses enfants des gènes présents dans ses ovules mais non dans ses cellules hématopoïétiques. Votre patiente est porteuse de deux populations cellulaires dont l'une n'est présente qu'au niveau des gonades.

Médecin traitant: Et la couleur des yeux dans tout ça?

Médecin consultant: Dans le premier cas connu de chimérisme dispermique chez l'humain, c'est une hétérochromie iridienne

qui a attiré l'attention chez une petite fille dont un oeil était brun et l'autre noisette.

Médecin traitant: L'étude du polymorphisme génétique mène à tout!

Médecin consultant: Oui. Et pour les amateurs de curiosités, Terasaki a décrit des jumeaux de pères différents alors que Turpin a retrouvé des jumeaux monozygotes (identiques) dont l'un est XX et l'autre XO (monozygotisme hétérocaryote).

bibliographie

Goudemand, M., Salmon, C.:

Immuno-hématologie et immunogénétique, Flammarion, 1980.

Terasaki, P.I., Gjertson, D., Domenicos, B.J.:

Twins with 2 different fathers identified by HLA. New Engl. J. Med., 14: 591, 1978.

Giblett, E., Gartler, S.M., Waxman, S.H.:

Blood group studies on the family of an XX/XY hermaphrodite with generalized tissue mosaicism. Amer. J. Hum. Genet., 15: 62, 1963.

Mayr, W.R., Paush, V., Schnedel, W.:

Human chimerism detectable only by investigation of her progeny. Nature, 277: 210, 1979.

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

La maturation sexuelle chez l'enfant retardé mental⁽¹⁾

Laszlo Varga⁽²⁾

Résumé:

Les stades morphologiques de la maturation sexuelle ont été évalués et les gonadotrophines ainsi que les stéroïdes sexuels ont été dosés chez 105 sujets (61 garçons et 44 filles) déficients mentaux idiopathiques, âgés de 6 à 20 ans, dans une étude transversale. 45 des sujets avaient une réévaluation psychométrique récente. Les moyennes des résultats ont été comparées à des données normales de la littérature. Une tendance au retard du développement pubertaire, plus évidente aux stades avancés, est indiquée chez les déficients mentaux. La tendance à la diminution en gonadotrophines aux deux sexes contraste avec le taux normal en estradiol chez les filles et la tendance à l'augmentation en testostérone chez les garçons. Le rapport entre le niveau intellectuel (Q.I.) et le développement sexuel ne peut être établi dans la présente étude.

Les limites normales de l'âge d'apparition de la puberté et des séquences des modifications morphologiques sont actuellement bien documentées¹⁻⁵. La maturation sexuelle de l'enfant retardé mental demeure encore assez controversée et les travaux à ce sujet sont relativement rares. Certains syndromes connus (Klinefelter, Turner, Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi) renferment souvent un retard mental et un trouble de la maturation sexuelle bien défini, mais ce dernier est dépendant de l'anomalie morphogénétique sous-jacente.

Mosier et coll.⁶, au cours d'une étude sur l'apparition des caractères sexuels secondaires dans une population globale de 653 sujets retardés mentaux, âgés de 10 à 21 ans ont rapporté un retard du développement sexuel en corrélation avec le degré du retard mental mais sans différence significative entre les différentes catégories diagnostiques (étiologiques). Rundle et coll.⁸ ont étudié la croissance et le développement sexuel morphologique de 156 garçons et 104 filles déficients mentaux, âgés de 7 à 20 ans, sans étiologie génétique, métabolique, traumatique ou inflammatoire et ils ont noté un retard de 1 à 2 ans du développement pubertaire comparativement aux données normales sur enfants danois.

La population de Mosier est hétérogène et les stades du développement sexuel ne sont pas indiqués dans les résultats. La population sélectionnée de Rundle semble encore renfermer des cas ayant une étiologie identifiable. Aucune

des études ne comprend une exploration hormonale. Dans le but de vérifier les faits au Canada (à notre connaissance, aucune publication sur ce sujet n'y avait été faite), nous avons entrepris cette étude transversale sur l'échantillon décrit ci-dessous. Selon notre hypothèse, le développement sexuel des déficients mentaux n'était pas différent de celui de la population normale de façon notable.

Sujets de l'étude

105 enfants déficients mentaux, 61 garçons et 44 filles, âgés de 6 à 20 ans ont été les sujets de cette étude réalisée entre janvier 1978 et mai 1979. Les sujets se répartissaient dans deux établissements pour handicapés mentaux: 85 étaient malades, 66 résidents et 19 externes à l'Hôpital Rivière-des-Prairies (Centre de Santé mentale pour enfants et adolescents, population totale de 1740) et 20 étaient résidents au Pavillon Charlevoix-Boyer Inc. (Centre d'Accueil et Rééducation pour handicapés mentaux, population totale de 95). Tous étaient en bonne condition physique et sans infirmité motrice. Aucun garçon n'était porteur d'une anomalie testiculaire et aucune fille ne présentait une anomalie aux seins. Chez aucun une anomalie de la chromatine sexuelle n'a été identifiée⁹. Deux des adolescentes seulement prenaient des contraceptifs. Seuls ont été retenus les malades ayant un retard mental "idiopathique", c'est-à-dire non

1) Etude faite à l'Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070, boul. Perras, Montréal (Qué.) H1E 1A4, Canada.

2) M.D., pédiatre à l'Hôpital Rivière-des-Prairies, 7503, Argenton, Anjou (Qué.) H1K 3K5, Canada.

Mots Clefs:

retard mental, puberté, caractères sexuels secondaires, hormones, maturation (retardation, puberty, sex characteristics, hormones, maturation).

► page 336

**Nouveau
de la recherche Geigy.
Le premier d'un nouveau
groupe d'agents
anti-inflammatoires
non stéroïdiens ayant des
propriétés analgésiques.**

Voltaren.[®]

Attendu par un bon



Ostéo-arthrite

Histoire de la maladie:

45 ans ♂ / Administrateur

- sédentaire — obèse +
- fait du jogging depuis 3 mois
- douleur persistante dans le bas du dos depuis
- consulte — cherche un soulagement

Examen physique

Négatif sauf pour:

- sensibilité à la palpation — L₃L₄L₅
- sensibilité en se penchant en avant
- douleur — rotation du tronc
- douleur sévère — extension forcée des jambes
- pieds creux

Examens de laboratoire

- 1) Numération globulaire — normale
- 2) Sédimentation — normale
- 3) Radiographie — (colonne cervicale — dorsale — lombaire) — légère scoliose — ostéophytes — L₃L₄L₅

Diagnostic

- 1) ostéo-arthrite lombaire dégénérative
- 2) obésité
- 3) pieds creux

R_x:

- 1) régime faible en calories (1500 cal.)
- 2) consulter un orthésiste (supports pour les pieds)
- 3) cesser jogging → natation
- 4) VOLTAREN — 25 mg t.i.d. c̄ nourriture

Voltaren parce que:

Son efficacité supérieure et sa bonne tolérance ont été confirmées chez plus de 2.8 millions de patients/années à travers le monde.

Ostéo-arthrite

Histoire de la maladie:

54 ans ♀ / Technicienne de laboratoire

- antécédents de douleur au genou gauche de longue date
- traitement antérieur — AAS — anti-inflammatoires non stéroïdiens
- malaises g.i. et somnolence obligent confrères à discontinuer le traitement
- Traitement actuel: Prednisone — 7,5 mg, tous les deux jours.

Examen physique

- bon moral, douleur sévère au genou gauche, examen physique complet — normal sauf pour:
- léger gonflement et excroissance osseuse au fémur palpable externe du genou
- douleur à la adduction et à la face interne et pleine extension, abduction



nombre de vos patients.

Examens de laboratoire

- Numération globulaire — normale
- Sédimentation — normale
- Radiographie du squelette — ostéoporose généralisée — épérons en marge du fémur — espace intra-articulaire du genou ↓ — léger gonflement — tissus mous du genou

Diagnostic

- Sévère ostéo-arthrite du genou gauche
- ostéoporose postménopausique?
- due aux stéroïdes? ou les deux

Nouvelle approche

- Recommander à l'employeur de muter l'employée à un poste assis
- Substituer un anti-inflammatoire non stéroïdien au stéroïde.

1^{re} semaine:

Prednisone — 5 mg q. 2 jours

VOLTAREN — 25 mg t.i.d. \bar{c} repas

2^e semaine: Prednisone — 2,5 mg q. 2 jours

VOLTAREN — 25 mg t.i.d. \bar{c} nourriture

3^e semaine: Prednisone discontinuée

VOLTAREN 25 mg t.i.d. ↑ à 150 mg par

jour au besoin seulement

Prochaine visite: dans 3 semaines

Voltaren parce que:

- réunit les attributs essentiels au traitement à long terme de l'arthrite — effet intense et bonne tolérance.

1. Ces observations ont été préparées par un rhumatologue canadien. Elles servent à illustrer des cas où le Voltaren peut être utile. Il ne s'agit pas de cas réels.



Arthrite-rhumatoïde

Histoire de la maladie: 30 ans ♀

- Asymptomatique durant la grossesse
- A donné naissance il y a 3 mois
- Réapparition des symptômes — gonflement — douleur — raideur matinale depuis 3 mois.

Antécédents

- Souffrait des mêmes symptômes depuis 5 ans

Traitement antérieur:

Indométhacine — soulagement obtenu

Effets secondaires — céphalées — étourdissements

Traitement actuel: Aucun

Examen physique

Normal sauf pour:

- doigts fusiformes — deux mains
- léger gonflement — deux coudes
- raideur matinale: 1h $\frac{1}{2}$

Examens de laboratoire

- 1) Numération globulaire — anémie microcytaire
- 2) Fer plasmatique — normal
- 3) Sédimentation — 32 mm/h (Wintrobe)
- 4) Test au latex +
- 5) Radiographie — mains et coudes "gonflement des tissus mous"

Diagnostic Arthrite rhumatoïde (en évolution)

Nouvelle approche

1. Discontinuer l'allaitement
2. Diriger à un physiothérapeute — cire chaude pour les mains
3. VOLTAREN — 50 mg t.i.d. \bar{c} nourriture
4. Repos. Prochaine visite: dans 2 semaines

Voltaren parce que:

"L'administration à long terme pour des périodes allant de 12 à 30 mois a aussi confirmé l'efficacité et la bonne tolérance de cette nouvelle préparation antirhumatisme."¹

Voltaren

...la tolérance désirée allée à l'efficacité supérieure démontrée.

attribuable à une des causes suivantes: infection, traumatisme, troubles de métabolisme ou de la nutrition, lésions cérébrales macroscopiques (post-natales), maladie ou état d'origine pré-natale, anomalies chromosomiques, troubles gestationnels, trouble mental (psychiatrique), carence environnementale, histoire familiale^{10,11}. Quarante-cinq sujets ont pu subir une réévaluation psychométrique alors par le Service de Psychologie de l'Hôpital Rivière-des-Prairies et ont été classés pour la présente étude en trois catégories de déficience intellectuelle: légère (Q.I. 60 - 75), 9 patients; moyenne (Q.I.: 30 - 59), 19 patients; et profonde (Q.I. inférieur à 30), 17 patients.

Méthodes

Les stades morphologiques de la maturation sexuelle ont été évalués d'après la pilosité pubienne et les organes génitaux externes chez les garçons et la pilosité et les seins chez les filles, selon les critères utilisés par Ducharme et col.⁵, adaptés de Root⁴, d'après Marshall et Tanner^{2,3} (Appendice).

Les dimensions des testicules (longueur et largeur, à travers le scrotum), du pénis (longueur, largeur - à l'état flasque) et des seins (largeur, hauteur, épaisseur - en position couchée) ont été estimées par mensurations linéaires, à l'aide de compas d'épaisseur.

La taille a été mesurée le matin debout chez tous les sujets, avec traction verticale, à l'aide d'une toise. L'âge osseux a été déterminé d'après les radiographies du poignet et de la main, conformément aux standards de Greulich et Pyle¹² et les radiographies du pied et de la cheville, à l'aide de l'atlas de Hoerr¹³.

Les prélèvements de sang ont été pratiqués le matin à jeun par ponction veineuse, suivis de centrifugation à + 4°C et le plasma a été conservé à -20°C. Le taux plasmatique de LH et FSH a été dosé selon la méthode radio-immunologique spécifique décrite par Faïman et col.¹⁴. La concentration plasmatique de testostérone a été déterminée par RAI spécifique selon la technique de Forest et col.¹⁵, modifiée par Ducharme¹⁶. L'oestradiol plasmatique a été dosé selon la technique radio-immunologique spécifique d'Abraham et col.¹⁷. Toutes les analyses hormonales ont été effectuées aux "Laboratoire d'endocrinologie du Centre de Recherche Pédiatrique" de l'Hôpital Sainte-Justine à Montréal.

Résultats

- L'âge moyen des garçons déficients à chaque stade de développement des organes génitaux et de la pilosité pubienne (tableau I) est comparé à l'âge moyen de garçons normaux (Ducharme, 1977). La moyenne d'âge des filles déficientes à chaque stade de développement des seins et de la pilosité pubienne (tableau II) est comparée à la

Tableau I

Age moyen des stades du développement des organes génitaux et de la pilosité des patients comparé à celui des garçons normaux (Ducharme, 1977).*

Stades	N.	Garçons déficients			Garçons normaux		
		-2SD	A. moyen	+ 2SD	- 2SD	Age moyen	+ 2SD
Organes génitaux							
Stage I	9	8.18	11.28	14.39			
Stage II	1		10.86		9.50	11.64	13.78
Stage III	9	10.86	14.39	17.92	10.77	12.85	14.93
Stage IV	12	12.00	16.13	20.25	11.73	13.77	15.81
Stage V	30	13.87	17.34	20.80	12.72	14.92	17.12
Poils pubiens							
Stage I	12	8.63	11.43	14.23			
Stage II	3	11.43	14.88	18.33	11.36	13.44	15.62
Stage III	6	11.46	14.99	18.53	11.86	13.90	15.98
Stage IV	7	11.65	15.66	19.68	12.20	14.36	16.52
Stage V	33	14.09	17.40	20.71	13.04	15.18	17.30

*Tiré de Root

Tableau II

Age moyen des stades du développement des seins et de la pilosité des patientes, comparé à celui des filles normales (Ducharme, 1977).*

Stades	N.	Déficientes			Normales		
		- 2DS	Age moyen	+ 2SD	- 2SD	Age moyen	+ 2SD
Seins							
Stage I	6	2.86	9.93	17.00			
Stage II	5	7.92	13.10	18.28	8.95	11.15	13.25
Stage III	4	9.23	13.28	17.34	9.97	12.15	14.33
Stage IV	18	11.89	15.58	19.28	10.81	13.11	15.31
Stage V	11	14.00	17.30	20.61	11.85	15.33	18.81
Poils pubiens							
Stage I	7	3.32	10.27	17.21			
Stage II	4	9.20	12.95	16.70	9.27	11.69	14.11
Stage III	6	9.77	13.96	18.14	10.16	12.36	14.56
Stage IV	13	11.59	15.36	19.13	10.83	12.95	15.07
Stage V	14	14.08	17.28	20.48	12.17	14.41	16.65

*Tiré de Root.

Appendice I

Stade du développement pubertaire chez les garçons et les filles

Garçons

Organes génitaux

Stade I: prépubertaire, longueur du testicule 2,5 cm
 Stade II: longueur du testicule 2,5 - 3,2 cm, pigmentation du scrotum.
 Stade III: longueur du testicule 3,3 - 4 cm, allongement du pénis.
 Stade IV: longueur du testicule 4,1 - 4,5 cm, allongement additionnel du pénis.
 Stade V: longueur du testicule 4,5 cm, verge et scrotum de type adulte.

Poils pubiens

Stade I: prépubère.
 Stade II: quelques poils longs, pigmentés.
 Stade III: poils noirs, bouclés, gros, clairsemés.
 Stade IV: poils de type adulte, abondants mais limités.
 Stade V: poils de type adulte, quantité et distribution s'étendant à la partie interne des cuisses.

Fillles

Seins

Stade I: prépubère.
 Stade II: bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole.
 Stade III: élargissement du sein et de l'aréole avec présence de tissu glandulaire.
 Stade IV: élargissement additionnel du sein et de l'aréole au-dessus du plan du sein.
 Stade V: sein adulte, aréole et sein sur le même plan.

Poils pubiens

Stade I: absence.
 Stade II: quelques poils longs, pigmentés sur le Mont de Vénus ou les grandes lèvres.
 Stade III: poils noirs, bouclés, gros, clairsemés sur le Mont de Vénus.
 Stade IV: poils de type adulte, abondants mais limités au Mont de Vénus.
 Stade V: poils de type adulte, quantité et distribution s'étendant à la partie interne des cuisses.

Tableau III

Dimensions des organes génitaux des patients comparés aux données normales (Winter, 1972).

Age (ans)	N.	Présente série		Winter	
		Diamètre longitudinal des testicules (cm)		Diamètre longitudinal des testicules (cm)	
8.01 - 10.00	3	2.4 ± 0.1		2.0 ± 0.5	
10.01 - 12.00	3	2.5 ± 0.3		2.7 ± 0.7	
12.01 - 14.00	10	3.3 ± 0.9		3.4 ± 0.8	
14.01 - 16.00	14	4.6 ± 0.7		4.1 ± 1.0	
16.01 - 18.00	15	4.6 ± 0.5		5.0 ± 0.5	
18.01 - 20.00	16	4.8 ± 0.5		5.0 ± 0.3	

Age (ans)	N.	Longueur de la verge (cm)		Longueur de la verge (cm)	
		Longueur de la verge (cm)		Longueur de la verge (cm)	
8.01 - 10.00	3	5.3 ± 0.6		4.9 ± 1.0	
10.01 - 12.00	3	4.3 ± 0.3		5.2 ± 1.3	
12.01 - 14.00	10	5.8 ± 2.4		6.2 ± 2.0	
14.01 - 16.00	14	8.8 ± 1.5		8.6 ± 2.4	
16.01 - 18.00	15	8.9 ± 1.9		9.9 ± 1.7	
18.01 - 20.00	16	9.9 ± 1.4		11.0 ± 1.1	

Moyenne ± déviation standard.

Tableau IV

Dimensions des seins des patientes selon l'âge.

Age (ans)	N.	Unité de sein	
		Sein droit	Sein gauche
6.01 - 8.00	2		
8.01 - 10.00	2		
10.01 - 12.00	3	154.0 ± 218.3	154.0 ± 218.3
12.01 - 14.00	9	644.9 ± 593.8	733.1 ± 582.0
14.01 - 16.00	10	1114.8 ± 757.2	1212.6 ± 715.4
16.01 - 18.00	14	1070.9 ± 528.3	1124.3 ± 551.7
18.01 - 20.00	4	1070.3 ± 248.2	1126.5 ± 328.8

Largeur x hauteur x épaisseur

Moyenne ± déviation standard

Tableau V

Comparaison des taux plasmatiques de LH et de FSH chez les patients et des taux chez les normaux (Winter) de même âge et des deux sexes.

Age (ans)	Présente série			N.	Winter	
	N.	LH (ng/ml)	FSH V ⁻		LH (ng/ml)	FSH V ⁻
Garçons						
8.01 - 10.00	3	25.8 ± 21.6	30.7 ± 31.5	25	19 ± 4	103 ± 28
10.01 - 12.00	3	17.6 ± 8.8	48.9 ± 10.8	53	20 ± 5	126 ± 36
12.01 - 14.00	10	20.3 ± 20.8	101.6 ± 97.1	51	25 ± 8	136 ± 31
14.01 - 16.00	14	24.00 ± 18.5	107.5 ± 67.6	26	31 ± 7	158 ± 41
16.01 - 18.00	15	34.7 ± 28.00	129.2 ± 84.8	10	41 ± 11	157 ± 35
18.01 - 20.00	16	35.1 ± 17.5	122.3 ± 68.6	6	42 ± 10	170 ± 39
Filles						
6.01 - 8.00	2	7.4 ± 7.1	35.0 ± 31.8	25	18 ± 1	61 ± 3
8.01 - 10.00	2	15.0 ± 3.5	76.9 ± 7.9	25	23 ± 2	70 ± 6
10.01 - 12.00	3	33.0 ± 17.0	139.4 ± 79.7	36	25 ± 2	112 ± 7
12.01 - 14.00	8	26.3 ± 17.1	114.0 ± 62.5	21	45 ± 5	138 ± 9
14.01 - 16.00	10	33.1 ± 18.9	116.9 ± 82.9	17	87 ± 24	189 ± 27
16.01 - 18.00	13	41.4 ± 45.5	134.2 ± 98.7	6	94 ± 19	222 ± 29
18.01 - 20.00	4	24.4 ± 7.9	62.7 ± 31.5		70 ± 10	176 ± 18

Moyenne ± déviation standard

moyenne des filles normales. Les résultats indiquent un retard de 1 à 2 ans en général chez les déficients mentaux, mais ce retard ne s'exprime qu'aux stades III, IV et V du développement génital et au stade V de la pilosité chez les garçons, et au stade IV des seins et de la pilosité chez les filles, en raison du nombre limité des sujets. Les résultats au stade V doivent être considérés avec prudence car certains sujets avaient déjà complété leur maturation à une époque antérieure à l'étude.

- Le tableau III compare le diamètre moyen des testicules (à partir du diamètre longitudinal moyen des deux testicules) et la longueur moyenne de la verge des garçons aux données normales de Winter selon l'âge¹⁸. Les dimensions des seins des filles sont exprimées en "unités de seins" (total des multiplications des trois diamètres) dans le tableau IV. Une tendance au retard est constatée chez la plupart des garçons (notamment chez ceux de 16 à 18 ans pour les testicules et ceux de 16 à 20 ans pour la verge). L'inverse est suggéré, par contre dans le groupe de 14 à 16 ans. Les sujets de 8 à 12 ans sont en nombre réduit.
- Le tableau V donne les valeurs moyennes en LH et FSH chez les malades comparées à celles d'enfants normaux d'âge similaire rapportées par Winter, 1972, 1973^{18,19}. Les moyennes des résultats des dosages en testostérone chez les garçons et en estradiol chez les filles selon l'âge, sont comparées dans les tableaux VI et VII aux résultats obtenus par Ducharme et coll. (1976)¹⁶ chez des enfants normaux. Les taux de FSH sont diminués (surtout 14-16 ans et 18-20 ans) et ceux de LH sont légèrement en-dessous (mais dans les limites) de la normale chez les garçons déficients. Les taux de LH sont abaissés davantage que ceux de FSH (surtout 14-16 ans et 18-20 ans) chez les filles déficientes. Cependant, l'estradiol est dans les limites supérieures de la normale et la testostérone a tendance à l'augmentation (12-14 ans).
- L'analyse de variance montre une élévation significative (p .05) en testostérone entre les groupes d'âge de 12-14 et 14-16 ans chez les garçons. Cette constatation paraît conforme aux données normales¹⁶. Il n'y a pas de changement significatif pour les autres hormones.

Les tableaux VIII et IX montrent l'âge moyen à chaque stade pubertaire (composé) pour chacune des trois catégories de déficiences intellectuelles. Malgré une représentation trop incomplète, une certaine corrélation entre le degré de retard mental et le développement sexuel serait suggérée.

Dans les cas d'arthrite, optez pour un



Début de la maladie

Elle s'est soignée elle-même, et malgré des doses toujours plus fortes, elle n'arrive plus à obtenir de soulagement. Elle recherche un médicament pouvant la soulager efficacement mais qui ne causera pas d'effets indésirables inhabituels.



Aggravation de la maladie

Ses symptômes s'aggravent. Il se plaint de douleurs nocturnes et de raideur articulaire matinale. Il ne veut pas utiliser de suppositoires mais il désire être soulagé afin de pouvoir dormir paisiblement.

SYNTEX
Syntex Inc., Mississauga, Ontario
Montréal, Québec

MEMBRE

ACIM

CCPP

our traitement qu'ils peuvent continuer

Rx Naprosyn 250 mg b.i.d.



Traitement d'attaque qu'elle peut continuer

Naprosyn est aussi efficace que l'AAS pour soulager les symptômes de l'arthrite.^{1,2,3} Un traitement commencé avec Naprosyn peut habituellement être continué parce qu'il est nettement mieux toléré que l'AAS et que la fréquence des effets secondaires affectant le tube digestif est beaucoup plus faible.^{1,3,8}

Traitement d'attaque

La posologie habituelle est de 500 mg/jour

Matin



Soir



Nouveau! Posologie quotidienne maximale

Rx Naprosyn 500 mg b.i.d.



Efficace pour le traitement à long terme

Dans des études d'une durée de six mois à six ans,^{4,5,6,7} il a été établi que la posologie de Naprosyn pouvait être augmentée jusqu'à 1000 mg par jour. Maintenant, les patients peuvent obtenir le soulagement dont ils ont besoin sans nécessairement avoir à tolérer des effets secondaires inhabituels. Pour la plupart, Naprosyn procure jusqu'à 12 heures de soulagement continu. Pour un bon contrôle de la douleur nocturne et de la raideur matinale, une double dose au coucher assure un sommeil paisible sans qu'il soit nécessaire d'utiliser les suppositoires.

Traitement à long terme

La posologie peut être augmentée jusqu'à un maximum de 1000 mg/jour.

Matin



Soir



[®] Naprosyn [®]

le traitement d'attaque que la plupart peuvent continuer.

- La courbe moyenne de la taille des garçons selon l'âge se situe vers le 25e p.c. de la population québécoise normale et la courbe des filles chute du 50e p.c. au 10e p.c. après l'âge de 12 ans, illustrant un léger retard chez les filles plus âgées. L'âge osseux moyen par rapport à l'âge chronologique est retardé de moins d'un an chez les garçons au-delà de 18 ans, il est retardé d'un an chez les filles après l'âge de 14 ans." L'âge osseux suit l'âge chronologique chez les autres. (7% des sujets étaient d'origine ethnique mixte).

Discussion et conclusion

- Notre étude est transversale. La variation individuelle dans la progression des séquences à travers la maturation pubertaire n'est pas reflétée. En l'absence de données normales représentatives de la population canadienne pour les stades sexuels morphologiques, nous avons comparé les résultats obtenus aux données de Marshall et Tanner adaptées par les auteurs canadiens. Les données de Marshall et Tanner sont longitudinales mais une étude transversale récente²⁰ du développement des caractères sexuels secondaires dans une population d'adolescents normaux aux Etats-Unis rapporte des résultats similaires. Les autres données sur des échantillons d'enfants normaux étaient canadiennes.
- L'effet connu ou éventuel, de toute étiologie identifiée de retard mental sur le développement sexuel devait être considéré. Afin de réduire au minimum les facteurs susceptibles d'interférer dans le processus de maturation, une sélection rigoureuse des sujets s'imposait. Ceci a inévitablement restreint le nombre de notre série. (L'élimination des cas avec schizophrénie a diminué notre population de la moitié.)
- Les moyennes comportaient de grandes variations individuelles.
- Tenant compte de ces considérations, l'interprétation des résultats doit être faite avec réserve. Les résultats indiquent une tendance au retard du développement sexuel morphologique chez les déficients mentaux; ce retard est plus évident aux stades avancés, comparable aux constatations rapportées par Rundel^{7,8}. Le groupe d'âge de 14 à 16 ans des garçons peut représenter un biais de l'échantillonnage en raison d'un développement global avantageux.
- La diminution des gonadotrophines, prédominant en FSH chez les garçons et en LH chez les filles, contraste avec un taux relativement élevé des stéroïdes sexuels. Cette constatation très intéressante reste à interpréter.

Une corrélation est possible entre le degré du retard mental et le retard

Tableau VI

Taux plasmatique de testostérone chez les patients selon l'âge, comparé aux taux obtenus chez des garçons normaux (Ducharme, 1976).

Age (ans)	Présente série		Ducharme	
	N.	Testostérone (ng/ml)	N.	Testostérone (ng/ml)
8.01 - 10.00	3	5.4 (3.8 - 7.7)	9	7.2 (4.5 - 11.5)
10.01 - 12.00	3	17.1 (4.3 - 36.3)	11	13.1 (8.6 - 20.1)
12.01 - 14.00	10	111.6 (5.8 - 283.5)	11	50.7 (33.1 - 77.8)
14.01 - 16.00	13	287.3 (68.0 - 701.2)	7	204.2 (119.4 - 349.1)
16.01 - 18.00	14	235.5 (52.9 - 635.0)		
18.01 - 20.00	16	314.5 (46.0 - 901.0)		

Moyenne (intervalle de confiance 95%)

Tableau VII

Taux plasmatiques d'estradiol chez les patientes selon l'âge, comparés aux taux obtenus chez des filles normales (Ducharme, 1976).

Age (ans)	Présente série		Ducharme	
	N.	Estradiol (ng/ml)	N.	Estradiol (ng/ml)
6.01 - 8.00	2	1.7 (1.6 - 1.7)	8	1.2 (0 - 2.0)
8.01 - 10.00	1	1.9 (1.9 - 1.9)	10	2.1 (1.4 - 3.3)
10.01 - 12.00	3	5.1 (2.1 - 10.7)	9	4.9 (3.1 - 7.8)
12.01 - 14.00	7	7.2 (2.3 - 13.4)	9	7.0 (4.4 - 11.1)
14.01 - 16.00	10	6.7 (2.9 - 16.5)	6	6.4 (3.6 - 11.3)
16.01 - 18.00	13	7.8 (2.0 - 20.4)		
18.01 - 20.00	4	10.1 (6.2 - 19.1)		

Moyenne (intervalle de confiance 95%)

Tableau VIII

Moyenne d'âge des stades composés du développement pubertaire chez les patients selon leur degré de déficience mentale.

Stade pubertaire	Déficience légère		Déficience modérée		Déficience profonde	
	N.	Age moyen	N.	Age moyen	N.	Age moyen
1	1	9.4			2	12.0
2	1	12.2	2	11.7		
3			2	13.3		
4	2	14.8	2	14.9	2	16.5
5			8	16.0	3	17.5

Tableau IX

Moyenne d'âge des stades (composés) du développement pubertaire chez les patientes selon leur degré de déficience mentale.

Stade pubertaire	Déficience légère		Déficience modérée		Déficience profonde	
	N.	Age moyen	N.	Age moyen	N.	Age moyen
1					3	10.9
2			1	10.9	2	14.6
3	2	11.7			1	17.0
4	1	15.0	2	17.4	2	14.4
5	2	15.6	2	16.0	2	18.8

du développement sexuel mais ne peut être affirmée simplement d'après notre étude.

La tendance modérée et inconsistante au retard de croissance ne semble pas être proportionnelle avec le retard pubertaire. Leur relation n'est pas définie.

En conclusion de cette étude, compte-tenu des réserves d'interprétation déjà formulées, on peut retenir une tendance au retard du développement pubertaire chez les déficients mentaux; quel qu'en soit le mécanisme intime, il paraît raisonnable de penser que ceci

s'inscrirait plus dans un trouble de développement global et ne serait pas attribuable à l'effet d'un gène responsable du retard mental.

Une étude avec une population plus ample, provenant de plusieurs établissements, pourrait apporter des précisions satisfaisantes sur certains points. Une solution au problème hormonal nous semble particulièrement précieuse.

► page 342

α l'avantage de l'alpha

pour tous les hypertendus

La stimulation
alpha-adrénergique centrale
maîtrise la tension artérielle

chlorhydrate de clonidine [®]
Catapres

2^e 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

Renseignements thérapeutiques p. 376

"La grande famille humaine", de Roberto Moretti.
Culpture de cristal symbolisant la grande variété
d'hypertendus susceptibles d'une thérapie au Catapres.

summary

The morphological stages of sexual maturation have been evaluated and gonadotropin and sex steroid determinations made in a cross-sectional study of 105 subjects (61 boys, 44 girls) with idiopathic mental retardation, aged from 6 to 20 years. A psychometric re-evaluation was recently carried out in 45 subjects. Mean results have been compared with data published on normal subjects. A tendency to delayed pubertal development, more obvious in later stages, is shown in mentally retarded children. The tendency to a reduction in gonadotropins in both sexes is contrasted with normal levels of estradiol in girls and a tendency to increased testosterone in boys. The relationship between the level of intelligence (I.Q.) and sexual development cannot be established from this study.

bibliographie

1. **Tanner, J.M.:**
Growth and endocrinology of the adolescent, in Gardner LI (éd.): Endocrine and genetic diseases of childhood. Philadelphia, Penn., W.B. Saunders, p. 16-69, 1969.
2. **Marshall, W.A., Tanner, J.M.:**
Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch. Dis. Child, 44: 291-303, 1969.
3. **Marshall, W.A., Tanner, J.M.:**
Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch. Dis. Child, 45: 13-23, 1970.
4. **Root, A.W.:**
Endocrinology of puberty: I. Normal sexual maturation. J. Pediatr., 83: 1-19, 1973.
5. **Ducharme, J.R., Collu, R., Leboeuf, G., Letarte, J.:**
Glandes sexuelles. Encyclopédie-Médecine-Chirurgicale: Pédiatrie, 4107 B10: 1, 1977.
6. **Mosier, H.D., Grossman, J.H., Dingman, H.F.:**
Secondary sex development in mentally deficient individuals. Child Dev., 33: 273-286, 1962.
7. **Rundle, A.T., Sylvester, P.E.:**
Endocrinological aspects of mental deficiency: III. Growth and development of young males. J. Ment. Defic. Res., 7: 10-21, 1963.
8. **Rundle, A.T., Sylvester, P.E.:**
Endocrinological aspects of mental deficiency: IV. Growth and development of young females. Amer. J. Ment. Defic., 69: 635-644, 1975.
9. **Root, A.W.:**
Endocrinology of puberty: II. Aberrations of sexual maturation. J. Pediatr., 83: 187-200, 1973.
10. **Grossman, J.H. (éd):**
Manual on terminology and classification in mental retardation, éd 2. Spécial Publication, no 2. Baltimore, Ma, American Association on Mental Deficiency, p 38-46, 1973.
11. **Organisation Mondiale de la Santé:**
Glossaire et guide de classification des troubles mentaux, éd 8, Genève, Organisation Mondiale de la Santé, p 62-64, 1976.

remerciements

Cette étude a bénéficié du support financier de l'Hôpital Rivière-des-Prairies.

Nous tenons à remercier le docteur Jean-François Saucier (coordonnateur, Comité de Recherche, Hôpital Rivière-des-Prairies) pour son encouragement et ses conseils judicieux; les docteurs Robert Collu et Jacques R. Ducharme (endocrinologie, Centre de Recherche Pédiatrique, Hôpital Sainte-Justine) pour les dosages hormonaux et la révision critique du manuscrit; monsieur Robert Pâquet (psychologue), docteur André Sansregret (radiologiste), monsieur Raoul Camiré (technicien de laboratoire), madame Noëlla Martineau (bibliothécaire) à l'Hôpital Rivière-des-Prairies pour leur précieux concours.

12. **Greulich, W.W., Pyle, S.I.:**
Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, éd 2. California, Stanford University Press, 256 p, 1966.
13. **Hoerr, N.L., Pyle, S.I., Francis, C.C.:**
Radiographic atlas of skeletal development of the foot and ankle. Springfield, III, Charles C. Thomas, 162 p, 1962.
14. **Faiman, C., Ryan, R.L.:**
Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone. J. Clin. Endocrin. Metab., 27: 444-447, 1967.
15. **Forest, M.G., Cathiard, A.M., Bertrand, J.:**
Total and unbound testosterone levels in the newborn and in normal and hypogonadal children: use of a sensitive radioimmunoassay for testosterone. J. Clin. Endocrin. Metab., 36: 1132-1142, 1973.
16. **Ducharme, J.R., Forest, M.G., Peretti, E. de, Sempé, M., Collu, R., Bertrand, J.:**
Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. J. Clin. Endocrin. Metab., 42: 468-476, 1976.
17. **Abraham, G.E., Hopper, K., Tulchinsky, D., Swerdloff, R.S., Odell, W.D.:**
Simultaneous measurement of plasma progesterone, 17 hydroxyprogesterone & estradiol-17B by radioimmunoassay. Annal. Lett., 4: 325-335, 1971.
18. **Winter, J.S., Faiman, C.:**
Pituitary-gonadal relations in male children and adolescents. Pediat. Res., 6: 126-135, 1972.
19. **Winter, J.S., Faiman, C.:**
Pituitary-gonadal relations in female children and adolescents. Pediat. Res., 7: 948-953, 1973.
20. **Harlan, W.R., Grillo, G.P., Cornoni-Huntley, J., Leaverton, P.E.:**
Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. health examination survey. J. pediatr., 95: 293-297, 1979.

Renseignements d'ordonnance Capsules PONSTAN* 250 mg

PONSTAN (acide méfénamique) est un analgésique qui possède des propriétés antipyrétique, anti-inflammatoire et antiprostaglandinique. On a démontré que PONSTAN inhibe à la fois la synthèse des prostaglandines et leur activité au niveau des sites récepteurs.

INDICATIONS: Soulagement de la douleur dans les affections aiguës et chroniques suivantes: dysménorrhée, céphalées, douleurs et maux musculaires n'exigeant généralement pas de stupéfiant.

POSOLOGIE: Administration par voie buccale, de préférence avec des aliments. La posologie recommandée pour les adultes et enfants âgés de 14 ans ou plus est une dose initiale de 500 mg suivie de 250 mg à intervalle de 6 heures, au besoin. Ne pas administrer PONSTAN aux enfants de moins de 14 ans.

CONTRE-INDICATIONS: PONSTAN est contre-indiqué chez les patients souffrant d'ulcération intestinale et chez les malades à antécédents d'hypersensibilité à l'acide méfénamique. Il faut discontinuer immédiatement le traitement si de la diarrhée survient. L'innocuité de son emploi durant la grossesse n'a pas encore été établie.

MISE EN GARDE: PONSTAN doit être administré avec prudence aux malades atteints d'insuffisance rénale, d'asthme ou d'une affection inflammatoire de l'appareil gastro-intestinal. Il faut administrer PONSTAN avec prudence aux patients traités aux anticoagulants car il peut prolonger le temps de prothrombine. Il faut administrer PONSTAN avec prudence aux asthmatiques connus.

Il faut discontinuer immédiatement le traitement s'il survient une éruption cutanée.

L'acide méfénamique peut prolonger le saignement gastro-intestinal causé par l'acide acétylsalicylique. Cependant, il semble que l'acide méfénamique seul soit moins susceptible de provoquer le saignement gastro-intestinal que l'acide acétylsalicylique.

REACTIONS ADVERSEES: On a observé dans des études cliniques contrôlées que les effets secondaires produits par PONSTAN, à des doses analgésiques allant jusqu'à 1500 mg par jour, étaient relativement bénins et rares. Ces réactions correspondaient aux doses administrées; elles étaient plus fréquentes aux doses plus élevées.

Chez un groupe de 2.594 sujets traités à l'acide méfénamique durant une période allant d'un à 238 jours, les effets aduers les plus souvent observés étaient la somnolence (68 sujets), agitation (28), nausées (20), vertige (36), maux gastro-intestinaux (10), diarrhée (11), vomissements (5), et céphalées (2). On a rapporté respectivement un cas d'insomnie, d'urticaire, de dyspnée, d'œdème facial et 2 cas de vision brouillée, flatulence et diaphorèse.

On a signalé quelques rares cas d'effets secondaires hématopoiétiques; on n'a pas établi dans ces cas une relation directe de cause à effet.

PRÉSENTATION: Chaque capsule ivoire et bleu-vert contient 250 mg d'acide méfénamique. Flacons de 100 et 500 capsules.

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

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE COMPLETS
FOURNIS SUR DEMANDE.



PARKE-DAVIS
Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario



POUR LE
SOULAGEMENT
RAPIDE DE
LA DYSMÉNORRÉE

Ponstan*

acide méfénamique

Traitement non-hormonal, sans risque de dépendance (traitement simple et à court terme... institué seulement lorsqu'il est requis)

Inhibe l'élaboration des prostaglandines et l'activité des prostaglandines sur le muscle utérin lisse¹ (diminue les contractions utérines et la douleur abdominale)

Capsules Ponstan 250 mg: 2 capsules au début de la dysménorrhée, et ensuite 1 capsule aux 6 heures pendant la durée des symptômes

PARKE-DAVIS



*Reg. T.M./M.Enr. Parke, Davis & Company

Feuille volante

parasito

“Bergère, rentre
tes blancs moutons”

Pierre Viens⁽¹⁾

Le docteur C.L. est omnipraticien rattaché à un C.L.S.C. montréalais. La clientèle médicale y est mouvante et quelque peu imprévisible. Le quartier est vivant : en une heure et à pied, vous trouverez un turban afghan, du manioc d'Afrique, de l'huile de yak, le dernier numéro du “Athènes-by-Night” et un échantillon de la gastronomie mondiale. Inutile de dire que les autochtones sont aussi très cosmopolites, une mini-tour de Babel que les vagues grondantes de la loi 101 viennent à peine lécher. Dans la rue, des enfants jouent au hockey et s'invectivent en portugais et en créole. Un coin de ville fort sympathique.

Ce contexte commence à rendre le Dr C.L. anxieux. A son arrivée au C.L.S.C., fraîchement moulu par l'Université et cravaté par l'Hôpital, il dut apprendre à se fier davantage à l'examen et au laboratoire plutôt qu'à un questionnaire souvent bancal et douteux. Mais le Dr C.L. étant homme d'interrogation, il lui arrivait de se demander si, la nuit, quelque monstre surgi des jungles tropicales ne rôdait pas dans sa salle d'attente... C'est ainsi qu'il arriva chez moi un jour de printemps (le Dr C.L., pas le monstre!).

Dr C.L.: M. Dimitri Peloponesos vient me consulter depuis bientôt six mois pour des épisodes de prurit récidivant. Depuis deux mois, ils sont plus fréquents et s'accompagnent d'urticaire. Au début, j'ai pensé à une allergie qui a été investiguée sans succès par deux spécialistes. M. Peloponesos n'a jamais été malade auparavant.

Consultant: D'où vient-il?

Dr C.L.: Avec une question pareille, je me sentirais insulté si on me répondait: “De Grèce...”.

Consultant (imperturbable): Continuez!

Dr C.L.: Son histoire m'a été transmise par sa fille, il ne parle ni français, ni anglais. 54 ans. Immigré depuis deux ans, après avoir satisfait aux exigences médicales de l'immigration (*). Il habitait un petit village du Péloponnèse...

Consultant: ... où il y avait des moutons gardés communautairement, l'été par des bergers et des chiens.

Dr C.L.: Évidemment! Enfin, je veux dire que ça fait partie du paysage méditerranéen! Je vois mal où vous voulez en venir, car chiens, moutons ou pas, cet homme est ici depuis deux ans, et en bonne santé jusqu'à récemment!

Consultant: On verra. Et l'examen?

1) M.D., Ph.D., professeur agrégé au département de microbiologie et immunologie de l'Université de Montréal et membre du service des maladies infectieuses de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

(*) N.D.L.A. : cela ne constitue pas une référence...

(*) voir plusieurs des chroniques antérieures.

Dr C.L.: Aucune particularité. J'ai demandé un bilan de base. La première fois, l'hémogramme a révélé une éosinophilie à 16% (950/mm³). J'ai fait contrôler cela après deux semaines, et le taux d'éosinophilie était revenu à la normale.

Consultant: Je présume que lors du prélèvement de contrôle, l'épisode “allergique” était disparu?

Dr C.L.: Tiens, c'est vrai... A propos, la semaine dernière, il a présenté une crise asthmatiforme d'une durée de quelques heures. J'ai prescrit une radiographie pulmonaire dont je n'ai pas encore le résultat. Pour éviter une question répétitive*, je vous ai apporté un échantillon de sérum et deux spécimens de selles.

Consultant: Merci, cela va accélérer la confirmation de mon diagnostic.

Dr C.L.: Parce que vous savez de quoi il souffre?

Consultant: Bien sûr! Est-il sous traitement?

Dr C.L.: Des antihistaminiques, qui ne se sont pas avérés plus efficaces qu'il ne faut. Pouvez-vous me téléphoner dans une semaine?

Consultant: Bien sûr. Mais j'ai l'impression que c'est vous qui allez m'appeler avant...

Votre diagnostic à ce stade

- Toxocarase (Ascaris du chien)
- Trichinose
- Kyste hydatique
- Brucellose
- Asthme méditerranéen
- Gale du mouton

Feuille *volante*

parasito

Comme prévu, le Dr C.L. m'appelle deux jours plus tard:

Dr C.L.: La radiographie pulmonaire montre une élévation en voussure de l'hémidiaphragme droit. Le radiologiste a suggéré une investigation du côté du foie: échographie, tomодensitométrie et scintigraphie, que j'ai acceptée.

Consultant: Parfait. Attendons le verdict.

* * *

Le Dr C.L. vient me voir à l'Hôtel-Dieu de Montréal où M. Peloponésos vient d'être admis dans le service du Dr D.B. en chirurgie. La veille, on avait décrit une masse kystique de 15 cms de diamètre à la partie supéro-externe du lobe droit du foie, cloisonnée, non-calcifiée.

Consultant: ... et son titre d'anticorps anti-hydatique est très élevé, ce qui signe une activité parasitaire actuelle. C'est bien un **kyste hydatique**. La décision de le confier au chirurgien est très sage: si possible (et il semble que, dans ce cas-ci, il n'y aura pas de problèmes techniques majeurs), ce kyste doit être enlevé **intact**. Sinon, c'est une épée de Damoclès (décidément, la Grèce est à l'ordre du jour!): le contenu de ce kyste est très antigénique, M. Péloponésos y est hypersensibilisé comme en témoignent les épisodes allergiques et le taux d'anticorps. La rupture accidentelle de cet énorme kyste mettrait sa vie en danger, par choc anaphylactique. Et il n'y a pas encore de traitement médical efficace.

Dr C.L.: Et les moutons?

Consultant: Le troupeau broute paisiblement dans l'oliveraie baignée de lumière. A la pause de midi, le berger, heureux, caresse son chien, puis prend un morceau de fromage et de pain qu'il mastique longuement, savoureusement. Il vient d'être victime du kyste hydatique...

Dr C.L.: Ça, alors, les contes de fées!

Consultant, poursuivant sa lente rêverie bucolique:

Les excréments de ce chien contiennent des oeufs infestants de **Taenia echinocoque**. Le chien dort près de la bergerie, et son poil est imprégné de ces déchets. Le berger s'en met plein les mains, plein la bouche et les larves qui en émergeront iront se loger dans son foie, parfois au poumon. La larve se développe, secrète à l'intérieur un liquide visqueux très antigénique où se développent des centaines de milliers de futurs tania. En principe, ce kyste n'a que très peu de contacts avec les tissus de l'hôte. Sa consistance est un peu celle d'un ballon mince rempli d'eau. J'imagine que disséquer ceci en salle d'opération suffit à donner des sueurs dans le dos... Parfois, il y a fissuration, d'où poussées urticariennes et autres manifestations allergiques. Le kyste peut se développer ainsi pendant des années. Il peut y en avoir plusieurs, et leur localisation pose souvent des problèmes chirurgicaux acrobatiques voire insolubles.

Dr C.L.: Et les moutons?

Consultant: Vous êtes aussi impatient que le Petit Prince! Les moutons vont assurer la transmission au chien. Les moutons broutent l'herbe contaminée des excréments du chien et il en résultera des kystes au niveau du foie. Quand le mouton est abattu, il y a de fortes chances pour que ce foie n'aille pas dans la poêle familiale, mais soit donné au chien. C'est là le drame. Car ces milliers de larves, contenues dans le kyste, vont aller repeupler son intestin et perpétuer le cycle. Le chien n'en souffre pas, mais il contamine tout l'environnement. Et tout herbivore qui avalera les oeufs microscopiques risque de récolter un kyste hydatique.

Dr C.L.: Si, par accident, la famille mange ce foie de mouton, qu'arrivera-t-il?

Consultant: Même si, en principe, vous avez tous les éléments pou y répondre vous-même, je vous assure que la question que vous posez vaut son pesant d'or lors d'un examen théorique... La réponse? **Rien**. Car les larves contenues dans ces kystes sont infestantes **pour le chien**: c'est l'oeuf dans les excréments du chien qui est infestant **pour l'homme**. J'irais même plus loin: le liquide hydatique est albumineux, salé, pas mauvais au goût à tel point que les Indiens de l'Altiplano bolivien vendent plus cher, au marché, les foies de mouton hydatisés qui représentent une "délicatesse".

Dr C.L.: Atroce! Comme tous les contes de Fées! Heureusement que nous n'avons pas cela ici...

Consultant: Erreur! Oui, nous avons notre kyste hydatique, bien québécois, dans l'artique. Indiens et Eskimos sont souvent très contaminés. Là, le mouton est remplacé par le caribou (ou l'orignal), et le chien berger par le loup et le Husky. Heureusement, ces kystes sont beaucoup moins allergéniques, donc très peu pathogènes.

Dr C.L.: Y a-t-il récurrence possible?

Consultant: Non, à moins qu'il fasse paître des moutons dans son salon, garde le chien en permanence dans la maison et se serve de sa fourrure pour s'essuyer les mains...

Dr C.L.: Il paraît qu'on n'a pas trouvé de parasites dans les selles de M. Péloponésos.

Consultant: Je ne m'attendais pas à en trouver! La morale: nourrissez votre chien avec autre chose que des foies de mouton, d'orignal ou de caribou...

La vérité sur le beurre.

Vos patients connaissent-ils toutes ces données sur le beurre, la margarine et les matières grasses?

Donnée: Le beurre n'apporte que 100 calories dans le régime alimentaire quotidien des Canadiens.^{(1) (2)}

Plusieurs professionnels de la santé croient à tort que le beurre contribue largement à la surconsommation de gras. Au Canada, la consommation de calories sous forme de corps gras dépasse le niveau de 35 p. cent recommandé par le ministère de la Santé. Toutefois, il est à remarquer que les Canadiens mangent moins de beurre que de margarine et d'aliments riches en graisses tels la viande, le poisson, la volaille, les oeufs et les huiles à cuisson.^{(1) (9)}

Donnée: L'hydrogénation modifie la structure moléculaire des huiles végétales.

L'hydrogénation est le procédé qui permet de solidifier les huiles végétales liquides. On obtient ainsi un produit tartinable qui se conserve bien.⁽³⁾ Toutefois, ce procédé change la composition chimique des huiles, produit des acides gras "trans" et transforme une partie des gras poly-insaturés en gras saturés.⁽¹¹⁾

Donnée: Les acides gras "trans" produits lors du processus d'hydrogénation sont formés à partir des acides gras essentiels, réduisant ainsi la teneur des matières grasses en acide linoléique.

De plus, l'apparition dans les cellules d'acides gras "trans" provenant de l'alimentation peut modifier les propriétés fonctionnelles de ces cellules⁽⁴⁾. Des expériences applicables à l'organisme humain portant sur les acides gras "trans", produits chimiquement, font actuellement l'objet de recherches scientifiques en Amérique du Nord.⁽¹¹⁾

Donnée: Le cholestérol est une substance naturelle essentielle à l'organisme humain et ne devient un sujet d'inquiétude que chez les patients présentant une anomalie du métabolisme des lipides.⁽⁵⁾

Le cholestérol alimentaire n'a qu'un effet minime sur le taux de cholestérol sanguin.⁽⁶⁾ En général, une personne en bonne santé ne présente pas d'hypercholestérolémie.⁽⁵⁾ Chez certains patients, des modifications dans la prise alimentaire de cholestérol peuvent apporter des changements aux profils lipidiques anormaux.⁽³⁾

Donnée: Le beurre contient exactement le même nombre de calories que la margarine.⁽²⁾

Croyant consommer moins de calories, vos patients soucieux de leur poids sacrifient le bon goût du beurre et optent pour une matière grasse artificielle... Ils se privent sans raison.

Donnée: Le beurre contient de 1 à 2 p. cent d'acide linoléique. D'après de nombreux chercheurs, cette substance joue un rôle important dans le métabolisme des lipides.⁽⁷⁾

On ne s'entend pas encore sur les exigences en acide linoléique chez l'être humain, excepté chez les enfants en bas âge.⁽⁷⁾

**En y regardant de plus près,
on découvre la vraie valeur du beurre.**

Donnée: Des scientifiques ont vu une relation nette chez certaines ethnies entre une consommation élevée de gras animal et une faible fréquence des maladies du coeur.

Les peuples Maasai illustrent bien cette relation.⁽⁸⁾ Il est intéressant de noter que nos propres statistiques indiquent la même relation bien que de façon moins marquée. La consommation de beurre per capita au Canada est deux fois plus élevée qu'aux États-Unis, mais notre taux de mortalité attribuable aux maladies coronariennes est plus faible (moins des deux-tiers de celui des États-Unis).^{(9) (10)}

SOURCES:

- (1) Le lait. Aperçu de l'industrie, quelques données, 1980.
- (2) Santé et Bien-être social, Canada, Valeur nutritive de quelques aliments usuels, 1979.
- (3) Modern Nutrition in Health and Disease, Goodhart, R.S. and Shils, M.E., Fifth Edition, 1973.
- (4) Mary C. Enig., Robert J. Munn and Mark Keeney, Dietary Fat and Cancer Trends—A Critique. *Federation Proceedings*, 37:2215—2220, 1978.
- (5) Bureau des sciences de la nutrition. Direction générale de la protection de la santé, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour des programmes de prévention relativement à l'alimentation et aux maladies cardiovasculaires, 1977.
- (6) Daily Nutritional Intake & Serum Lipid Levels, The Tecumseh Study, *American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 29, December 1976.
- (7) Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Standards de nutrition au Canada (révision).
- (8) Mann, G.V., and Spoerry, A. Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai, *American Journal of Clinical Nutrition*, 27:464, 1974.
- (9) Statistiques Canada, publication #32-226, Consommation apparente des aliments par personne au Canada. Statistiques Canada, publication #84-206, La statistique de l'état civil. Décès 1978 et 1977.
- (10) U.S. Agricultural Statistics, 1979. 100th Edition-Statistical Abstract of the United States, U.S. Dept. of Commerce, Bureau of the Census, 1979.
- (11) Edward A. Emken "Utilization and Effects of Isomeric Fatty-acids in Humans" (pp. 99-131), *Geometrical and Positional Fatty-acid Isomers*, publié par American Oil Chemists' Society, Champagne, III., 1979.

Service de la nutrition, Bureau laitier du Canada



Il est essentiel que les patients souffrant de maladie vasculaire périphérique changent leur style de vie... Ils doivent: (1) cesser de fumer; (2) s'adonner régulièrement à des exercices physiques; (3) prendre soin de leurs extrémités et (4) modifier leur régime alimentaire.



Or, ils peuvent obtenir de bien meilleurs résultats si, de surcroît, ils suivent un régime médicamenteux efficace. (5) VASODILAN* peut améliorer la circulation sanguine, soulager les engourdissements, la douleur et les crampes. D'ailleurs, le VASODILAN* ne semble pas contrarier l'action d'autres médicaments pris de manière concomitante, en particulier les médicaments indiqués dans le traitement du glaucome ou du diabète.

VASODILAN* 20 mg

(chlorhydrate d'isoxsuprine)

UN ASPECT IMPORTANT DU TRAITEMENT
DES MALADIES VASCULAIRES PÉRIPHÉRIQUES



BRISTOL

M
charge, H
M
ologie, H
T
es compress
VII Comp
Copenhague
Tome 110
Renseign

Sténose intermittente de la veine axillaire*

Jean M. Ratte⁽¹⁾ et Pierre Beauchesne⁽²⁾

Résumé:

L'étude Döpplerienne de la veine céphalique delto-pectorale a montré son rôle de voie de retour préférentielle au cours de l'adduction forcée du bras. Cette position entraîne une compression de la veine axillaire par la masse du grand pectoral et parfois du petit pectoral. Un blocage de cette voie de dérivation céphalique delto-pectorale peut être à l'origine d'un vasospasme distal.

Un bruit veineux döpplerien continu, non-modulé par les mouvements respiratoires, traduit un gradient de pression avec accélération de la vitesse circulatoire. Ce phénomène s'observe dans les obstructions profondes avec dérivation du courant de retour par les collatérales superficielles comme la saphène interne¹. La découverte d'un tel signe au niveau de la veine céphalique dans le sillon delto-pectoral au cours de l'adduction forcée des bras nous a fait entreprendre une étude phlébographique qui a montré des images inédites présentant un intérêt physiopathologique et ergonomique.

Matériel et méthodes

L'exploration veineuse döpplerienne a été réalisée pour étudier la cause de fatiguabilité anormale des bras chez des sujets se plaignant également d'acrocyanose et d'œdème intermittents des mains avec sensibilité au froid. Une dizaine de personnes avec le signe Döpplerien de gradient de pression dans la veine céphalique delto-pectorale ont subi une phlébographie dynamique des membres supérieurs. L'adduction forcée du bras, que l'épaule soit haute ou basse, a montré

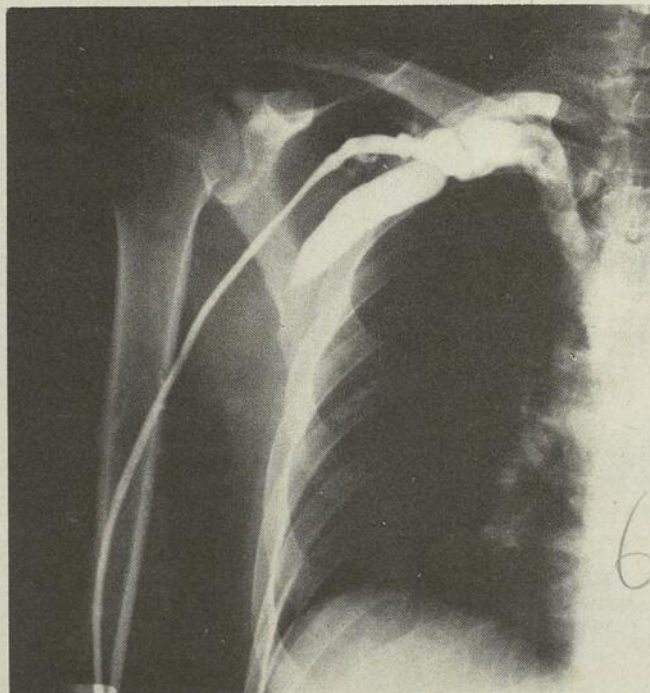


Fig. 1 — Compression physiologique de la veine axillaire par la masse musculaire du grandpectoral au cours de l'adduction forcée. Le drainage de retour se fait par la veine céphalique. Une compression supplémentaire de cette dernière explique la formation d'œdème intermittent au cours de travaux exigeant une adduction prolongée.

(1) M.D. F.R.C.S.(C), département de chirurgie, Hôpital Saint-Joseph, Rimouski, P.Q.

(2) M.D. C.S.P.Q., service d'angiologie, Hôpital Saint-Joseph, Rimouski, P.Q.

Travail présenté à un symposium sur les compressions veineuses axillaires - 9 juillet 80 VII^e Congrès Internationale de Phlebologie Copenhague.



GELUSIL*, antiacide en comprimés

Le premier soulagement est de les avoir à la portée de la main

Recommandez les comprimés pratiques GELUSIL pour favoriser la fidélité du patient au traitement. Ces comprimés mous, faciles à mâcher et agréables au goût, ne sont ni crayeux ni graveleux. L'emballage-bulle préserve aussi la fraîcheur des comprimés.

- Traitement antiacide efficace
- Fraîche saveur de menthe
- Faible teneur en sodium



*M. Enr. de Warner-Lambert Canada Limited
Parke-Davis Canada Inc., usager aut.

PARKE-DAVIS
Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario



une image constante de compression complète de la veine axillaire avec dérivation de retour par la veine céphalique (figure 1 et 3). La présence de cette image dans tous les cas étudiés a entraîné une étude phlébographique de contrôle sur les deux auteurs de cette communication et deux techniciens en radiologie, tous asymptomatiques. La même compression de la veine axillaire fut retrouvée au cours de l'adduction forcée, soit par le grand pectoral (figure 1) soit par le grand et le petit pectoral ensemble (figure 3).

Discussion

La compression de la veine axillaire par le grand pectoral et parfois le petit pectoral au cours de l'adduction forcée est donc physiologique. La veine céphalique assure le retour veineux principal au cours de cette position. Les données morphologiques phlébographiques coïncidant avec les données dynamiques dopplériennes permettent cette assertion. Cette étude n'a pas montré de faux positifs, ni de faux négatifs. Un des témoins sains n'avait pas de veine céphalique delto-pectorale audible et la phlébographie a montré l'absence d'opacification de cette dernière au cours de l'adduction forcée. Cette observation suscite un triple intérêt diagnostique, physiopathologique et ergonomique.

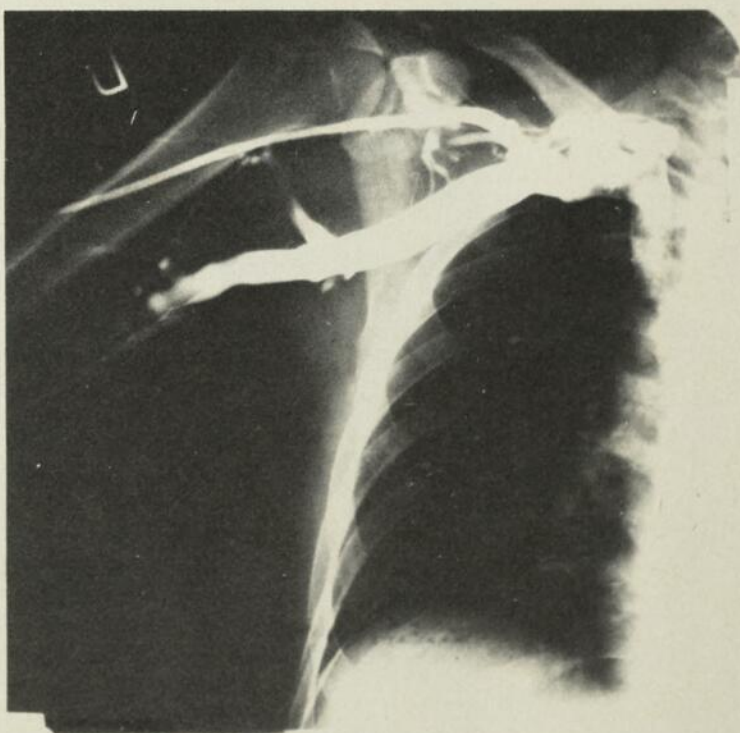


Fig. 2 - Bon remplissage de la veine axillaire en abduction à 80°. Cependant, la présence d'une sténose costoclaviculaire en aval entraîne une opacification de la veine céphalique qui est également détectée par un bruit Dopplérien continu traduisant un gradient de pression.

Intérêt diagnostique

L'auscultation d'opplerienne de veine céphalique delto-pectorale donne des renseignements intéressants.

La thrombose ancienne, l'atrophie, l'agénésie de la veine céphalique delto-pectorale, ou la réunion précoce des veines céphaliques et basiliques, se traduisent par un silence d'opplerien total.

L'absence de gradient de pression sur l'axe veineux de la traversée thoraco-brachiale se révèle par des variations respiratoires spontanées (figure 4).

Un gradient de pression sur cet axe veineux entraîne un bruit continu au niveau de la veine céphalique qui sera audible et opacifiée même en abduction à 90° (figure 2).

L'obstruction complète de la veine sous-clavière entraîne un bruit continu intense dans toutes les positions (figure 4).

La disparition progressive du bruit continu traduit le développement de la collatéralisation interne de la veine axillaire et permet de suivre l'évolution d'une phlébite axillaire ou sous-clavière.

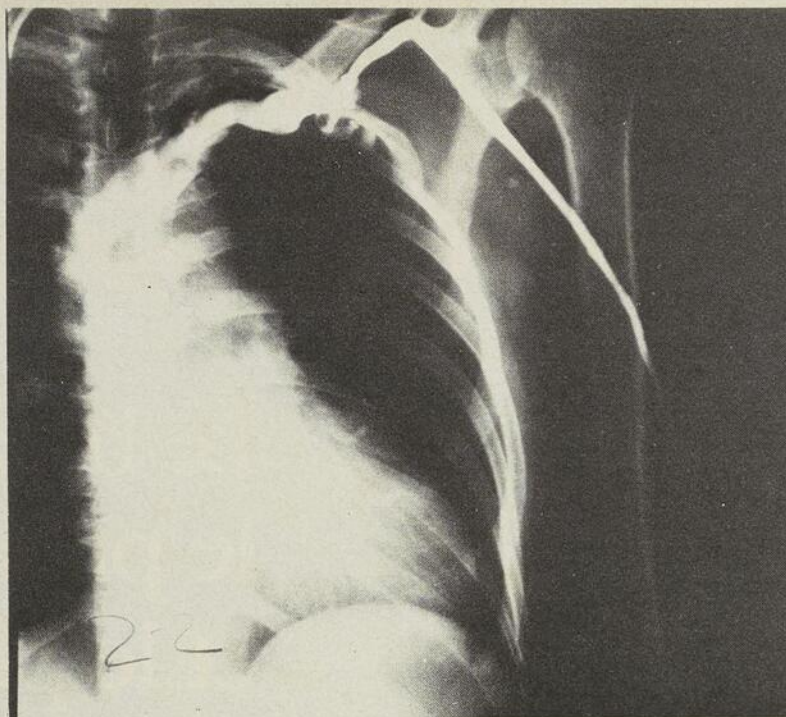
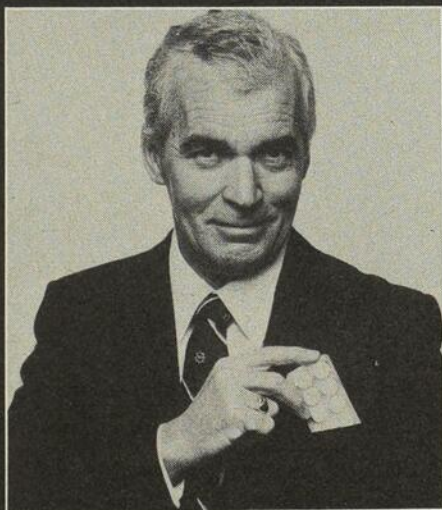


Fig. 3 — Obstruction complète de la veine axillaire en adduction forcée par le grand et le petit pectoral. Retour veineux par la veine céphalique, une compression complémentaire de la veine céphalique par des bretelles contribue à la formation d'oedème des mains.



Comprimés GELUSIL* 400

**Le premier soulagement est
d'avoir un antiacide à double
concentration
dans sa poche**

Recommandez les comprimés pratiques GELUSIL 400 pour favoriser la fidélité du patient au traitement. Ces comprimés mous, faciles à mâcher et agréables au goût, ne sont ni crayeux ni graveleux. L'emballage-bulle préserve aussi la fraîcheur des comprimés.

- Traitement antiacide efficace
- Fraîche saveur de menthe
- Faible teneur en sodium

MEMBRE

ACIM

PAAB
CCPP

* M. Enr. de Warner-Lambert Canada Limited
Parke-Davis Canada Inc., usager aut.

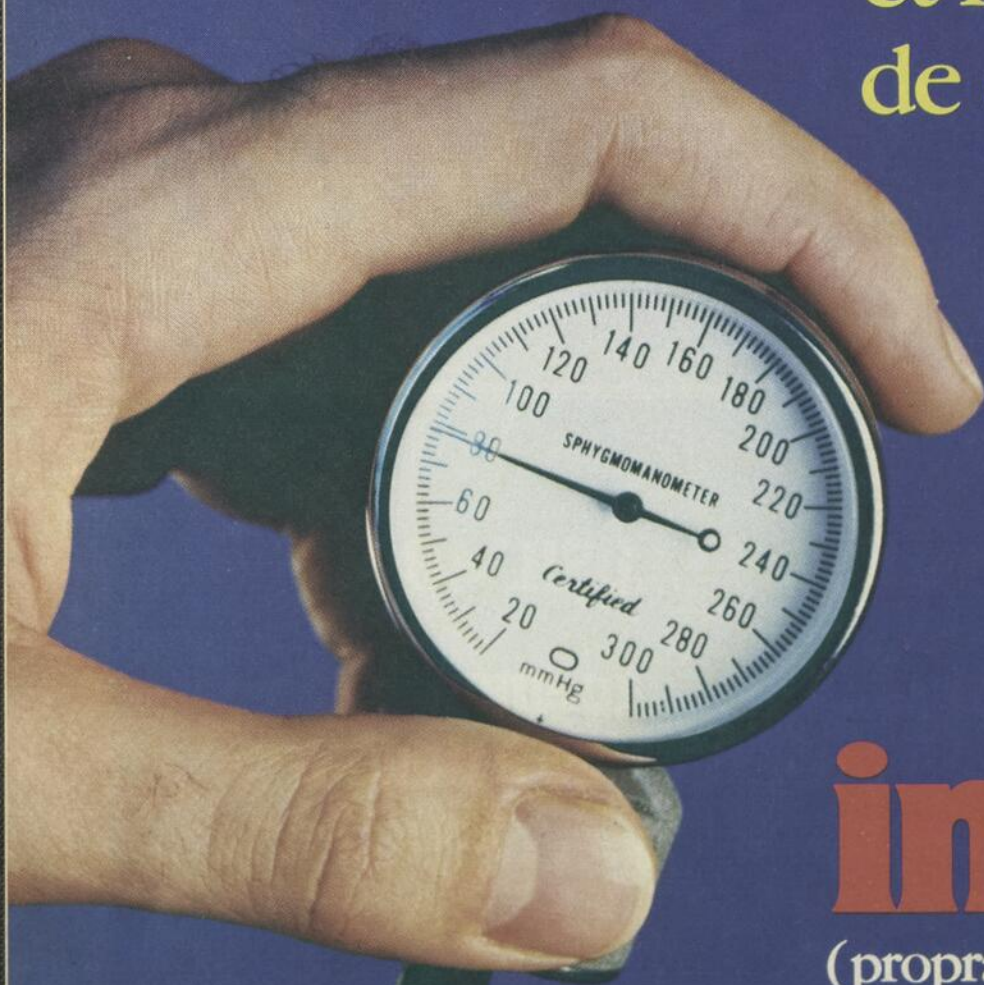
PARKE-DAVIS

Parke-Davis Canada Inc., Scarborough, Ontario



indéral

Le bêta-bloquant
le plus utilisé
et le plus digne
de confiance



indéral*

(propranolol)



120 mg

80 mg

40 mg

10 mg

CCPP
MEMBRE

ACIM

*marque déposée 2764

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Une monographie du produit est délivrée sur demande.

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

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

Fig. 4 —
la veine
Du côté
— L'a
l'obstru

d'œdème
des ma
inter
pince co
a démon
costo-cla
dans 96
naire.

ne un
membre
tude des
des ortie
au cours
serait d'i
tant apr
Cepend
phlébot
supérieur
venuse
probable
physiolog
grand pe
entraîne
l'origine
intermitt
dans tou
anormale
littérature
déjà été
Nade. L
hante de l
mograph
un bruit
pression,
bruits ar
menaire
venuse

Tome 111

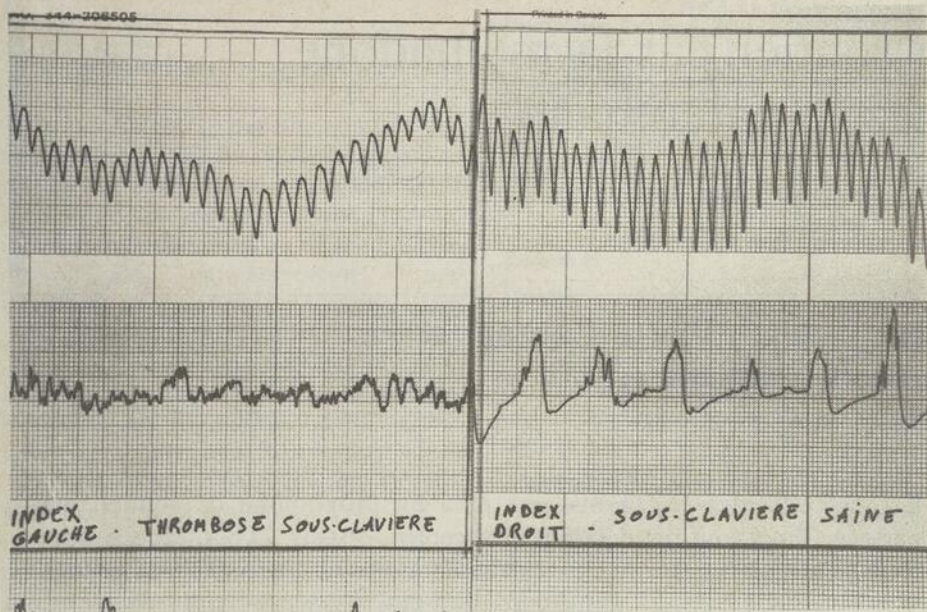


Fig. 4 — Présence d'un bruit continu céphalique deltopectoral causé par une thrombose complète de la veine sous-clavière gauche; tracé du bas irrégulier, non-modulé.

Du côté de la sous-clavière saine les variations respiratoires entraînent un tracé modulé régulier. — L'amplitude des variations pléthysmographiques digitales est diminuée de moitié par l'obstruction veineuse sous-clavière gauche.

Intérêt physiopathologique

Adams² a bien décrit le tableau d'oedème et d'acrocyanoose intermittents des mains provoqué par une sténose intermittente de la sous-clavière par la pince costo-claviculaire. Pisko-Dubienski³ a démontré par phlébographie un blocage costo-claviculaire en inspiration profonde dans 96.3% des cas d'une étude préliminaire.

L'hypertension veineuse entraîne un vasospasme distal au niveau des membres inférieurs et supérieurs. L'amplitude des variations pléthysmographiques des orteils diminue de façon significative au cours du Valsalva¹. Le phénomène serait d'origine sympathique et disparaîtrait après sympathectomie selon Barnes⁴. Cependant, on l'observe au cours des phlébites des membres inférieurs et supérieurs (figure 4). Une hypertension veineuse d'origine mécanique intervient probablement aussi. La compression physiologique de la veine axillaire par le grand pectoral et parfois le petit pectoral entraîne une hypertension transitoire à l'origine de l'oedème et l'acrocyanoose intermittents des doigts accompagnés, dans tous les cas étudiés, de sensibilité anormale au froid. Une revue de la littérature montre que cette hypothèse à déjà été proposée en 1946 par Meyer Naide⁵. L'observation d'une baisse importante de l'amplitude des variations pléthysmographiques digitales, coïncidant avec un bruit veineux radial de gradient de pression, avant toute modification des bruits artériels est un argument supplémentaire en faveur d'une contribution veineuse primaire au phénomène de

Raynaud. D'autres travaux sont nécessaires préciser l'importance des différentes variables du vasospasme distal.

Intérêt ergonomique

Le tableau clinique de fatigabilité anormale des membres supérieurs avec oedème et acrocyanoose intermittents et sensibilité au froid allant jusqu'au phénomène de Raynaud s'observe fréquemment chez les secrétaires, les opérateurs de scie mécanique, les tricoteuses. Les travaux qui réclament une adduction intermittente et/ou prolongée des bras entraînent donc une compression veineuse axillaire fréquente probablement à l'origine de ce tableau clinique. Un syndrome d'hyperadduction avec compression non seulement de la veine mais encore de l'artère axillaire par le grand pectoral a été décrit⁶. Ce dernier phénomène représente l'extrême, observée cependant dans 15% des cas vus pour une possibilité de syndrome du défilé thoracique. Le fait que la veine céphalique assure le gros du drainage veineux de retour explique la possibilité du déclenchement du vasospasme distal lorsqu'elle est comprimée par une bretelle trop serrée chez une secrétaire, par une caisse chez un livreur de caisse de bières ou une ceinture de sécurité chez le conducteur au volant. La sensibilité au froid a été améliorée par la correction posturale et l'abstention de bretelle serrée dans 90% des cas.

Conclusion:

La compression de la veine axillaire est physiologique au cours de l'adduction forcée du bras. Le retour veineux est alors assuré par la veine céphalique. Une compression de cette dernière au cours de cette position entraîne une hypertension veineuse probablement à l'origine du vasospasme distal. La présence d'oedème et de cyanose intermittents avant l'apparition de sensibilité au froid ou de phénomène de Raynaud est en faveur de cette hypothèse déjà émise par Meyer Naide en 1946. Ces considérations physiopathologiques et ergonomiques montrent la nécessité d'autres travaux pour préciser le rôle de différents éléments de ce tableau multifactoriel.

remerciements

Les auteurs remercient tous les médecins de la région qui leur ont adressé les malades.

summary

A continuous high pitch Doppler sound has been found on the cephalic vein in the deltopectoral dimple during arm hyperadduction. Such a sound means high speed of the collateral venous return in face of obstruction of the deep venous system. Phlebography has shown constantly a compression of the axillary vein by pectoralis major in this position. Control in 4 asymptomatic men proved that this compression is a physiologic one. The venous hypertension provoked by this position could induce a distal vasospasm, as first proposed by Meyer Naide in 1946. The abnormal fatigue of arms associated with intermittent edema and cyanosis can be initiated by the supplementary compression of the cephalic vein by the shoulder strap of a driving belt or by braces.

bibliographie

1. Ratte, Jean M.: Séméiologie ultrasonique dopplérienne des phlébites du membre inférieur. *Union Méd. Canada*, 109: 348 (mars) 1980.
2. ADAMS, James T., De Veese, James A., Mahoney, Earle B. et Rob, Charles G.: Intermittent subclavian vein obstruction without thrombosis. *Surgery*, 63: No 1, 147-165 (jan.) 1968.
3. Pisko-Dubienski, Z., Adam et Hollingsworth, John.: Clinical application of Doppler ultrasonography in the thoracic outlet syndrome. *Can. J. Surg.*, 21: No 2, 147.
4. Barnes, Robert W.: Theory of volume plethysmography; communication 10 sept. 1979. Symposium on non-Invasive diagnostic techniques in vascular disease. San Diego.
5. Meyer, Naide et Sayen, Ann.: Venospasm; it's part in producing the clinical picture of Raynauds disease. *Arch. Intern Med.*, 77: 16-26, 1946.
6. Ratte, Jean M. et Beauchesne, Pierre: Syndrome d'hyperadduction avec compression de l'artère axillaire. *Union Méd. Canada* 109: 1760 (dic) 1980.

Le traitement de soutien par la méthadone chez le narcomane

L'expérience du C.L.S.C. Centre-Sud

Diane Achim¹, Pierre Lauzon¹ et François Lehmann¹

Résumé

Le C.L.S.C. Centre-Sud a mis sur pied un programme de soutien par la méthadone. Vingt-huit patients furent acceptés. Il y eut 21% d'échecs, dont un décès. Par ailleurs, les succès sont satisfaisants et comparables à ceux d'autres auteurs. Les coûts sont abordables et il n'y a pas besoin de personnel spécialisé. Nous souhaitons que d'autres C.L.S.C. mettent sur pied des programmes semblables.

Le C.L.S.C. Centre-Sud se situe dans un quartier francophone et défavorisé de la ville de Montréal. Suite à la demande de plusieurs narcomanes et puisqu'il n'y avait pas d'autre ressource semblable au Québec, nous avons développé un programme de soutien par la méthadone.

En 1968, Dole et Nyswander et coll.¹ publièrent les résultats du traitement de 750 narcomanes avec la méthadone. Selon ces deux auteurs, la méthadone, un opiacé synthétique, empêche l'installation des symptômes de sevrage chez les narcomanes et diminue ou enlève le goût de prendre des opiacés. En dose suffisante, la méthadone permet d'éviter le "high" même si le narcomane prend de l'héroïne en plus de la méthadone. Ainsi, la méthadone devient un outil permettant à certains narcomanes de se réhabiliter, plus précisément de cesser l'abus de drogues, cesser les activités criminelles, créer des liens d'amitié satisfaisants et trouver du travail.

Berger et Smith² rapportent que 83% de leur patients n'abusaient plus des médicaments, 41% travaillaient et aucun ne fut arrêté pendant qu'ils participaient à leur programme. Paxton et coll.³ rapportent que 34% de leurs patients travaillaient. Par contre 85% continuèrent à prendre des opiacés pendant leur traitement.

Reynolds et coll.⁴ rapportent que 81% de leurs patients travaillaient et 34% eurent des problèmes avec la loi pendant leur traitement; alors que Perkins et coll.⁵ rapportent un taux d'emploi de 41% et un abus de drogues de 20% pendant le traitement.

Matériel et méthodes

Le choix des patients s'est fait de façon très simple: premier arrivé, premier accepté. Nous n'avons refusé qu'un seul patient, un alcoolique de 28 ans qui, selon nous, manquait de motivation. Nous n'avons fait aucune épreuve d'antagonistes aux opiacés pour objectiver la dépendance physique.

Nous avons accepté 28 patients, 19 hommes et 9 femmes de décembre 76 à mars 80. L'âge moyen était de 26.8 ans (16 à 36 ans). Le patient devait rencontrer un des trois auteurs et subir une entrevue et un examen physique. Il devait ensuite trouver une pharmacie qui acceptait de lui donner sa dose quotidienne de méthadone. Le patient devait se présenter tous les jours, sauf le dimanche, à la pharmacie. On lui préparait la méthadone dissoute dans 100cc de jus de fruit et le patient devait l'avaler devant le pharmacien. Le samedi on permettait au patient d'apporter la dose du dimanche chez lui, diluée dans 100cc de jus de fruit.

La dose était ajustée entre 40 et 80 mg au début, avec augmentation progressive jusqu'à ce que le patient ne sente plus de symptômes de sevrage.

Nous revoyions les patients et nous exigeons un spécimen d'urine en moyenne chaque 2 semaines. La journée pour l'obtention d'urine était choisie par le pharmacien, sans que le patient en soit avisé au préalable. Le spécimen était produit au C.L.S.C. même. Nous envoyions cette urine pour recherche d'opiacés au laboratoire de toxicologie de l'hôpital Notre-Dame.

Le coût du traitement du narcomane, incluant visites au médecin et analyses d'urine se situe aux alentours de \$1,000 par année. Le narcomane lui-même

1) Médecin de famille, C.L.S.C. Centre-Sud

Tirés à part:

François Lehmann, médecin, C.L.S.C. Centre-Sud, 1710, rue Amherst, Montréal (Québec), H2L 3L5.

doit déboursier environ \$1,500 pour sa méthadone.

Résultats

Sur les 28 patients admis, 6 ont abandonné ou ont été exclus du programme. De ces 6 personnes, une est décédée 8 mois après son exclusion d'une intoxication à la méthadone et au méthaqualone.

Des 22 patients restants, 4 furent transférés après quelques semaines dans un C.L.S.C. plus près de leur domicile.

Les tableaux suivants présenteront les résultats pour les 18 patients demeurés au programme. Les 18 personnes avaient au 1er mars 80 une moyenne de 34.8 semaines de participation au programme (15 à 84 semaines).

La courbe de distribution du dosage de la méthadone au début du programme de maintenance est biphasique. Elle permet de délimiter un groupe à forte tolérance (dosage de 100 à 139 mg) et un groupe à plus faible tolérance (de 40 à 89 mg). Jusqu'à maintenant, ceci ne nous a pas semblé avoir un effet pronostic dans un sens, ni dans l'autre.

Après avoir lu ces tableaux, la synthèse des résultats demeure difficile et faire un jugement de valeur sur leur importance également. Une autre façon de présenter nos résultats consiste à définir différents paliers de succès. Nous estimons qu'il y en a six.

1. Le narcomane ne prend plus d'opiacés.
2. Le narcomane ne prend plus d'opiacés et NE COMMET PLUS DE DÉLITS (vols, ventes de drogues, etc.) mais fréquente encore le même milieu et ne travaille pas.
3. Le narcomane ne prend plus d'opiacés, ne commet plus de délits et CHANGE DE MILIEU. IL SE FAIT DE NOUVEAUX AMIS, ou bien IL TRAVAILLE.
4. Le narcomane ne prend plus d'opiacés, ne commet plus de délits, change de groupe d'amis et TRAVAILLE.
5. Le narcomane ne prend plus d'opiacés, ne commet plus de délits, change de groupe d'amis, travaille et DÉVELOPPE DES RELATIONS INTIMES SATISFAISANTES.
6. Le narcomane ne prend plus d'opiacés, ne commet plus de délits, change de groupe d'amis, travaille, développe des relations intimes satisfaisantes et NE PREND PLUS DE MÉTHADONE.

Comme nous l'avons dit plus haut, 6 des 28 patients admis ont abandonné ou furent exclus du programme. Nous les considérons comme des échecs complets. Quatre des patients furent transférés et nous ne connaissons pas leur palier de succès.

Des dix-huit narcomanes qui demeurent dans notre programme, un fut un échec complet. Un patient a atteint le palier 2, quatre patients ont atteint le palier 3, six le palier 4, cinq le palier 5, et un

Tableau I

Occupation de nos patients à leur entrée au programme et au 1er mars 80

	a l'entrée au programme	au 1er mars 80
Emploi ou étude à temps plein	6 (33%)	11 (61%)
Emploi ou étude à temps partiel	7 (40%)	6 (33%)
Total	13 (72%)	17 (94%)

Tableau II

Démêlés avec la justice

Avant l'entrée au programme: 8 (44%)
Depuis l'entrée au programme: 3 (17%)

Tableau III

Abus d'alcool et de drogues (tranquillisants mineurs, barbituriques, amphétamines, hypnotiques)

Avant le programme: 6 (33%)
En mars 80: 3 (17%)

Tableau IV

Relation de couple stable

Avant le programme: 10 (55%)
En mars 80: 8 (44%)

Tableau V

Sevrage de la méthadone

1) Sevrage complété:	1 personne
2) Sevrage en cours au 1er mars 80:	4 personnes
3) La tentative de sevrage s'est soldée par un échec*:	6 personnes
4) Aucune tentative au 1er mars 80:	8 personnes

* Par échec, nous voulons dire un patient qui, en cours de sevrage, reprend des narcotiques et/ou s'absente souvent de son travail ou l'abandonne et/ou voit sa vie personnelle désorganisée. Dans ces cas, nous avons repris le traitement d'entretien.

seul le palier 6. C'est donc dire qu'il y eut amélioration pour tous nos patients sauf un. Même si le narcomane n'atteint que le palier 2, nous pensons que la société en bénéficie de façon significative à cause de la diminution des délits.

En résumé, sept échecs complets (dont 6 sont des abandons ou des exclusions) et 17 succès plus ou moins grands selon le cas. Ces résultats se comparent à ceux des autres auteurs.

Discussion

La philosophie de notre programme est la suivante: certains narcomanes ne répondent pas avec succès aux programmes de sevrage et de réhabilitation qui ne font pas appel aux opiacés (Portage, Alternative, Spera). La méthadone permet au narcomane de ne pas sentir de symptômes de sevrage et empêche l'effet euphorisant donné par l'héroïne. L'utilisation contrôlée de la méthadone permet au narcomane de se sentir bien et, s'il le veut, de changer ses habitudes de vie.

Nous n'insistons pas sur le sevrage et même nous le découragerons tant que le patient n'a pas travaillé plusieurs mois et n'a pas changé de milieu. Alors, s'il le veut, nous le sevrerons

tranquillement. Il se peut que plusieurs narcomanes demeurent sur le programme assez longtemps, au moins 5 ou 10 ans.

On estime qu'une analyse d'urine et une visite avec le médecin toutes les 2 semaines représentent un coût maximum d'environ \$1,000 par patient par année, soit l'occupation d'un lit d'hôpital pendant 4.34 jours sans traitement. Nous n'avons fait cette estimation que pour montrer que le coût n'est pas prohibitif (par rapport aux gains obtenus).

Le traitement des narcomanes ne fait pas l'objet d'un budget spécial à l'intérieur du C.L.S.C. pas plus que le traitement des diabétiques ou des hypertendus. Les entrevues avec les narcomanes se font pendant les périodes

normalement consacrées aux activités cliniques.

Nous estimons préférable que ce type de programme se situe dans un C.L.S.C. avec consultation générale: parce que les narcomanes sont intégrés à la clientèle autre, ils se rencontrent rarement. Ils ont un rendez-vous et attendent dans la salle d'attente avec les autres clients, hommes, femmes et enfants de tous âges. Puisque nous nous servons de plusieurs pharmacies commerciales pour la distribution, les narcomanes ont également peu de chances de s'y rencontrer. Ceci contraste avec certaines cliniques à Montréal qui regroupaient tous les narcomanes dans un même local à la même heure, et qui encourageaient ainsi la socialisation entre narcomanes et la présence de "pushers".

De plus, le médecin ne voit pas que des narcomanes. Chaque médecin suit 5 à 6 patients à raison d'un contact toutes les 2 semaines, le tout repartit sur différentes journées.

Avec un programme comme le nôtre, il n'y a pas besoin de personnel spécialisé. Il faut, par contre, que les médecins se sentent à l'aise avec les manipulateurs; il faut toujours entretenir

Feuille *volante*

dermato

Un coup du soleil ?

Michel Journet⁽¹⁾

Mme A.B., 38 ans, vous consulte pour des lésions cutanées prurigineuses apparues il y a 3 semaines. Elle n'a aucun antécédent dermatologique et il n'y a pas d'histoire d'atopie ou d'allergies. L'éruption débuta lors d'un voyage en Floride, 4 jours après son arrivée. Elle n'en était pas à son premier voyage au soleil, mais jamais elle n'avait présenté de problèmes similaires. Au questionnaire, on ne peut retracer de contact avec des substances allergisantes topiques.

Elle présente aussi des arthralgies aux mains et aux jambes depuis quelques années, soulagées par la prise d'acide acétylsalicylique. Une hypertension artérielle a été notée il y a 8 mois, traitée à l'hydrochlorothiazide. Elle est par ailleurs en bonne santé.

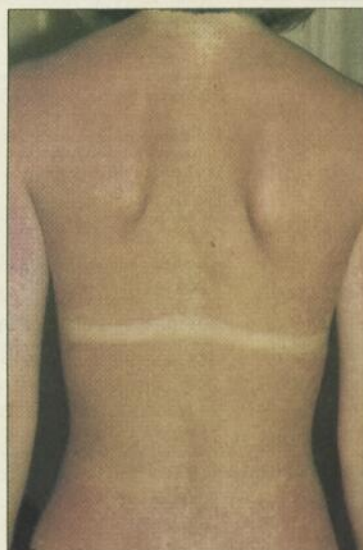
A l'examen (cf. photos), on remarque que les lésions sont distribuées aux régions exposées, soit le visage, le V du cou et les bras, épargnant la région sous-mentionnière. Il y a de l'érythème avec des papules et des vésicules ; au bras, il y a formation de croûtes avec des excoriations.

La biopsie cutanée démontre de la spongiose au niveau de l'épiderme, la formation de vésicules intra-épidermiques et un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire dans le derme.

La couche basale de l'épiderme est intacte et l'immunofluorescence directe est négative.

Votre diagnostic serait alors:

- 1) lupus érythémateux
- 2) phototoxicité
- 3) photo-allergie
- 4) urticaire au soleil
- 5) érythème polymorphe à la lumière.



Photographie de Dermatopathology Foundation © 1973.



Photographie de Dermatopathology Foundation © 1973.

1) M.D., F.R.C.P.(C), service de dermatologie Hôpital Saint-Luc, Montréal.

Feuille *volante*

dermato

Il s'agit en effet d'une réaction photo-allergique à l'hydrochlorothiazide. C'est en fait une dermatite allergique eczémateuse provoquée par la combinaison du soleil et du médicament. C'est ce qui explique la distribution des lésions. Il est à noter qu'on peut aussi avoir des réactions photo-allergiques avec un allergène externe.

Les réactions phototoxiques ne sont qu'un érythème solaire, mais exagéré (gros coup de soleil). On aura donc de l'érythème, de l'oedème et de la douleur. Ceci se rencontre avec certains médicaments comme la dimethylchlortétracycline. Contrairement aux réactions allergiques, les réactions phototoxiques se rencontrent chez la majorité des gens si la dose du produit et des ultra-violets est suffisante. Il n'y a pas d'allergie, donc pas de susceptibilité individuelle.

L'érythème polymorphe à la lumière est plus difficile à éliminer. Il s'agit en fait d'une allergie au soleil, sans allergènes exogènes. Il faudra absolument procéder à des photopatch-tests pour le différencier de la photo-allergie. L'histoire de lésions survenant à chaque printemps de façon chronique et qui parfois s'améliorent au cours de l'été, pourra aider.

L'urticaire au soleil ne donne évidemment pas de lésions vésiculaires excoriées et croûteuses, mais des orties. De plus, l'urticaire apparaît quelques minutes après l'exposition au soleil et dure rarement plus d'une heure. La photo-allergie peut nécessiter quelques jours d'exposition avant son déclenchement.

Le lupus érythémateux ne donne pas de lésions eczémateuses, mais de l'érythème, de l'oedème, des squames, pas de vésicules et peu de prurit. La couche basale de l'épiderme montre une dégénérescence liquéfiante et l'immunofluorescence est positive au niveau de la jonction dermo-épidermique.

Le traitement consistera évidemment à cesser l'hydrochlorothiazide. Les stéroïdes topiques ainsi que les compresses humides fraîches enrayeront la phase inflammatoire. Certains photo-allergènes de contact pourront continuer à donner une réaction eczémateuse, même après l'arrêt du produit ; c'est le cas des salicylanilides (savon), on parle alors de réacteur chronique à la lumière.

Liste des principaux agents photosensibilisants.

Systémiques

Tétracycline
Griséofulvine
Triméthopime sulfaméthoxazole
Acide nalidixique
Sulfamides
Thiazides
Furosémide
Chlortalidone
Anovulants
Imipramine
Amitryptiline
Phénothiozines
Chlordiazépoxide HCL
Halopéridol
Psoralens
Sulfanylurées

Topiques

Carbanilides
Salicylanilides
Goudrons
Paba
Bithionol
Hexachloropène
Diphényldramine
Huiles dans les cosmétiques,
(lime, lavande, cèdre, sandalwood, etc.)
Eosine
Acridine
Ragweed

Polychimiothérapie et radiothérapie du cancer bronchique à petites cellules

G. Arjane¹ et J.P. Guay²

Résumé

Dix-huit patients atteints de cancer bronchique à petites cellules furent traités par polychimiothérapie au CAV et par radiothérapie pulmonaire et du cerveau ont atteint un taux moyen de survie de 75 semaines. 28% ont achevé une rémission totale avec une survie moyenne de 134 semaines dont 2 survivant à 3.4 et 4 ans du diagnostic.

Le cancer bronchique à petites cellules représente 20-25% des cancers pulmonaires et il s'en distingue par son aspect histopathologique propre (fig. 1) (tableau I)¹ et son évolution agressive et rapidement fatale. En effet le temps nécessaire à cette tumeur pour doubler son volume est d'environ 30 jours² comparativement à 60-80 jours pour les autres néoplasies bronchiques bien différenciées tel l'épithélioma épidermoïde. La survie moyenne des malades non traités est de sept semaines³, ces patients succombent habituellement à un envahissement hémotogène précoce de tous les organes notamment, des ganglions régionaux (90% des cas)⁴, du foie, des surrénales et des

Tableau I

Carcinome bronchique anaplastique à petites cellules¹

1. Type à cellules fusiforme
2. Type à cellules polygonales
3. Type à cellules ressemblant aux lymphocytes ("oat-cell")
4. Autres

lymphatiques abdominaux (50-60% des cas), du squelette, du poumon controlatéral, du pancréas et du système nerveux central (30-45% des cas), de la thyroïde et de l'hypophyse dans 22-28% des cas. A cause de ce pronostic particulièrement sombre et de la relative sensibilité de ce

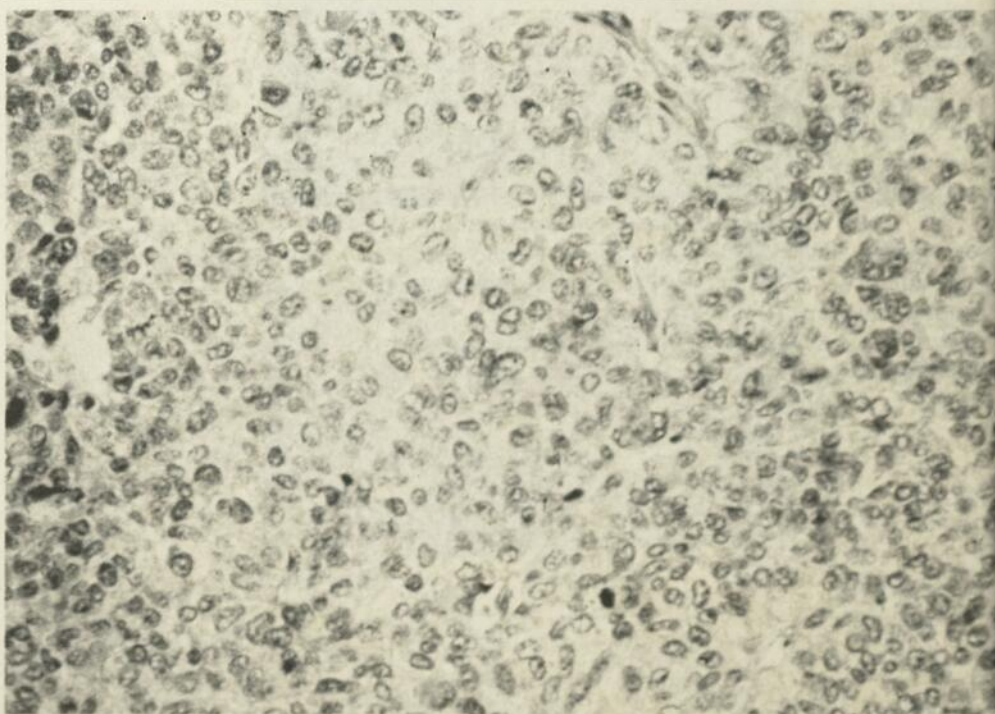


Fig. 1 — (grossissement X 400) Nap de petites cellules épithéliomateuses indifférenciées.

1) M.D., C.S.P.Q., FRCP(c) Chef du service d'hématologie clinique et responsable de la clinique d'oncologie, Centre hospitalier de Verdun.

2) M.D., C.S.P.Q., FRCP(c) Radiothérapeute consultant, Hôpital Notre-Dame.

Tirés à part:

G. Arjane m.d., 4000, Boulevard Lasalle, Verdun, Québec, H4G 2A3.

type de cancer à la radiothérapie ainsi qu'à plusieurs agents cytotoxiques, la tendance depuis quelques années est de vouloir associer ces deux modalités thérapeutiques dans le traitement de ces malades tout en délaissant quasi complètement l'approche chirurgicale.

Méthodologie

Pendant la période d'octobre 1976 à mai 1980, 18 patients dont 15 hommes et 3 femmes atteints de cancer bronchique à petites cellules furent traités conjointement au Centre hospitalier de Verdun par la chimiothérapie et à l'Hôpital Notre-Dame par la radiothérapie (tableau II). Le protocole de chimiothérapie combinait deux agents spécifiques d'une phase du cycle cellulaire, à savoir l'Adriamycine et la Vincristine et un agent spécifique de l'ensemble du cycle, la Cyclophosphamide, ces produits ayant sur le cancer bronchique à petites cellules un taux de réponse respectif⁵ de 31%, 42% et 28%. La radiothérapie était administrée concomitamment à la chimiothérapie et consistait à donner en doses fractionnées de 150 rads un total de 3000 rads sur le site pulmonaire primaire et 3000 rads sur le cerveau et ceci dans un but prophylactique. L'efficacité de la radiothérapie préventive du système nerveux central a été démontrée dans le traitement de la leucémie lymphocytaire aiguë de l'enfant.

Dix patients présentaient une maladie limitée (M.L., confinée à un hémithorax avec ou sans adénopathies médiastinales et sus-claviculaires ipsilatérales) et huit patients présentaient une maladie étendue (M.E.). L'âge moyen de l'ensemble des malades était de 55 ans (42-69), celui du groupe à M.L. était de 57 ans et celui à M.E. était de 56 ans. Le statut de performance de Karnofsky⁶ était respectivement pour les deux groupes de 85/100 et de 54/100. Un consentement oral informé fut obtenu dans chaque cas. Le diagnostic fut posé par biopsie endobronchique dans 10 cas, par médiastinoscopie dans 3 cas et sur le matériel cytologique dans 5 cas (aspiration à l'aiguille, brossage bronchique, expectoration).

Les malades ont subi, par ailleurs, à l'admission un examen physique et les épreuves suivantes: SMA₁₈, hémogramme, décompte plaquettaire, radiographie pulmonaire, scintigraphie osseuse et/ou scintigraphie ou échographie hépatique. Lorsque l'un de ces derniers 3 examens était anormal les 2 autres n'étaient pas nécessairement demandés. Une scintigraphie cérébrale était faite seulement en présence de symptômes reliés au système nerveux central. Les malades étaient évalués mensuellement à l'aide d'examen clinique, d'hémogramme et des décomptes plaquettaires. Des radiographies pulmonaires étaient faites périodiquement. Une rémission totale est ici définie par l'absence de données

Tableau II

Protocole de traitement (CAV)

• Adriamycine	I.V.	50 mg/m ²
• Procytox	I.V.	750 mg/m ²
• Oncovin	I.V.	2 mg 50 ans
		1.5 mg 50-65
		1 mg 65 ans
• q. 21 j.		

*Commencer radiothérapie concomitamment avec le 2e cycle

*Dose totale d'Adriamycine 400 mg/m²

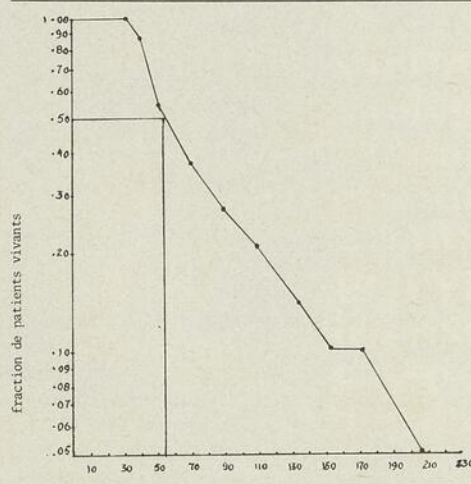


Fig. 2 — Semaines à partir du diagnostic.

pathologiques cliniques chez un patient asymptomatique, dont la radiographie pulmonaire est redevenue normale.

Toxicité

100% des malades ont développé de l'alopecie, 50% des nausées et des vomissements, 38% une légère leucopénie à 3340 G.B./mm³ (2600-3800) et on a rencontré un seul épisode de thrombocytopenie à 110.000/mm³. Les symptômes de toxicité neurologique reliés à la Vincristine tel l'engourdissement des doigts, la constipation et la perte des réflexes ostéotendineux étaient notés dans 50% des cas. Aucun malade n'a présenté des signes d'insuffisance cardiaque causée par l'Adriamycine. Il faudrait toutefois souligner que les doses totales moyennes effectivement données, par patient, de Cyclophosphamide, de Vincristine et d'Adriamycine étaient respectivement de 6138 mg, de 13 mg et de 398 mg. Cette dernière a donc été administrée à un taux nettement inférieur aux taux cardiotoxique > 500 mg/m².

Résultats

La survie moyenne de tous les malades calculée à partir du diagnostic est de 75 semaines, celle du groupe à M.E. est de 56 semaines et celle du groupe à M.L. est de 90.5 semaines dont cinq patients survivants à 30, 35, 43, 179 et 202 semaines du diagnostic. L'erreur sur la moyenne des deux groupes donne 90.5 ± 19.9 et 56 ± 12.3. La différence entre les survies n'est pas causée par une différence dans la disper-

sion des résultats puisque les variances des deux groupes sont considérées égales au point de vue statistique. Cinq patients ont achevé une rémission complète et leur survie moyenne est de 134 semaines; toutefois ceux qui n'ont pas atteint une rémission complète ont survécu 52 semaines et 50% de tous les malades étaient vivants à 54 semaines (fig. 2).

Discussion

Cette étude semble indiquer en dépit du petit nombre des patients que la survie moyenne des malades traités a été multipliée par un facteur de 10 par rapport à celle des patients non traités (75 vs 7 semaines). Ces résultats concordent bien avec certains déjà apparus dans la littérature^{7, 8} et semblent supérieurs à ceux⁹ combinant la radiothérapie avec d'autres agents cytotoxiques notamment le CCNU et l'hydroxyurée, et le CCNU, le Cytosan et le Méthotrexate. Ils sont par ailleurs supérieurs aux moyennes de survie par polychimiothérapie seule¹⁰ (30.7 semaines), par chirurgie¹¹ seule (28 semaines) et par radiothérapie seule (43 semaines). Deux malades seulement ont présenté cliniquement des métastases cérébrales. Il paraît exister une corrélation entre le statut de performance, l'étendue de la maladie et la survie; la maladie limitée correspondait généralement à un meilleur statut de performance et à une meilleure survie.

La survie éventuelle du groupe à M.L. sera probablement supérieure à 90.5 semaines, 3 de ces patients n'ayant pas encore terminé leur chimiothérapie. La survie de 134 semaines des malades ayant achevé une rémission complète et le fait que deux d'entre eux sont encore vivants à 3.4 et 4 ans du diagnostic laisse augurer pour cette variété de cancer bronchique un avenir moins désespéré voire une possibilité de guérison. Y aurait-il lieu, pour ce faire, d'ajouter une chimiothérapie de soutien chez les patients en rémission? Faudrait-il une chimiothérapie plus agressive afin d'atteindre un taux de rémission plus élevé au prix d'une toxicité plus grande et d'une qualité de vie moins acceptable?

summary

18 patients with small cell bronchogenic carcinoma have been treated with the CAV polychemotherapy regimen combined with radiation therapy of the primary tumour and prophylactic irradiation of the brain reaching a median survival of 75 weeks. 28% have achieved a complete remission with a median survival of 134 weeks. Two patients are still alive at 3.4 and 4 years from the diagnosis.

remerciements

Nous tenons à remercier les membres du Service de Pneumologie du Centre hospitalier de Verdun de nous avoir adressé les malades ainsi que les docteurs J.G. Laurin et M. Simard, hématologues, d'avoir contribué au traitement de ces patients, et le docteur Yves Deschamps pour les calculs statistiques. Nous sommes aussi reconnaissants envers Mlle Ginette Canuel, secrétaire de la clinique d'oncologie d'avoir dactylographié le manuscrit.

bibliographie

1. W.H.O. Histological typing of lung tumours: Internat. Histological Class. Tumour: 1, 19, 1967.
2. Seydel, H.G., Creech, R.H., Mietlowski, W. et coll.: Radiation therapy in small cell lung cancer. Seminars in Oncology, 288, 1978.
3. Green, R.A., Humphrey, E., Close, H. et coll.: Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. Amer. J. Med., 46: 576-525, 1969.
4. Watson, W., Berg, I.: Oat cell lung cancer. Cancer, 15: 759-768, 1962.
5. Broder, L.E., Cohen, M.H., Selawry, O.S.: Treatment of bronchogenic carcinoma: II, small cell. Cancer Treat Rev., 4: 219-260, 1977.
6. Dugan, W.M. Jr, Minnick, D.J., Wood, J.R. et coll.: Clinical oncology program: A community cancer control model. Ca-A Cancer J. Clinic., 29: 300-305.
7. Livingston, R.B., Moore, T.N., Heilbrun, L. et coll.: Small cell carcinoma of the lung: Combined chemotherapy and radiation. Ann. Intern. Med., 88: 194-199, 1978.
8. Kent, C.H., Brereton, H.D. et Johnson, R.E.: "Total" Therapy for oat cell carcinoma of the lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2: 427-432, 1977.
9. Livingston, R.B.: Treatment of Small Cell Carcinoma: Evolution au future direction. Seminars in Oncology 5: 299-308, 1980.

10. Bunn, P.A., Cohen, M.H., Ih, de D.C. et coll.: Advance in small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat. Rep., 333-342, 1977.
11. Fox, W., Scadding, T.G.: Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for primary treatment of small celled or oat-celled carcinoma of bronchies. Ten year follow-up. Lancet, 2: 63-65, 1973.

entrophén*

AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE ET ANALGÉSIQUE

Les comprimés ENTROPHEN* renferment de l'acide acétylsalicylique enrobé de POLYMÈRE 37*, un enrobage entéro-soluble de qualité supérieure. Le POLYMÈRE 37* 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* 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* est indiqué lorsque l'intolérance gastrique à l'acide acétylsalicylique est un problème. Étant donné leur enrobage au POLYMÈRE 37*, les comprimés ENTROPHEN* 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'échelonne 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* 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*-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* 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 probénéfide, de la sulfapyrazone 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* 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* renferment de l'acide acétylsalicylique, USP, enrobé de POLYMÈRE 37*. 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*-15 (975 mg) est ovale, de couleur jaune pâle. Flacons de 100.

No 470 — Le comprimé ENTROPHEN*-10 (650 mg) est ovale, de couleur orange. Flacons de 100, 500 et 1 000.

No 438 — Le comprimé ENTROPHEN*-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 4P1

**Marque déposée

ETPN-1-189

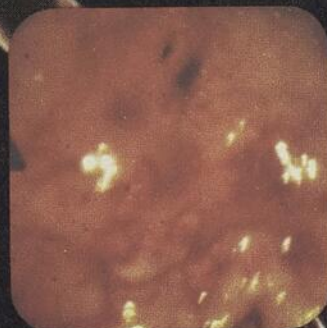
Traitez la douleur arthritique et l'inflammation tout en réduisant les risques d'irritation gastrique

entrophen*

(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.¹

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.¹

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

1. 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

D.C. et coll.,
comparative
therapy for
rheumatoid
arthritis. Ten year
study.
1973.

à telles qu'
soulignent d'hy
Krativ. Les sa
dans les tests de
atum que produ
de salicylate
chez des sujets
et de polyméris
nécessaire
de des le retrai

les gastro-intest
ingrédients pas
phibés, irritab
leucopéne,
rquies et der
prologue, prun
sophylane. Réas
sible, confusion

MANDE

del l'acide acé
37* ils porten
séro de code de

1875 mg) est
100

1850 mg) est
500 et 1 000

225 mg) est
100 et 1 000

Frosst
le FROSST et ses
FROSST-Canada
Canada, 1977-1980

PW-1-198

CANADA

Les calorifugeurs de la Province de Québec : causes de mortalité

Maurice Myre⁽¹⁾

Résumé

Nous décrivons les causes de décès de 40 calorifugeurs de la Province de Québec. Nous trouvons un excès de mortalité par cancer essentiellement des appareils pulmonaire et gastro-intestinal (45% des décès). Cinquante-cinq pourcent des décès sont possiblement ou probablement en relation avec le type de travail accompli. Un cas de mésothéliome est rapporté. Les travailleurs à risque élevé doivent être surveillés étroitement.

Dès 1949, Merewether¹ a établi l'excès de mortalité par néoplasie dans un groupe de travailleurs de l'amiante. Il a constaté que 13.2% des sujets atteints d'amiantose décédaient de cancer respiratoire tandis que ce pourcentage était de 1.3% chez les silicotiques.

L'industrie secondaire de l'amiante se définit par exclusion comme tout ce qui n'est pas mines et moulins; elle comprend donc la production, la manufacture, et l'utilisation de l'amiante, incluant la démolition de locaux isolés avec ce matériau il y a des nombreuses années. Les études de Selikoff², ont montré une augmentation de la mortalité chez les calorifugeurs, augmentation attribuée aux cancers des voies respiratoires ou du tractus gastro-intestinal.

Newhouse³ a rapporté la même expérience avec des travailleurs après 16 ans d'exposition à l'amiante et même après des périodes de temps plus courtes si la concentration était plus intense. Afin d'évaluer l'importance du type de fibre, elle effectua une étude sur 1348 travailleurs de l'amiante retraités. Ceux exposés au chrysotile, avaient un taux de cancer respiratoire de 2.4% contre 5.3% s'il y avait un mélange de chrysotile et de crocidolite.

Comme aucun rapport n'a encore été publié séparément au sujet des calorifugeurs de la Province de Québec, nous avons cherché à savoir si la situation dans notre Province était la même que celle décrite par Selikoff aux Etats-Unis et pour l'ensemble du Canada.

Environ 600 calorifugeurs sont enregistrés au Québec avec l'"Internatio-

nal Association of Heat and Cold Insulation and Asbestos workers", mais ce nombre varie selon les années.

Une étude rétrospective sur la mortalité n'est pas une tâche facile, parce que les certificats de décès ne contiennent pas de renseignements sur l'histoire occupationnelle des personnes décédées. Nous avons donc communiqué avec le local 58 de l'Union des calorifugeurs et il nous a été dit qu'aucun fichier n'était gardé au sujet de leurs membres décédés.

Cependant, ces travailleurs sont en contact étroit les uns avec les autres et plusieurs possèdent une assurance-vie avec l'Union, de sorte que le local 58 est la plupart du temps avisé du décès d'un des membres. A ce moment, un certificat de décès est obtenu et envoyé au Docteur Selikoff à New-York. Puis, celui-ci fait une demande auprès de la famille, du médecin traitant et de l'hôpital pour obtenir plus de renseignements. Si une biopsie ou une autopsie a été faite, il obtient les coupes histologiques afin de les faire interpréter par les pathologistes de son laboratoire avant de poser un diagnostic final.

Nous avons comparé le diagnostic du certificat de décès du Québec avec le diagnostic définitif du Docteur Selikoff et l'accord était complet dans 36 des 37 cas (le seul cas inexact était une insuffisance cardiaque alors que le rapport final était celui d'une insuffisance respiratoire secondaire à une amiantose). Le Docteur Selikoff m'ayant donné accès à ses fichiers, ceci constitue l'essence de ce rapport.

Finalement, nous avons découvert 4 autres calorifugeurs dans les fichiers de la Commission des Accidents du

1) M.D., pneumologue, professeur adjoint en clinique à l'Université de Montréal.

Tirés à part:

Maurice Myre, M.D., 5,400 boul. Gouin ouest, Montréal, H4J 1C5.

Mots-clés:

calorifugeurs - décès - Québec.

Travail de la Province de Québec et ceux-ci furent ajoutés aux 36 premiers.

Nous avons donc eu connaissance du décès de 40 calorifugeurs durant la période de 1967 à 1977 (tableau I). Les décès par cancer se chiffrent à 45% (18 sur 40). Les 9 cas de cancer du poumon représentent 22% des décès et 50% des décès par cancer. Il y a eu 4 cas de cancer du tractus gastro-intestinal (2 de l'estomac et 2 du côlon) pour un taux de 10%.

Nous notons 8 cas de décès secondaires à des maladies cardio-vasculaires, soit 20%.

Nous n'avons pas suffisamment de détails pour affirmer qu'il y ait une relation entre l'amiantose et l'insuffisance respiratoire dans le cas décrit comme étant décédé d'un cœur pulmonaire.

Un cas de mésothéliome a été confirmé par un groupe de trois pathologistes experts. (Nous avons aussi eu connaissance d'un second cas de mésothéliome qui est décédé durant l'élaboration de ce rapport).

Enfin, comme les deux cas de cancer généralisé n'ont pas eu d'autopsie, il nous est impossible de savoir si leur cancer pulmonaire est primitif ou secondaire.

Discussion

Nous reconnaissons qu'il n'est pas sans risque d'extraire des statistiques d'un aussi petit groupe. De plus, 10 ans constituent une courte période de temps. En outre, il s'agit d'un matériel choisi, puisque plusieurs de ces sujets ont eu une biopsie ou une autopsie.

Par ailleurs, comme la population des calorifugeurs est très migratrice et relativement peu stable, il nous a été malheureusement impossible d'obtenir le nombre total de calorifugeurs ayant travaillé durant ces 10 années, de sorte que nous devons exprimer nos résultats en pourcentage et que nous ne pouvons parler d'excès de mortalité par rapport à la population en général. De plus, et il s'agit d'une contrainte majeure, nous n'avons pu malgré nos démarches, obtenir ni l'âge au décès, ni la radiographie pulmonaire s'il y avait lieu, ni l'histoire occupationnelle de nos sujets (à savoir le nombre d'années travaillées et le nombre d'années exposées). Toutefois, comme nos résultats sont en concordance avec plusieurs rapport de la littérature, nous croyons justifié de faire cette revue.

a) Cancer du poumon

Dans la Province de Québec, les calorifugeurs travaillent surtout avec le chrysotile, quelquefois mélangé avec l'amosite et rarement avec la crocidolite. Ces deux dernières fibres ne sont pas extraites au Canada mais sont importées pour être ajoutées au chrysotile local afin de modifier les propriétés globales du produit final.

Tableau I

Cause de décès	
1) Par cancer:	
• Pulmonaire:	9
• Gastro-intestinal: estomac côlon	2 2
• Mésothéliome:	1
• Foie:	1
• Amygdales:	1
• Cancer généralisé:	2
	Total: 18
2) Par amiantose:	
	5
3) Par maladies cardio-vasculaires:	
	8
4) Autres	
• Accidents d'auto:	2
• Myocardite:	1
• Suicide:	1
• Fracture de la hanche:	1
• Pneumonie:	1
• Cardio-pulmonaire:	1
• Wegener:	1
• Cirrhose:	1
	Total: 9

L'on sait que le potentiel carcinogénique des ces trois fibres n'est pas identique⁴. La plus nocive étant le crocidolite suivi de l'amosite et ensuite du chrysotile. Enterline⁵ mentionne cependant que toutes ces fibres ont un potentiel carcinogène avec des risques relatifs de mortalité pulmonaire allant de 1.5 à 6.7.

Nous en sommes toujours au stade des théories pour tenter d'expliquer la carcinogénicité des fibres d'amiante. Ont été impliqués: les hydrocarbures polycycliques aromatiques associés avec les fibres, les additifs entrant dans leur transformation, ainsi que les métaux qui y sont fixés⁶. Les fibres d'amiante peuvent comprendre du manganèse, du chrome, du nickel, du fer, du cobalt, du vanadium, du zinc, du cuivre, du titane, du zirconium et du plomb.

Alors qu'en ce qui concerne les maladies pulmonaires⁷, l'on soupçonne l'arsenic, l'aluminium, l'argent, l'or, le cadmium, le cobalt, le fer, le plomb, le sélénium et le zinc; une relation a été établie entre la néoplasie pulmonaire et les trois métaux suivants: le béryllium, le chrome et le nickel.

Cralley⁶ émet l'hypothèse que la présence de traces de quelques-uns de ces métaux sur une fibre d'amiante peut provoquer un cancer. En effet, une injection intra-musculaire de ces métaux à des rats peut créer des néoplasies au site de l'injection.

Cette théorie a perdu beaucoup de sa vogue et dans son rapport au Directeur de l'I.R.A.C.⁸, le Comité consultatif au sujet des néoplasies reliées à l'amiante déclare que "l'expérimentation sur les animaux ne permet pas d'affirmer qu'il y a un lien entre les traces d'éléments sur les fibres d'amiante et le cancer".

Actuellement, les propriétés physiques des fibres sont évoquées comme facteurs carcinogènes. Le fait que les fibres

sont libres et souvent en concentration intense expliquerait le taux plus élevé de cancer dans l'industrie secondaire, par rapport à l'industrie primaire. Timbrell⁹ a démontré que les rats exposés à l'inhalation de fibres retenaient 6 fois plus les amphiboles que le chrysotile. La pénétration des fibres dans le tractus respiratoire est reliée au diamètre et non à la longueur de la fibre; ainsi, le chrysotile se dépose surtout dans les voies aériennes proximales, alors que les fines fibres de crocidolite pénètrent plus profondément, atteignant le niveau alvéolaire.

A cette intensité qui se modifie, s'ajoute la variation dans la durée de l'inhalation. Serait-il possible que cette variation importante (de très nombreuses fibres pendant quelques heures puis arrêt de contact et reprise quelques heures plus tard) soit à la base du cancer et explique l'incidence plus grande dans l'industrie secondaire que dans l'industrie primaire où l'intensité est plus faible mais plus constante? Il est bien évident aussi que la présence dans l'air ambiant de co-carcinogène ne peut être exclue.

Suite à des études cliniques, il y a une incidence 8 fois plus grande de cancer du poumon¹¹ chez le travailleur de l'amiante et ce facteur atteint 92 dans le cas d'un calorifugeur qui fume (synergie).

Il y a normalement une période de latence de 20 à 40 ans entre le début de l'exposition et la néoplasie du poumon. Cependant, une exposition très courte mais intense peut être très pathogène. Selikoff¹² a ainsi fait des études dans deux industries d'amosite et rapporte plusieurs cas de cancer du poumon après seulement trois mois d'exposition.

Elmes¹³ à Belfast, a suivi 171 calorifugeurs durant 26 ans et 98 de ces travailleurs sont décédés durant cette période alors qu'on en attendait seulement 37. Quarante-et-un de ces décès sont causés par un cancer provenant presque exclusivement de l'arbre respiratoire et du tractus gastro-intestinal. Nos résultats sont en accord avec ceux-ci.

Ghezzi⁴ en Italie, a publié un article sur 325 calorifugeurs décédés, lesquels étaient compensés pour amiantose. Cinquante-sept pourcent des décès étaient en relation directe avec l'amiantose: insuffisance cardio-pulmonaire, néoplasie du poumon, de la plèvre et tuberculose. En ce qui concerne cette dernière maladie, une relation a été établie entre elle et la silicose mais pas entre l'amiantose et la tuberculose.

Dans notre étude, si nous totalisons les 9 cancers du poumon, les 4 cancers gastro-intestinaux (ce qui est plus discutabile), le cas de mésothéliome, les 2 cancers généralisés, les 5 cas d'amiantose, et le cœur pulmonaire d'étiologie indéterminée, nous arrivons à un total de 22 personnes (55%) chez qui la cause de décès est possiblement ou probablement en relation directe avec le type de travail.

Peritrate* aide à diminuer le besoin d'oxygène du myocarde

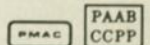


Peritrate
améliore
le rendement
myocardique
en diminuant
le besoin d'oxygène,
il aide ainsi à
diminuer ou à
prévenir les
crises d'angine

PARKE-DAVIS

Parke-Davis Canada Inc.
Scarborough, Ontario

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



Peritrate tétranitrate de pentaérythritol

Renseignements posologiques:

Indications: Pour le traitement prophylactique de l'angine de poitrine. Peritrate diminue la fréquence et la gravité des crises d'angine et augmente la tolérance à l'effort.

Contre-indications: Sensibilité au tétranitrate de pentaérythritol (PETN). Les préparations contenant du phénobarbital, la porphyrie et la sensibilité aux barbituriques constituent d'autres contre-indications.

Mise en garde: Administrer avec prudence dans les cas de glaucome. Le phénobarbital peut entraîner l'accoutumance. Les données corroborant l'emploi du PETN pendant les premiers jours de la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (période au cours de laquelle les observations cliniques et en laboratoire se révèlent instables) sont insuffisantes pour établir l'innocuité du médicament.

Effets secondaires: Eruption cutanée (discontinuer le traitement). Céphalées, troubles gastro-intestinaux. En outre, on a signalé, dans la documentation, les effets secondaires suivants aux nitrates tels que le PETN:

1. vasodilatation cutanée et bouffées vasomotrices. 2. épisodes transitoires

d'étourdissements et de faiblesse. 3. des réactions occasionnelles chez certains patients indiquent une sensibilité marquée aux effets hypotensifs des nitrates et des réactions graves peuvent survenir, même aux doses thérapeutiques habituelles. L'alcool peut accentuer cet effet.

Dosage: IL FAUT INDIVIDUALISER LA POSOLOGIE. 1 COMPRIMÉ DE PERITRATE FORTE 2 À 4 FOIS PAR JOUR. Comprimés de 20 mg de Peritrate ou de 20 mg de Peritrate avec phénobarbital: 1 comprimé quatre fois par jour; Comprimés de Peritrate SA, avec ou sans phénobarbital: 1 comprimé aux 12 heures. Des doses allant jusqu'à 400 mg par jour furent administrées en toute sécurité. Il faut administrer les comprimés au moins 30 minutes avant les repas. Le Peritrate doit être pris à jeun.

Présentation: Le Peritrate Forte (80 mg) est offert en flacons de 100 comprimés. Les comprimés de 10 mg, 20 mg, SA (80 mg), 10 et 20 mg avec 15 mg de phénobarbital, SA avec 45 mg de phénobarbital sont tous offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE COMPLETS FOURNIS SUR DEMANDE

Ceci est à rapprocher du rapport de McDonald¹⁵ qui rapportait un excès de 20% de la mortalité chez les travailleurs de l'industrie primaire, à haut indice d'exposition, en comparaison avec la population générale. Les 2/3 de l'excès de mortalité dans ce groupe étaient attribuables à une fibrose pulmonaire ou à une atteinte cardio-vasculaire, alors que le tiers restant était en relation avec un cancer, principalement du tractus respiratoire.

b) Mésothéliome

Quiconque veut étudier isolément le mésothéliome se heurte à deux obstacles majeurs:

1) Décrire les critères reliant l'amiantose avec le mésothéliome. Il faut prendre en considération les critères occupationnels et les critères d'environnement. Selon la précision de ces critères (ainsi, y a-t-il relation si le seul contact connu avec l'amiante consiste à avoir circulé dans des rues autour d'édifices où de l'amiante a été posée ou à avoir isolé sa propre demeure?) il y a une variation d'incidence de 10 à presque 100% dans la littérature.

Ruttner¹⁶ à Zurich, fait mention de 29 cas de mésothéliome et un seul avait été soumis à une exposition occupationnelle à l'amiante, tandis que Hain¹⁷ en Allemagne, rapporte 150 cas de mésothéliome dont 85 avaient subi une telle exposition.

McEwen¹⁸ en Ecosse, a trouvé 83 cas de mésothéliome durant la période de 1950 à 1967 et 95% avaient subi une exposition probable ou possible à l'amiante alors que ce contact était présent chez 35% des sujets témoins décédés de maladies cardio-vasculaires et chez 65% des témoins décédés de cancer pulmonaire.

2) La seconde difficulté demeure dans la peine du diagnostic lui-même. Par exemple, il n'est pas toujours facile de faire le diagnostic différentiel entre un mésothéliome et une métastase pleurale d'une néoplasie à distance. Bohlig¹⁹ de Hambourg, a étudié 119 cas de mésothéliome pleural mais 75 de ceux-ci n'avaient pas eu d'autopsie.

Ce diagnostic est tellement difficile à poser que de plus en plus, il faut faire appel à un groupe de pathologistes surspécialisés pour certifier ce diagnostic et ce, à l'aide d'une autopsie complète avec microscopie électronique²⁰.

Suite aux études de McDonald²¹ au Canada, 165 cas de mésothéliome ont été décelés entre 1960 et 1968 pour une incidence globale d'un cas sur un million de personnes par année. Si on observe seulement les hommes, il y a une exposition occupationnelle à l'amiante probable ou certaine dans 40% des cas. Un groupe de trois pathologistes a étudié tous les dossiers. Il a confirmé le diagnostic dans 54% des cas, a rejeté 36% des cas et 10% sont demeurés incertains. De plus, nous notons dans cette étude que lorsque

ce mésothéliome sont classifiés quant à leur type histologique, 10% des types épithéliaux et mésenchymateux sont associés à une exposition à l'amiante alors que près de la moitié des types mixtes ou biphasiques ont un tel contact. La pathogénie du mésothéliome et encore très discutée et plusieurs mécanismes sont évoqués:

1° Une irritation mécanique de la plèvre provenant de fibres qui sont arrêtées à la périphérie des poumons.

2° La fibre rejoindrait la plèvre, via le système lymphatique.

3° Une effusion pleurale: Gaensler²³ mentionne qu'une effusion peut précéder de 10 à 30 ans l'apparition d'un mésothéliome.

4° Les plaques pleurales: Fletcher²⁴ rapporte une augmentation de l'incidence de néoplasie des poumons et du mésothéliome chez les travailleurs porteurs de plaques pleurales.

5° Les propriétés physiques des fibres: Wagner²⁵ a prouvé que les fibres de moins de 0.5 microns de diamètre et d'une longueur de 5 à 10 microns, étaient responsables des mésothéliomes.

De fait, les fibres d'amiante ne sont pas les seules à être carcinogènes. Santon²⁶ a bien démontré que lorsque l'on plante différentes fibres de verre dans la plèvre d'un rat, l'on parvient à induire des néoplasies malignes, renforçant ainsi l'idée que la carcinogénicité des fibres dépend de leur dimension et de leur durabilité plutôt que de leur propriété physico-chimique.

6° Un co-carcinogène qui serait présente dans le milieu du calorifugeur.

Comme le mésothéliome est une maladie extrêmement rare, le fait que nous ayons trouvé un cas (et que nous ayons connaissance d'un second cas prouvé par microscopie électronique), va dans le sens de la relation décrite dans plusieurs rapports depuis la description initiale des 33 cas de Wagner²⁷ en Afrique du Sud en 1960.

c) La néoplasie du système digestif

Selikoff²⁸ et Newhouse²⁹ ont montré chez les travailleurs de l'amiante, un nombre plus grand que prévu de décès dus à des cancers de l'estomac et du côlon. Ce ne sont que des études épidémiologiques et l'on ne peut expliquer comment la fibre peut s'arrêter dans le tractus gastro-intestinal, pénétrer la paroi et provoquer l'apparition d'un cancer.

Notre étude limitée va dans le même sens puisque 10% de notre population est décédée à cause de ce type de cancer.

d) Maladies cardio-vasculaires

Becklake³⁰, dans son étude sur l'industrie primaire de l'amiante, a trouvé que 50% des décès étaient causés par des

maladies cardio-vasculaires. Ce pourcentage tombe ici à 20% probablement à cause de l'excès de décès par cancer chez les calorifugeurs.

Etudes prospectives

Face à ces nombreuses mortalités par cancer, quelques études prospectives existent dans la littérature concernant ces travailleurs.

1) Selikoff³¹ a suivi 1249 calorifugeurs à haut risque, durant la période 1963-1974. Les hommes exposés pendant plus de 20 ans, subissaient un examen médical et une radiographie pulmonaire tous les six mois. Si l'exposition de ces hommes était de 15 à 19 ans, leurs examens étaient pratiqués chaque année alors que ceux exposés moins de 15 ans, avaient un examen tous les ans ou tous les deux ans.

En dépit de cette surveillance, 59 cancers pulmonaires furent découverts et 57 sur 59 en sont décédés.

Nous savons maintenant grâce aux travaux du groupe de Philadelphie³² et plus récemment de la clinique Mayo²³ que l'examen à date le plus sensible est la cytologie des expectorations.

2) Alors, Greenberg³⁴ a commencé une étude systématique de 890 travailleurs retraités d'une industrie d'amosite. Chaque travailleur devait avoir un questionnaire, un examen physique, une radiographie pulmonaire et des cytologies d'expectorations.

Ce travail a permis de découvrir un cas de cancer pulmonaire et 13 cas d'atypies épithéliales sévères; ces derniers sujets ont dès lors été placés sous surveillance médicale étroite.

Conclusion

Nous faisons nôtre l'affirmation de Parkes³⁵ dans son volume sur les maladies pulmonaires industrielles: "le domaine de la construction et de l'isolation doit être notre préoccupation principale. C'est un domaine où le contrôle des poussières et l'éducation des travailleurs et de l'employeur ont été les moins aisés à atteindre".

En effet, alors qu'il y a des lois et des règlements sévères dans l'industrie de l'amiante, pour diverses raisons, l'industrie secondaire fait office de parent pauvre. Ce rapport et plusieurs autres précédents tendent à prouver que le risque de développer un cancer chez les calorifugeurs est sûrement plus élevé que dans l'industrie primaire de l'amiante.

Nous espérons qu'une surveillance prospective étroite sera entreprise au plus tôt au Québec pour ces travailleurs à haut risque.

Naprosyn®

un traitement d'attaque
que la plupart des patients
arthritiques peuvent continuer

Classification thérapeutique

Agent anti-inflammatoire oral, à propriétés analgésiques et antipyrétiques.

Indications

Ostéoartrite, polyarthrite rhumatoïde, spondylite ankylosante.

Contre-indications

Ulcère peptique en évolution, inflammation du tube digestif. Hypersensibilité au médicament. Personnes chez qui l'aspirine ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens provoquent l'asthme, la rhinite ou l'urticaire.

Mise en garde

L'innocuité de Naprosyn n'a pas été établie chez les femmes enceintes, les nourrices et les enfants. Par conséquent, on recommande de ne pas l'administrer à ces patients.

Précautions

Administrer Naprosyn sous surveillance étroite aux patients qui sont sujets aux irritations du tube digestif, à ceux qui présentent une diverticulose et à ceux qui ont un antécédent d'ulcère peptique. Naprosyn peut déplacer de leurs sites de liaison d'autres médicaments liés à l'albumine et causer ainsi des interactions médicamenteuses. Par exemple, les personnes qui prennent de la bishydroxycoumarine, de la warfarine, de l'hydantoïne, des sulfamides ou des sulfonamides doivent être surveillés de très près pour déceler tout signe de surdosage ou de toxicité, si l'on ajoute Naprosyn à leur régime thérapeutique.

Chez quelques patients, on a constaté un œdème périphérique bénin. Par conséquent, les patients dont la fonction cardiaque est diminuée devraient être gardés en observation s'ils prennent Naprosyn. Le médecin doit se rappeler que les effets anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques de Naprosyn peuvent masquer les signes ordinaires d'une infection. Naprosyn est excrété dans l'urine surtout et devrait être administré avec prudence aux insuffisants rénaux. Naprosyn peut augmenter les taux urinaires des stéroïdes 17-cétogènes à cause de l'interaction entre le naproxène ou ses métabolites et le m-dinitrobenzène utilisé dans ce dosage. On conseille donc de suspendre le traitement au Naprosyn 48 heures avant de pratiquer des tests de la fonction rénale.

Reactions adverses

Tube digestif: saignements gastro-intestinaux peu fréquents, avec ou sans ulcération. Dans certains cas, il a été difficile d'établir leur rapport avec Naprosyn. Autres réactions adverses, par ordre décroissant de fréquence: pyrosis, constipation, douleur abdominale, nausée, diarrhée, dyspepsie, diverticulite. Seules quelques-unes ont été assez graves pour interrompre le traitement.

Peau: les éruptions ont été relativement rares et en général elles ont disparu à l'arrêt du traitement. Autres réactions par ordre décroissant de fréquence: prurit, sudation, purpura. L'œdème angioneurotique a été observé rarement.

Système nerveux central: céphalée, étourdissements, somnolence, dépression et fatigue occasionnels. Chez quelques patients seulement, ces effets (céphalée, étourdissements) ont été assez graves pour interrompre le traitement.

Sang: bien qu'aucun rapport causal n'ait été établi, on a signalé de rares cas de thrombocytopénie ou de leucopénie.

Système cardio-vasculaire: dyspnée, œdème périphérique bénin, ecchymoses et palpitations ont été signalés rarement.

Système hépatique: on a rapporté un cas de jaunisse avec Naprosyn qui est réapparu à la suite d'une administration ultérieure; cependant aucun lien causal avec ce médicament n'a pu être établi avec certitude.

Vue et audition: on a signalé quelques anomalies oculaires comprenant des altérations de la cornée, des opacités du cristallin, la dégénérescence maculaire et une vision trouble mais leur rapport avec Naprosyn n'a pas été établi. On a signalé quelques cas de tinnitus bénins ou modérément graves.

Bouche et gorge: quelques maux de gorge graves ont été observés mais leur rapport avec Naprosyn n'a pas été établi.

Epreuves de laboratoire: dans l'étude du temps de saignement, il faut se rappeler que Naprosyn diminue l'agrégation plaquettaire et prolonge le temps de saignement. On a relevé des anomalies isolées dans d'autres épreuves de laboratoire pendant un traitement au Naprosyn, mais aucune tendance claire n'a été notée qui permette de conclure à une toxicité possible.

Posologie et administration

Dans l'ostéoartrite, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylite ankylosante, la dose quotidienne ordinaire est de 500 mg par jour. Cette dose quotidienne peut être augmentée à 1 000 mg ou diminuée, selon la réaction du malade. Ce n'est pas nécessaire d'administrer Naprosyn plus de deux fois par jour.

Présentation

Comprimés ovales, biconvexes, gravés d'un N sur une face et de SYNTEX sur l'autre. Chaque comprimé vert pâle contient 125 mg de naproxène. Flacons de 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé jaune contient 250 mg de naproxène. Flacons de 50 et 250 comprimés. Une monographie est disponible sur demande.

Références

1. Diamond H, Alexander S, Kuzell W, Lussier A, Odone D, Tompkins R. Naproxen and Aspirin in Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Double-Blind Crossover Comparison Study. *J Clin Pharmacol* 1975; 15: 335-9.
2. Bowers DE, Dyer, HR, Fosdick WM, Keller KE, Rosenberg AL, Sussman P et al. Naproxen in Rheumatoid Arthritis: A Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1975; 83 (4): 470-5.
3. Meitron JW, Lussier A, Ward JR, Neustadt D, Miltz C. Naproxen vs Aspirin in Osteoarthritis of the Hip and Knee. *J Rheumatol* 1978; 5 (3): 338-46.
4. Luftschtein S, Bienenstock H, Varady JC, Stiff FW. Increasing Dose of Naproxen in Rheumatoid Arthritis. Use with and without Corticosteroids. *J Rheumatol* 1979; 6 (4): 397-404.
5. Hazieman BL, Mowat AG, Sturge RA, Hall M, Seifert MH, Livanage SP, Mathews JA, Jenner JR, Engler C. A Long Term Trial of a Higher Dose of Naproxen in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Osteoarthritis. *Europ J Rheumatol* 1979; 2: 56-64.
6. Mowat AG, Ansell BM, Gumpel JM, Hill HFH, Hill AGS, Stoppard M. Naproxen in Rheumatoid Arthritis Extended Trial: Further Report. *Europ J Rheumatol* 1979; 2(1): 19-24.
7. Segre E. Long-Term Experience with Naproxen: Open-Label Cohort Survey of Nearly 900 Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Patients. *Curr Ther Res* 1980; 28(1): 47-60.
8. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Naproxen: A Review. *Drugs* 1979; 18: 241-77.

summary

We describe the causes of death of forty insulation workers of the Province of Quebec.

We find an excess of mortality by cancer, mostly in the pulmonary and gastrointestinal apparatus (45% of the deaths). 55% of the lethalties have a possible or probable relation with the kind of work done. A case of mesothelioma is reported. Because of this high rate of cancer, only 20% of these workmen die of cardiovascular diseases, in opposition to the primary industry of asbestos (more than 50%).

There is an urgent need of close observation of these high risk workers.

bibliographie

1. Merewether, E.R.A.:

Asbestosis and carcinoma of the lung, in Annual report of the chief inspector of factories for the year 1947, London, H.M. Stationery Office, 1949.

2. Selikoff, I.J.:

Epidemiologic investigations of asbestos exposed workers in the United States. Asbest und Asbestose, Colloquium Berlin, 1975.

3. Newhouse, M.L.:

A study of the mortality of workers in an asbestos factory. *Brit. J. Ind. Med.*, 26: 294, 1969.

4. Ostiguy, G.:

Health hazards of asbestos exposure. Preliminary report, 1976.

5. Enterline, P.:

Estimating health risk in studies of the health effects of asbestos. *Amer. Rev. Respir. Dis.*, 113: 175, 1976.

6. Cralley, L.J., Lainhart, W.S.:

Are trace metals associated with asbestos fibers responsible for the biologic effects attributed to asbestos. *J. Occup. Med.*, 15: 262, 1973.

7. Roy Chowdhury, A., Mooney, T.F., Reeves, A.L.:

Trace metals in asbestos carcinogenesis. *Arch. Environ. Health*, 26: 253, 1973.

8. Report of the advisory committee

on asbestos cancers to the Director of the International Agency for research on cancer. *Ann. Occup. Hyg.*, 16: 9, 1973.

9. Timbrell, V., Pooley, F., Wagner, J.C.:

Characteristics of respirable asbestos fibers, in proceeding International conference on Pneumoconiosis. Johannesburg, London, Oxford University Press, 120, 1970.

10. Timbrell, V.:

The inhalation of fiberts, in proceedings International Conference on Pneumoconiosis. Johannesburg, 1969, London, Oxford University Press, 3, 1970.

11. Selikoff, I.J.:

Disease prevention in asbestos insulation work. Symposium of Helsinki, 13, 1971.

12. Selikoff, I.J., Hammond, E.C.:

Multiple factors in environmental cancer, Proceedings of Conference: an approach to cancer etiology and control. Key Biscayne, 1974.

13. Elmes, P.C., Simpsons, J.C.:

Insulation workers in Belfast. Mortality 1940 - 66. *Brit. J. Industr. Med.*, 28: 226, 1971.

14. Ghezzi, I., Maranzana, P., Zannini, D.:

Consideration on asbestosis in Piedmont, Liguria and Lombardy. *La medecinal del Lavoro*, 62: 11, 1971.

15. McDonald, J.C., McDonald, A.D., Gills, G.W.:

Siemiotycki, J., Rossiter, C.E., Mortality in the chrysotile asbestos mines and mills of Quebec. *Arch. Env. Health*, 677, 1971.

16. Ruttmer, J.R., Eidenhevez, H., Wust, W.:

Pleural mesothelioma in Zurich. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 104: 340, 1974.

17. Hain, E., Dalquen, P., Bohlig, H., Dabbert, A., Hinz, I.:

Retrospective study of 150 cases of mesothelioma in Hamburg area. *Internationales Archives fur Arbeitsmedizin*, 33: 15, 1974.

18. McEwan, J., Finlayson, A., Mair, A., Gibson, A.A.M.:

Mesothelioma in Scotland. *Brit. Med. J.*, IV: 575, 1970.

19. Bohlig, H., Dabbert, A.F., Dalquen, P., Hain, E., Hinz, I.:

Epidemiology of malignant mesothelioma in Hamburg. *Env. Res.*, 3: 365, 1970.

20. Wang, V.S.:

Electronmicroscopy in the diagnosis of pleural mesotheliomas. *Cancer*, 31: 1046, 1973.

21. Mc Donald, A.D., Mc Donald, J.C.:

Epidemiologic surveillance of mesothelioma in Canada. *CMA J.*, 109: 359, 1973.

22. Mc Donald, A.D., Magne, D., Eysen, G.:

Primary malignant mesothelial tumors in Canada, 1960, 1968. *Cancer*, 31: 869, 1973.

23. Gaensler, E.A., Kaplan, A.I.:

Asbestos pleural effusion. *An. Rev. Respir. Dis.*, 103: 872, 1971.

SYNTEX

Syntex Inc., Montréal, Québec

366

MEMBRE
ACIM

MEMBRE
**CCPP
PAAB**

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

Emploi durant la grossesse: L'innocuité du Halcion n'a pas été établie chez la femme enceinte. Ce composé n'est donc pas recommandé au cours de la grossesse ni durant la période de lactation. Des études ont révélé que l'emploi de benzodiazépines (chlordiazépoxide et diazépam) et de méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse, risque de causer des malformations congénitales. Le triazolam étant un dérivé de la 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 cardio-pulmonaire 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 URJOHN DU CANADA
865 YORK MILLS ROAD
DON MILLS, ONTARIO

PAAB
CCPP

NE PAS
ACIM

24. Fletcher, D.E., Edge, J.R.:

The early radiological changes in pulmonary and pleural asbestosis. Clin. Radiol., 21: 355-365, 1970.

25. Wagner, J.C., Berry, G., Timbrell, V.:

Mesotheliomata in rats after inoculations with asbestos and other materials. Brit. J. Cancer, 28: 173, 1973.

26. Stanton, M.F., Layard, M., Tegeris, A., Miller, E., May, M., Kent, E.:

Carcinogenicity of fibrous glass: pleural response in the rat in relation to fiber dimension. J. Nat. Canc. Inst., 58, 1977.

27. Wagner, J.C., Sleggs, C.A., Marchand, P.:

Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North-West Cape Province. Brit. J. Ind. Med., 17: 260, 1960.

28. Selikoff, I.J., Hammond, E.C., Churg, J.:

Mortality experiences of asbestos insulation workers, in Proceedings International Conference on Pneumoconiosis, Johannesburg, 1969, London, Oxford University Press, 180, 1970.

29. Newhouse, M.L., Berry, G., Wagner, J.C., Turok, M.E.:

A study of the mortality of female asbestos workers. Brit. J. Ind. Med., 29: 134, 1972.

30. Becklake, M.R.:

Epidemiologic studies on asbestos related disease in Quebec chrysotile asbestos mines and mills. Canada disease weekly report. Health and Welfare, Canada, oct., 4, 1975.

31. Selikoff, I.J.:

Lung cancer and mesothelioma during prospective surveillance of 1249 asbestos insulation workers, 1963, 1974. Ann. New York Acad. Sci., 271: 448, 1976.

32. Weiss, W., Seidman, H., Boucot, K.R., TL.:

Philadelphia pulmonary neoplasm research project. Amer. Rev. Respir. Dis., 11: 289, 1975.

33. Fontana, R.S., Sanderson, D.R., Woolner, L.B., Miller, W.E., Bernatz, P.E., Payne, W.S., Taylor, W.F.:

The Mayo lung project for early detection and localization of bronchogenic carcinoma: a status report. Chest, 67: 511, 1975.

34. Greenberg, S.V., Hurst, G.A., Matlage, W.T., Miller, J.M., Hurst, L.J., Mabry, I.C.:

Tyler asbestos workers program. Ann. New York Acad. Sci., 271: 353, 1976.

35. Parkes, W. Raymond:

Occupational Lung Disorders. Butterworths, 1974.

Rx

VOUS
QUI VOYEZ
A LEUR
CONFORT...



Les orthésistes du pied vous offrent LEURS SUPPORTS

Quand un patient vous parle de malaises causés par la douleur aux pieds, les orthésistes du pied vous offrent leurs supports. Appuyés de techniques de pointe, leurs laboratoires sont en mesure d'exécuter les orthèses que vous prescrivez afin de soulager efficacement votre patient des points de pression douloureux et de rétablir l'équilibre souhaité, tout en conservant celui de son budget.

Seuls les détenteurs d'un « permis de laboratoire d'orthèses » émis par le ministère des Affaires sociales peuvent concevoir et fabriquer les orthèses prescrites.

Pour plus d'information, communiquez avec le laboratoire de votre région.

LES ÉQUIPEMENTS MÉDICUS
5044, boul. St-Laurent
Montréal
276-3691

STUDIO LANOUE LTÉE
35, Henri Bourassa ouest
Montréal
337-2244

CHAUSSURES
PIERRE MARCHILDON INC.
1269, Bernard
Outremont
274-1355

Centre de la chaussure
LANGELIER Inc.
1057, St-Joseph
Beaconsfield
467-0762

CHAUSSURES
SOREL-TRACY
45, St-Georges
Sorel
742-1722

LES CHAUSSURES DURAND INC.
436, boul. Manseau
Joliette
753-5907

LABORATOIRE POULIOT
315, 15^{ème} rue
Québec
529-7148

Centre d'ajustement de
la chaussure C. GAGNON
185, St-Pierre
Mastane
562-5788

J.R. SICOTTE ET FILS INC.
Rouyn-Noranda
762-1305



ASSOCIATION QUÉBÉCOISE DES ORTHÉSISTES DU PIED

La profession médicale à la croisée des chemins*

Jacques Genest⁽¹⁾

Je voudrais insister ici sur le rôle crucial que l'Association des Conseils de Médecins et Dentistes du Québec (ACMDQ) peut et doit jouer quant à l'orientation de la profession médicale et quant à l'organisation, la planification et la distribution des soins médicaux dans les hôpitaux du Québec.

Il y a un aspect des soins médicaux que je voudrais dissocier dès maintenant. D'abord le paiement des honoraires médicaux à l'acte tel que défini dans les ententes entre les Fédérations des Omnipraticiens et des Spécialistes d'une part, et le ministère des Affaires sociales d'autre part. Sur cet aspect, il n'y a dans l'ensemble que des compliments à apporter et je crois qu'il faut féliciter M. Robert Després, le premier Président de l'Assurance-Maladie et son successeur et notre confrère, le Dr Martin Laberge, pour leur extraordinaire compétence administrative. Ils sont responsables du fait que cet aspect de l'assurance-santé au Québec soit cité comme modèle d'efficacité administrative dans le monde.

S'il apparaît clairement que les malades sont, d'une façon générale, satisfaits des soins médicaux obtenus actuellement dans les hôpitaux du Québec, on le doit tout d'abord à la collaboration active, à la compréhension et au dévouement de la profession médicale et des professions para-médicales et, aussi à l'efficacité administrative de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec. Cependant, par suite du rejet systématique des représentants et experts de la profession médicale et des professions associées dans les comités et postes décisionnels de l'Assurance-Santé, on observe de graves lacunes administratives qui se reflètent particulièrement au niveau des départements d'urgence des hôpitaux, du nombre disproportionné de malades chroniques et séniles dans les hôpitaux universitaires, de la mauvaise distribution de la haute technologie médicale, de l'absence fréquente de collaboration harmonieuse entre administrateurs et bureaucrates d'une part et la profession médicale d'autre part.

Je doute fort de la sagesse de transformer les hôpitaux universitaires en "hôpitaux-hospices", qui deviennent hos-

pices à un taux de 30-45% durant la période des vacances d'été. Cette décision nuit gravement à l'enseignement universitaire aux externes, internes et résidents à cause du nombre trop restreint de patients aigus. De plus, cette décision représente un abus des facilités et du temps du personnel spécialisé d'un centre hospitalier universitaire.

Rôle de l'ACMDQ

De toutes les professions à travers les âges, la profession médicale a été malgré ses faiblesses, celle qui a été la plus respectée à cause du dévouement, de l'esprit de service, de la compétence et de la culture de ses membres. Les services de notre profession ont toujours été hautement appréciés du public et cela encore actuellement, même si notre profession est sans cesse dénigrée par une petite mafia qui s'est assignée la responsabilité de "réformer" le secteur des soins de la santé selon leurs préjugés. La profession médicale a toujours été caractérisée par son esprit d'indépendance, de fierté, par la culture de ses membres et par les innombrables services et conseils sages donnés aux patients et aux familles dans les moments de détresse.

Notre profession est actuellement à la croisée des chemins:

1) soit les médecins deviennent des fonctionnaires dont le rôle est de plus en plus restreint à l'examen, au diagnostic, à la prescription de pilules ou d'actes chirurgicaux, sous la tutelle d'"administrateurs" pseudo-experts non-médecins, qui se sont arrogés ou à qui on a confié tous les leviers de commande se rapportant à tous les aspects administratifs des soins de la santé. Des économistes, des sociologues et des bureaucrates, essentiellement ignorants de la complexité des soins hospitaliers et des facteurs de qualité de ces soins persistent à imposer le concept de l'"industrie de la santé" avec toutes les composantes des industries, i.e. des "managers", évidemment non-médecins, des unions qui n'ont que des intérêts matériels en vue et une atmosphère de travailleurs syndiqués emprisonnés dans un carcan administratif et manipulés selon les directives des "managers"!

⁽¹⁾ Directeur, Institut de recherches cliniques de Montréal; Professeur titulaire de médecine, Université de Montréal et médecin, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal. Professeur titulaire au département de médecine expérimentale de l'Université McGill.

* Conférence prononcée au dîner, lors de la réunion annuelle de l'Association des Conseils de Médecins et Dentistes du Québec, le 7 novembre 1980 à l'Hôtel Reine-Elizabeth, Montréal.

2) soit les médecins feront corps en s'imposant volontairement une discipline de type syndical pour protéger non pas seulement leurs intérêts financiers, mais les intérêts supérieurs de la profession, sa nature libérale, ses traditions de dévouement et de service pour la société, sa liberté d'action, sa culture étendue, et son "input" d'expertise unique dans l'administration et l'organisation des soins. Jamais au Québec ou dans aucun autre pays, l'avenir n'aura été plus clair quant aux deux alternatives présentes actuellement à la profession médicale.

Plusieurs facteurs sont responsables de la perte d'influence et du déclin actuel du prestige de la profession médicale. Les attaques répétées et systématiques de certains ont entraîné un manque de confiance habilement cultivé par cette petite mafia de réformateurs sociaux ayant en commun un profond antagonisme, sinon un mépris vers les médecins en général. Son but est de mettre en place un système où une majorité de postes de contrôle décisionnels sont aux mains d'"amateurs" qui font leur entraînement sur place et acquièrent une certaine expertise à même de nombreuses bourdes qui sont si profondément nuisibles à la qualité des soins médicaux et qui détruisent la motivation de service de la profession médicale.

Une autre cause majeure est l'absence de *leadership dans notre profession depuis plus de 15 ans*, absence responsable du fait que les intérêts majeurs de notre profession ont été laissés presque totalement à la dérive. Plusieurs qui étaient en postes exécutifs se sont défilés, soit par ignorance des problèmes socio-économiques ou soit par opportunisme et manque de courage. Il n'y a qu'à se rappeler la piètre présentation des représentants de notre ancien Collège des Médecins et Chirurgiens du Québec devant la Commission Hall en 1967, il y a donc à peine 13 ans, pour réaliser notre absence de préparation et de compétence dans les aspects socio-économiques des soins médicaux. Il faut aussi ajouter l'opportunisme sans courage de ceux qui étaient ou sont en postes exécutifs et l'embourgeoisement progressif de trop nombreux membres de notre profession associés à une paresse intellectuelle mise en évidence par le peu de publications scientifiques de premier ordre soumises à nos revues médicales!

Devant les attaques répétées et surtout devant l'inertie, l'absence de toute réactivité, et les lacunes graves du leadership médical, une partie importante des membres de notre profession manifeste maintenant un esprit défaitiste et d'acceptation résignée devant la dictature bureaucratique. Beaucoup ont tout simplement et malheureusement démissionné, se contentant uniquement d'activer la "castonguette" et de vitupérer dans les corridors des hôpitaux contre le gouver-

nement et ses bureaucrates. Chaque médecin, et c'est un fait général dans les hôpitaux, pratique une médecine honnête, compétente et humaine. Mais l'esprit de corps, la loyauté vis-à-vis l'institution ont profondément diminué, sinon totalement disparu et l'esprit de service communautaire a profondément souffert des incursions malencontreuses et irresponsables de ceux que j'appelle les "réformateurs" de la santé.

Ce malheureux état d'esprit a permis l'émergence d'une agressivité non refoulée de pseudo-experts et réformateurs dont le leitmotiv est devenu la nécessité de "démystifier les soins médicaux"¹ et selon les termes si tragiques d'un ancien Ministre du MAS, de "désacraliser le savoir et l'expertise"². Cette caractéristique de la dernière décennie d'avoir "désacralisé" le savoir et l'expertise" comporte un envers qui est la promotion et la glorification de la médiocrité comme facteur de progrès social! La conséquence a été que tous les postes décisionnels dans notre système d'Assurance-Santé ont été accaparés le plus souvent par des personnes sûrement bien intentionnées mais mal préparées dans le domaine si complexe des soins médicaux hospitaliers. Est-ce là la fameuse qualité des soins médicaux que la réforme Castonguay devait instaurer?!

L'Association des Conseils des Médecins et Dentistes du Québec peut jouer un rôle essentiel de leadership parce qu'il est encore temps de nous ressaisir et de réoccuper la place que la société exige de nous pour la qualité des soins médicaux et son bien-être. Ce rôle ne sera pas facile. Il demandera beaucoup de courage, beaucoup de persévérance et pourra peut-être - et ce serait malheureux - entraîner des confrontations avec ceux à qui l'on a accordé les postes décisionnels de commande dans l'administration, la planification et la distribution des soins médicaux. De tous les problèmes qui confrontent les Canadiens, la santé représente la priorité première. C'est d'ailleurs la conclusion du deuxième rapport Hall de juillet 1980. La qualité des soins médicaux que les malades exigent à bon droit et l'efficacité du rendement des hôpitaux demandent autre chose que de l'amateurisme basé sur une "démystification" ou la "désacralisation" du savoir et de l'expertise.

L'ACMDQ n'est pas encore trop encombrée par des traditions stérilisantes ni par des craintes papelardes ou opportunistes. Elle doit instiller chez les membres de la profession médicale l'esprit de corps professionnel et une conscience aiguë du sens collectif de la profession et le maintien de l'idéal de service aux malades avec le plus d'humanité et de compassion et en même temps avec le plus de compétence possible. Vous pouvez jouer un rôle majeur pour arrêter le déclin de notre profession et l'esprit de démission et d'acceptation résignée d'un nombre de

plus en plus grand de médecins des hôpitaux du Québec.

Comment l'ACMDQ peut-elle remplir un tel rôle?

Quatre objectifs doivent, à mon sens, être poursuivis avec force et détermination. Le PREMIER est d'exiger la participation des membres et des experts de la profession médicale et des professions paramédicales à tous les niveaux décisionnels et dans tous les comités qui s'occupent des divers aspects de la santé et des soins médicaux. L'élimination systématique des représentants et experts de la profession médicale est une tragédie et une cause majeure des tensions, des décisions médiocres dont les soins médicaux hospitaliers ont été l'objet et de l'esprit de démission de si nombreux médecins. Cette politique d'élimination a atteint son point culminant dans la récente loi 17 qui régit au Québec la législation sur la santé dans l'industrie et la sécurité au travail. Par expédient politique, on aura éliminé tout membre de la profession médicale et on aura tout concédé aux chefs syndicaux qui avaient certes des raisons sérieuses de se plaindre mais qui, en exigeant un contrôle quasi-exclusif nuiront à la longue à leur propre cause pour réaliser un peu tard l'aide et le bien énorme que la grande majorité des médecins d'industries ont apporté aux ouvriers des compagnies.

Cette participation des médecins doit inclure leur présence active au niveau des comités du MAS et dans l'administration et l'établissement des budgets des hôpitaux. Le Ministre actuel du MAS, notre confrère, le Docteur Denis Lazure, nous en avait donné l'exemple quand il avait exigé le poste combiné de Directeur médical et de Directeur général de l'Hôpital La Providence à Montréal. Il y a trop d'interpénétration et d'interdépendance entre les aspects administratifs et budgétaires d'une part et la qualité des soins médicaux d'autre part pour que les membres des conseils de médecins des hôpitaux n'y jouent pas une part importante.

J'ai fait ressortir à plusieurs reprises la décision médiocre ainsi que les raisons qui l'ont motivée, de M. Castonguay et de ses associés de forcer les facultés de médecine à doubler le nombre de leurs étudiants malgré les nombreuses objections de la profession. Il est intéressant de rappeler ici une déclaration récente du Sous-Ministre actuel du MAS, M. Jean-Claude Deschênes, à l'effet que le taux d'augmentation du nombre de médecins est actuellement de dix fois celui de l'augmentation de la population en général et cela à peine à sept ans de distance après la décision prise par M. Claude Castonguay.

Un autre exemple est celui du comité du MAS qui contrôle l'achat et la distribution des appareils diagnostiques ou thérapeutiques dispendieux comme les

appareils à tomographie axiale, appelés CAT-SCAN, les appareils à dialyse rénale, les bêtatrons, les bombes à cobalt, les appareils à ultra-sons, et autres. Ce comité est formé de membres dont aucun est médecin! Il n'est pas surprenant que le bêtatron acheté par l'Hôpital Notre-Dame en 1969 je crois, au coût de près de 1/2 million, soit resté en stock chez Baillargeon & Fils Ltée, pendant près de huit ans à des frais très élevés pour la province et que la seule façon que le ministère a pu en disposer à cause de sa vétusté a été de le "donner" pour \$30,000 à l'Université d'Alberta qui avait un appareil similaire et qui en avait besoin pour un remplacement de pièces défectueuses!

Un autre exemple est celui de l'appareil à tomographie axiale donné généreusement à l'Hôtel-Dieu par une foundation privée, mais que l'Hôtel-Dieu pour une opération économique doit exploiter conjointement avec un autre hôpital qui l'utilise deux jours par semaine. La demande pour les patients admis à l'Hôtel-Dieu est telle que la période d'attente pour les cas non urgents est de l'ordre d'environ six jours! Si l'on considère que le coût per diem par patient à l'Hôtel-Dieu est de l'ordre de \$250/jour et qu'environ 25 à 30 malades doivent attendre chaque mois une moyenne de six jours pour leur examen, il est facile de voir qu'à la fin de l'année le ministère des Affaires sociales aura consacré en jours inutiles d'hospitalisation, près de un million de dollars, somme qui aurait pu servir à l'achat de deux ou de trois appareils "CAT-SCAN", l'une des découvertes majeures de la médecine moderne et qui a valu à son auteur d'abord le Prix Gairdner du Canada et récemment le Prix Nobel! Le coût élevé de ces appareils est devenu un prétexte pour les réformateurs amateurs de les restreindre indûment aux dépens des malades des hôpitaux. Ce n'est pourtant pas là où se situe l'augmentation la plus importante des coûts de la santé.

Depuis l'instauration de l'assurance-santé, il s'est ensuivi une prolifération de postes de fonctionnaires selon la loi de Parkinson, fonctionnaires qui ont souvent fait leur apprentissage comme l'on dit "on the job". La profession médicale peut s'attendre à ce qu'ils ne cèdent facilement aucune parcelle du pouvoir et du contrôle qu'ils exercent maintenant même si l'évidence est si impérieuse pour que les membres les plus avertis de la profession médicale puissent apporter une expertise unique à tous les niveaux décisionnels et des comités. On ne demande pas à des médecins de plaider devant les cours, de construire des ponts ni de diriger la recherche en agriculture! Mais des sociologues, des politicologues, des économistes, des diplômés se sciences sociales et des journalistes démagogues ne reconnaissent aucune limite à leur ignorance tout assoiffés qu'ils sont de contrôler selon leurs vues et leurs préjugés.

Cette attitude morbide a atteint son point culminant il y a quelques années où tous les budgets des hôpitaux étaient réglementés dans le plus menu détail et où aucune construction ou rénovation ne pouvait être faite sans un contrôle minutieux de tout, choix et contrats des architectes, des ingénieurs et des contracteurs, choix des matériaux, même des tentures et des tuiles de céramique des chambres de toilettes, octroi de sous-contrats et paiement des sous-contractants une fois le travail réalisé! Cette atmosphère destructive et de si grande méfiance a rendu difficiles et pénibles les relations entre le MAS d'une part et les conseils d'administration des hôpitaux.

De nombreuses personnes doutent de la sagesse d'avoir mis sur pied des conseils régionaux dont le rôle semble surtout de retarder des décisions et de justifier la création de multiples nouveaux emplois qui est d'ailleurs en ligne avec prolifération des fonctionnaires du ministère des Affaires sociales depuis 1970. Je crains que les CRSSS ne fassent qu'ajouter à la lourdeur administrative de l'assurance-santé, à la multiplication des contrôles et des emplois dont la prolifération est devenue une des causes importantes de l'augmentation des coûts médicaux!

On doit faire davantage confiance dans la compétence et l'intégrité des administrations hospitalières de façon à ce que les budgets soient administrés pour favoriser non seulement la qualité des soins médicaux mais aussi la compétition et les innovations. Quant il y a peu de marge d'initiative et de flexibilité et que les conseils d'administration ne servent que de tampon entre les malades et les employés d'hôpitaux d'une part et le gouvernement d'autre part, on peut s'attendre à ce que le système aille quelque peu à la dérive et que l'esprit de motivation disparaisse totalement³.

Il n'est pas surprenant qu'avant son départ comme Sous-Ministre des Affaires intergouvernementales, Monsieur Guy Rocher ait fait part d'observations graves. Il se plaignait amèrement des déficiences du calibre intellectuel et de la formation humaniste chez de nombreux applicants aux postes les plus élevés du fonctionnarisme du gouvernement du Québec. Peu de connaissances de l'histoire du Québec et du Canada, de la littérature, de la philosophie, des arts! Etant donné que les deux ministères qui depuis 10 ans ont pris le plus d'expansion sont ceux de l'Éducation et des Affaires sociales, il n'est pas surprenant que le sentiment d'infériorité intellectuelle chez un certain nombre en particulier vis-à-vis de la profession médicale ait été accompagné d'un esprit d'agressivité et d'exclusion systématique des membres de la profession médicale des comités gouvernementaux!

Dans la volonté d'abaisser la profession médicale, on a tenté de briser

l'unité de l'équipe médicale en donnant des pouvoirs étendus à certaines professions para-médicales et en encourageant une division étanche entre les professions de la santé. Il en est résulté des conflits qui peuvent devenir sérieux et graves pour l'efficacité de notre système d'assurance-santé et pour l'avenir et la qualité des soins médicaux.

Il y a des hôpitaux universitaires qui n'ont même pas de salon à la disposition des médecins où ceux-ci peuvent se retirer pour discuter de leurs cas, échanger des propos ou discuter des affaires professionnelles et hospitalières. Quand les médecins se sentent ainsi méprisés, et sans aucune considération alors qu'ils jouent le rôle essentiel dans l'hôpital, comment peut-on s'attendre qu'ils démontrent l'esprit de corps et l'intérêt si essentiel pour l'harmonie et le progrès de l'institution à laquelle ils appartiennent?

A ce moment, permettez-moi une digression. En Grande-Bretagne, après de nombreuses années d'études et d'échanges entre le Collège Royal des Praticiens Généraux d'une part et les Collèges Royaux des Spécialités de Médecine, de Psychiatrie, de Pédiatrie, de Gynécologie-Obstétrique, d'autre part, un programme d'entraînement pour la pratique médicale a été mis au point et sera obligatoire à partir de 1981, sans quoi un médecin ne pourra être considéré comme "general practitioner". Ce programme consiste dans un entraînement de trois années, dont une année d'internat et deux années de résidence selon un plan établi. Il s'agit à mon avis de la décision la plus éclairée et la plus sage pour l'amélioration de la qualité des soins médicaux qui ait été prise depuis des décennies grâce à l'envergure de vision du Collège Royal des Praticiens Généraux. Pourtant un tel programme avait été recommandé à plusieurs reprises dans des éditoriaux publiés depuis plus de dix ans dans l'Union Médicale du Canada et dans le Journal de l'Association Médicale Canadienne⁴.

L'ACMDQ doit consacrer une partie de ses énergies à refaire l'unité de la profession médicale et à restaurer le médecin comme le seul chef véritable de l'équipe des soins médicaux. Car seul le médecin a la formation biologique et la culture générale et scientifique pour diriger efficacement l'équipe des soins médicaux. Il est bien sûr que tous les médecins n'ont pas les qualités de leadership nécessaire, mais il est aussi sûr que l'insuffisance des connaissances médicales et de culture scientifique des membres des professions para-médicales constitue un obstacle fondamental à leur rôle de direction et de leadership des soins médicaux.

L'ACMDQ se doit d'inculquer aux médecins des hôpitaux un sens collectif et une certaine discipline pour l'action commune et les intérêts supérieurs de notre profession. Et nous, médecins des

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



hôpitaux, devons être prêts à accepter certaines directives et mettre fin à notre individualisme si destructeur et qui n'a plus sa place actuellement. La profession médicale s'est toujours distinguée dans toute société, non seulement par les études prolongées de ses membres, mais aussi par leur culture, leur humanisme, leur esprit de compassion et la sagesse de leurs conseils.

S'il était possible d'instaurer au Québec le même programme d'entraînement pour les praticiens généraux que celui qui a été mis au point en Grande-Bretagne, il serait alors possible pour l'ACMDQ d'admettre tout médecin praticien qui aurait eu cet entraînement programmé de trois ans non seulement dans les départements d'urgence, mais aussi au niveau des cliniques externes et aussi pour l'enseignement des jeunes médecins internes, externes et résidents des hôpitaux. C'est ainsi que l'ACMDQ pourrait contribuer effectivement à l'unité de la profession médicale.

L'exercice de ces rôles ne se fera peut-être pas sans heurts, sans conflits et peut-être sans confrontations. Mais en aucun moment la profession médicale ne doit succomber à la démagogie de menace de grève. Nous tomberions alors au niveau des dirigeants de syndicats ouvriers qui ont perdu le respect du public et d'une partie importante des syndiqués eux-mêmes.

Nous avons la confiance et l'estime du public québécois. Si la profession médicale veut perdre cette confiance qu'elle a à un très haut degré, elle n'a qu'à écouter quelques démagogues de notre profession et menacer de faire la grève en cas de conflits ou de confrontations. Nos divergences avec le gouvernement ne devraient en aucun temps comporter de menace de grève qui constitue à mon avis un crime contre les malades. Car la santé et la vie d'une personne sont des actifs sacrés!

Il y a tellement d'autres moyens effectifs que la profession médicale a à sa disposition et qui avec des membres imbus de discipline peuvent bloquer complètement le fonctionnement d'une société et cela sans jamais refuser les soins aux malades qui en ont besoin. Nos moyens de pression sont trop nombreux et trop puissants. Les négliger pour forcer une grève ne peut que précipiter davantage le déclin de notre profession et sa fonctionarisation. En aucun moment les malades ne doivent servir d'otages contre un gouvernement dont les politiques peuvent être discutables ou en cas de confrontation majeure.

C'est pourquoi l'ACMDQ doit dès maintenant voir à établir une certaine discipline qui remplacerait ce que le Dr Roger Dufresne a si bien appelé notre "auto-dénigrement" et notre individualisme légendaire. De ce point de vue, il serait urgent que la Corporation, les deux Fédérations et l'ACMDQ se mettent d'accord pour créer un comité aviseur

supérieur pour définir en cas de besoin ou en cas d'urgence les moyens de pression à exercer et à les imposer à tous les membres de la profession sans jamais avoir recours à la grève.

Je reviens sur une proposition que j'ai déjà faite dans le passé. L'Assurance-Santé est en fonction depuis 10 ans au Québec et manifeste des lacunes sérieuses dans son application, surtout en ce qui a trait aux soins médicaux hospitaliers et à sa structure elle-même. Ne serait-il pas indiqué que le gouvernement du Québec mette sur pied une Commission d'enquête pour faire le point en évaluant l'état actuel des soins médicaux au Québec à tous les points de vue, de ses structures extrêmement lourdes, de l'augmentation des coûts et de la qualité des soins médicaux prodigués à la population. Une telle requête pourrait renforcer les bons points de l'assurance-santé, corriger les lacunes actuelles et améliorer de beaucoup l'efficacité du système, l'humaniser davantage, favoriser la saine compétition et améliorer la qualité des soins rendus aux malades.

Le contrôle du coût des soins médicaux est un autre aspect qui prend de plus en plus d'importance. Les causes en sont multiples, mais sans la participation active des médecins jamais pourra-t-on obtenir un contrôle effectif de ces coûts et même les diminuer sans toucher à la qualité des soins médicaux. Mais ceci nous entraînerait dans un autre exposé.

bibliographie

1. Commentaires faits par Brunet, M. et Béland, M., à la quatrième retraite des chefs de service de l'Hôtel-Dieu à la résidence d'été de Monsieur David Stewart, 28 mai 1976.
2. Forget, C.: Réflexions sur les perspectives d'avenir pour les professionnels de la santé. *Médecin Québec*, 15: 83-101 (janvier) 1980.
3. Nadeau, J.: Cité dans article: "Les hôpitaux du Québec réclament avec force un sommet sur la santé". *La Presse*, Montréal, 1er août 1980.
4. Genest, J.: Some thoughts on residency training. *Can. Med. Ass. J.*, 100: 606, 1969.
5. Genest, J.: La qualité des soins médicaux. Editorial. *Union Méd. Canada*, 100: 22-34, 1971.
6. Genest, J.: Perspectives de la recherche médicale et clinique pour les prochaines décennies. *Union Méd. Canada*, 101: 20-51, 1972.
7. Genest, J.: La qualité de la pratique médicale. Editorial. *Union Méd. Canada*, 108: No. 1, 1979.

Les DSC et la loi sur la santé et la sécurité au travail

William Dab⁽¹⁾ et Brian White-Guay⁽¹⁾

Résumé

Les auteurs discutent ici des implications de la loi 17 pour les départements de santé communautaire (DSC) auxquels la loi confère de nouvelles et importantes responsabilités. Ils proposent une liste structurée des principales contraintes et opportunités de l'intervention des DSC en milieu de travail et présentent à grands traits les étapes qu'il est nécessaire, selon eux, de franchir afin de définir une stratégie d'intervention de santé communautaire en santé et sécurité au travail.

Ce texte vise à alimenter le débat sur le rôle des DSC en santé et sécurité au travail ainsi que sur les stratégies d'intervention qui s'offrent à eux. A cet égard la période actuelle nous semble d'autant plus cruciale que sur les 337 articles de la loi 17 seuls une centaine sont en vigueur et qu'il s'agit pour l'essentiel des articles d'ordre administratif (création et mission de la CSST notamment). Par contre, de nombreuses inconnues persistent concernant le rôle du réseau des affaires sociales en général et celui des DSC en particulier. Nous analyserons l'environnement général c'est-à-dire le contexte global dans lequel s'inscrit la mise en place de la loi 17 avant d'étudier l'environnement propre à la mission des DSC, c'est-à-dire l'étude des contraintes et opportunités de l'intervention communautaire en milieu de travail.

L'environnement général

Voilà près d'un an déjà l'assemblée nationale du Québec adoptait la loi sur la santé et la sécurité du travail (1979 C.63). Cette loi dont l'objet est d'établir les mécanismes de participation des travailleurs et des employeurs à l'élimination des causes d'accidents du travail et de maladies professionnelles vient profondément modifier les rapports entretenus par ces deux parties.

La présence de l'Etat jusqu'alors ressentie principalement au chapitre de la compensation et de l'inspection inclut désormais la prévention et établit à cet effet les droits et obligations des travailleurs, employeurs, propriétaires et fournisseurs assujettis à la loi. Le réseau public de santé s'est vu confier des fonctions d'organisation et de dispensation des services de santé au travail alors que la nouvelle commission de

la santé et de la sécurité du travail (CSST) dispose des pouvoirs nécessaires à l'élaboration et à la mise en oeuvre des politiques relatives à la santé et à la sécurité des travailleurs.

Nous voulons ici développer le rôle du réseau de santé communautaire et aborder les problèmes institutionnels qui en découlent.

La santé communautaire et la loi 17

Chargée d'élaborer et de mettre en oeuvre les programmes-cadres de santé dans les entreprises ou catégories d'entreprises, la CSST doit déterminer dans son contrat avec un centre hospitalier qui administre un département de santé communautaire (DSC), le contenu des programmes spécifiques aux entreprises du territoire desservi par ce dernier. Le choix de confier au réseau des DSC la mise en application des programmes de santé au travail relève semble-t-il d'un triple objectif. Nous pouvons en effet reconnaître : le désir d'éviter un dédoublement des ressources dans le secteur privé, la volonté d'encadrer les médecins affectés à ces programmes par un organisme de santé publique et le souhait qu'ainsi les DSC développent une approche originale de médiation et de support auprès des employés et employeurs pour l'amélioration des conditions de santé et sécurité au travail.

De façon plus spécifique le rôle confié par le législateur aux DSC en est essentiellement de coordination de l'utilisation des ressources du territoire et d'évaluation des programmes de santé. Mais ceci ne va pas sans soulever des conflits de nature institutionnelle.

(1) M.D., résident en santé communautaire.

Correspondance :
département de médecine préventive et sociale, Cité Universitaire, Ste-Foy, G1K 7P4.

Une place difficile à cerner

La place concrète que les DSC vont occuper dans l'application de la loi 17 est difficile à prévoir et ceci pour au moins deux types de raisons liées à l'histoire propre des DSC d'une part et à la multiplicité des intervenants en santé au travail d'autre part.

Les nouvelles attributions que nous venons d'aborder, de façon non exhaustive d'ailleurs, surviennent à un moment critique de l'histoire des DSC où d'aucuns étaient tentés de remettre en cause leur avenir sur la base des stratégies d'intervention jusqu'ici utilisées¹. Les DSC n'assument pas encore complètement les principales fonctions dites de santé communautaire² et l'on ne peut pas considérer que la santé au travail va être un secteur d'intervention comme les autres ; ne serait-ce que du fait que, pour certains DSC, les sommes allouées par la CSST provoquent un doublement du budget annuel. De plus, l'intégration des médecins d'entreprise au DSC risque de modifier l'équilibre interne de ces organismes où la pluridisciplinarité est en rodage.

Par ailleurs, les dispositions de la loi 17, tout en reconnaissant des responsabilités précises aux chefs de DSC, demeurent fluides en ce qui concerne la place respective des différents intervenants notamment dans le domaine de la conception et de l'application des programmes de santé spécifiques aux entreprises. Ainsi les DSC nous semblent être en concurrence avec la CSST et ses bureaux régionaux pour la conception des programmes et avec les CLSC sur le plan de la dispensation des services de santé dans les entreprises. Sur ce dernier point, une circulaire du MAS³ semble privilégier les CLSC sur les CH-DSC cependant c'est à ces derniers que les médecins du travail sont rattachés.

Au total le rôle des DSC nous paraît encore ambigu et cela menace la légitimité même des DSC ainsi que nous allons le voir plus en détail dans la deuxième partie du texte.

L'environnement propre à la mission des DSC

A ce niveau, trois problèmes importants se posent ; la légitimité de l'intervention des DSC, la définition des problèmes à résoudre et le choix d'une stratégie.

La légitimité de l'intervention des DSC

Cette légitimité est problématique pour deux sortes de raisons : les unes relèvent de la situation actuelle des DSC dans le réseau des affaires sociales et les autres de la nature conflictuelle des relations de travail.

Nous avons déjà souligné dans notre première partie que la spécificité des DSC parmi les autres intervenants du réseau des affaires sociales n'est pas encore parfaitement définie.

Par ailleurs, il est manifeste qu'en optant pour une structure paritaire de santé et sécurité au travail, le législateur a (en dépit de l'opposition maintes fois exprimées par une des plus importantes centrales syndicales) profondément modifié la nature des relations de travail. C'est ainsi qu'on peut voir dans la loi 17 un certain nombre de mécanismes, dont le droit de refus, qui aboutissent à prévenir l'utilisation des problèmes de santé au travail comme motif de débrayage. Dans un tel contexte, les DSC risquent fort d'apparaître comme "un chien dans un jeu de quille". Acquérir une légitimité supposerait d'être accepté et par la partie syndicale et par la partie patronale. Mais advenant un conflit de travail, il sera bien difficile de maintenir cette double acceptation.

Ces caractéristiques constituent autant de contraintes pour l'intervention des DSC mais certaines opportunités existent aussi. Tout d'abord, ainsi que l'a souligné le ministre Marois, la loi 17 est véritablement une loi de santé publique ce qui par nature justifie sous une forme ou sous une autre le rôle que les DSC doivent jouer. Ensuite en rattachant les médecins du travail aux DSC plutôt qu'aux CLSC le législateur a aussi privilégié le prestige "scientifique" dont jouit de nos jours l'hôpital tout en détournant la méfiance de la partie patronale face à des établissements dont le caractère novateur, voire "militant" a déjà défrayé la chronique. Enfin on a vu récemment à Rouyn-Noranda qu'un DSC pouvait se faire reconnaître comme intervenant légitime, au moins par la partie syndicale, et cela constitue un précédent prometteur.

La définition des problèmes de santé

Il n'existe pas en santé au travail de consensus sur la manière de définir les problèmes de santé pas plus que sur leur origine et les moyens de les résoudre.

La philosophie de la loi 17 est d'éliminer à la source les dangers pour la santé des travailleurs ; mais la nature de cette source n'est nulle part, dans le texte de loi, définie précisément.

Pour les syndicats, notamment les plus combatifs, la maladie c'est les compagnies. Les plus radicaux affirment même que c'est moins le milieu de travail que le mode de production qui est dangereux pour la santé.

Pour la partie patronale, la santé au travail n'est souvent qu'un moyen permettant d'adapter l'homme au travail et la demande se porte donc vers la sélection à l'embauche, la surveillance de l'absentéisme...

Pour les deux parties, en tout cas, il n'est pas question de remettre en cause la primauté que détient le savoir médical en ce qui concerne la compréhension des maladies liées au travail. La loi 17 en instaurant une rémunération médicale qui ne soit plus directement liée au patronat a, de plus, levé pour une grande part la réserve de la partie syndicale vis-à-vis des médecins d'entreprises.

Cette absence de consensus est une contrainte de taille pour les DSC. En santé communautaire nous sommes tous d'accord pour dire que d'une part la santé au travail c'est bien plus qu'un médecin en milieu de travail et que d'autre part un abord de population est plus pertinent qu'un abord strictement individuel, au cas par cas. Actuellement, la plupart des DSC privilégient un abord d'hygiène industrielle pour identifier dans l'environnement de travail, les risques auxquels les travailleurs sont exposés. Ce choix, en partie imposé par la pauvreté actuelle des ressources allouées dans ce domaine, n'est certainement pas neutre. Le modèle de référence sous-jacent est que les risques les plus importants sont d'ordre physique, chimique et ergonomique. De plus, une telle approche laisse entendre que l'identification de la totalité de ce type de risques est possible, ce qui au moins pour le cas de la toxicologie est assez illusoire. Il est donc nécessaire pour les DSC d'élaborer un cadre de compréhension des problèmes de santé au travail qui soit compatible avec la notion de santé globale dont le réseau des affaires sociales doit se faire le promoteur depuis la réforme Castonguay-Nepveu.

Le choix d'une stratégie

Les DSC n'ont aucun pouvoir direct sur les intervenants en santé au travail ; leur seul pouvoir potentiel repose sur leur capacité de persuasion. De plus, l'analyse que nous venons de conduire montre à quel point les DSC ont aujourd'hui un défi à relever en matière de santé et sécurité au travail, défi dont l'issue sera probablement déterminante quant à leur survie sous leur forme actuelle. Ces deux faits soulignent l'importance de la composante stratégique dans la réussite des interventions de santé communautaire dans ce domaine.

Or, au moment du bilan, il apparaît que les contraintes qui pèsent sur les DSC paraissent plus importantes que les opportunités et qu'ainsi en termes stratégiques, la liberté de manoeuvre n'est pas grande. Aux trois grands obstacles que nous

avons identifiés (à savoir (i) les ambiguïtés de rôle, (ii) la légitimité à gagner et (iii) l'absence de consensus sur une définition des problèmes à résoudre) s'en ajoute un quatrième qui est l'absence actuelle de stratégie cohérente. Actuellement, en matière de santé au travail, les DSC accordent l'essentiel de leurs maigres ressources à des questions d'ordre administratif (négociations des contrats avec CSST et CLSC, mode d'intégration des médecins responsables, reconnaissance des services de santé existants...). Par ailleurs, les DSC s'en tiennent à définir les priorités dans les mêmes termes que la CSST c'est-à-dire en termes de secteurs industriels. Il n'y a pas vraiment eu de discussions pour savoir si au plan stratégique une définition des priorités en termes de problèmes de santé n'était pas préférable. Ainsi, les différents choix et les différentes activités ne sont pas vraiment articulés et c'est pourquoi on ne peut pas parler de stratégie cohérente.

Comment pourrait-on définir une telle stratégie ? Sans pouvoir énoncer des règles absolues qui nieraient certainement les particularités de chaque territoire et de chaque entreprise, nous pensons néanmoins que deux étapes préalables sont nécessaires à franchir.

D'une part, il faut dégager un cadre global de compréhension des problèmes de santé au travail. Ceci pose plusieurs démarches telles que

- Intégrer les positions des principaux intéressés i.e. travailleurs et employeurs. Il faut notamment tenir compte du prestige du savoir médical et conséquemment de la forte demande en actes et examens médicaux. Ceci fait que les DSC doivent respecter et même susciter la prise en charge du milieu par lui-même alors que dans le même temps, un jugement critique est émis sur l'efficacité des mesures demandées par ce milieu.

- Développer conséquemment des méthodes d'identification et de définitions de problèmes tenant compte des apports de différentes sciences et aussi de l'expertise existant dans chaque milieu de travail.

- Intégrer les programmes de santé au travail parmi les autres programmes du DSC afin de développer une approche globale de santé.

D'autre part, il faut définir un langage propre aux DSC et ici trois alternatives nous apparaissent (très schématiquement) :

- Le langage médical : on profitera alors de la légitimité de la clinique mais on apportera de l'eau au moulin de ceux qui affirment que la santé communautaire n'a pas de spécificité propre.

- Le langage scientifique : les DSC seront alors "experts" en matière de santé au travail mais il n'est pas réaliste de penser qu'ils pourront se maintenir dans une neutralité bienveillante ni promouvoir la prise en charge du milieu par lui-même.

- Le langage communautaire : langage d'animation et de présence active dans les milieux de travail. C'est sûrement le langage le moins confortable: Faudra-t-il aller jusqu'à susciter la création de syndicats dans les entreprises ou le jeu paritaire est manifestement faussé? Il faudra prévoir en tous cas une stratégie de riposte pour le cas où une entreprise fermerait ses portes en alléguant une intervention d'un DSC aux conséquences dispendieuses.

Conclusion

Ce texte soulève bien des questions et propose fort peu de réponses, nous en sommes conscients et c'est d'ailleurs une liste structurée des problèmes posés aux DSC par la loi 17 que nous visions à construire. Les DSC se doivent d'élaborer une stratégie d'intervention adaptée à l'environnement élargi que constitue le milieu de travail. Ainsi que nous l'avons analysé, les DSC se trouvent dans ce domaine à la jonction de deux mondes ayant chacun leur logique et leurs conflits : Le monde industriel (au sens large) d'une part et le monde des institutions d'État en matière de travail et d'affaires sociales d'autre part. Certes, cela fait partie de la fonction "coordination" dévolue aux DSC que d'avoir à articuler différents niveaux d'intervention dans différents milieux. Mais nous voulons souligner que la situation des DSC à l'interface monde du travail/institution est beaucoup moins confortable que celle qu'ils connaissent dans les autres programmes d'intervention de santé publique parce qu'il s'agit d'un dossier où le facteur politique est prépondérant, parce que la philosophie affichée par la loi 17 est que les institutions doivent s'effacer devant le milieu censé paritairement se prendre en charge et parce qu'enfin leur légitimité est à gagner.

Nous pensons que les parties tant patronales que syndicales auront tendance, à courte échéance au moins, à jouer le rôle des structures conjointes et à utiliser le réseau existant dans l'espoir d'en tirer avantage. A moyen terme, il n'est pas impossible que du côté des travailleurs émerge une expertise propre fondée sur l'expérience accumulée du groupe et le vécu quotidien. Verra-t-on alors les DSC emboîter le pas et effectivement accepter d'être au service d'un milieu qui formulerait lui-même exigences et priorités ? C'est autour de cette question que se joue l'avenir des DSC et l'amélioration de la santé, sécurité au travail.

► 376

VASODILAN*

(chlorhydrate d'isoxsuprine)

20mg

Dose initiale recommandée
20 mg 4 fois par jour

INDICATIONS

Dans les maladies vasculaires périphériques: Pour le soulagement des symptômes tels que: claudication intermittente; froideur, engourdissement, douleur et crampes aux extrémités — dans le traitement de l'artériosclérose oblitérante, de vasculopathie d'étiologie diabétique, de thromboangéite (maladie de Buerger), de maladie de Raynaud, de conditions post-phlébitiques, d'acroparesthésie, de syndrome de gelure et d'ulcères des extrémités (se rapportant à l'artériosclérose au diabète, à la maladie variqueuse).

Dans les maladies cérébro-vasculaires: Pour le soulagement des symptômes causés ou aggravés par l'insuffisance circulatoire ou l'angiospasmie associés à des affections variées telles que l'artériosclérose et l'hypertension.

CONTRE-INDICATIONS

Vasodilan NE DOIT PAS être donné immédiatement après un accouchement ou en présence de saignement artériel.

EFFETS SECONDAIRES

Peu d'effets secondaires ont été constatés avec les doses orales recommandées. Des palpitations passagères et des étourdissements sont parfois constatés mais peuvent être contrôlés par une réduction de la dose. L'injection de Vasodilan en doses intramusculaires de 10 mg peut provoquer l'hypotension et la tachycardie. Ces symptômes sont plus prononcés avec des doses plus fortes. Par conséquent, des doses intramusculaires de plus de 10 mg sont à déconseiller. Une administration intramusculaire de 5 à 10 mg peut être répétée à des intervalles appropriés.

PRÉCAUTIONS

En présence de tachycardie ou d'hypotension pré-existante, l'injection intramusculaire doit être administrée avec plus de soin et le patient doit être étroitement surveillé. L'administration intraveineuse dans le cas de maladie vasculaire périphérique n'est pas à recommander en raison des effets secondaires indésirables qu'elle risque de provoquer.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans les maladies vasculaires périphériques et cérébrales:

Par voie orale: 20 mg t.i.d. ou q.i.d. pendant au moins 21 jours. La posologie subséquente peut être réglée selon chaque cas particulier. Par voie intramusculaire: 5 à 10 mg (1 à 2 mL) deux ou trois fois par jour. L'administration intramusculaire peut être employée lors du traitement initial des symptômes aigus et graves. Lorsque ces symptômes sont contrôlés, le traitement doit être continué par voie orale.

PRÉSENTATION

Comprimés, 20 mg (bleus) — flacons de 50 et 250 comprimés. 10 mg (blancs) — flacons de 100 et 500 comprimés. Ampoules, injection 5 mg par mL — ampoules de 8 mL et de 120 mL — boîtes de 24 ampoules.

Renseignements thérapeutiques complets fournis sur demande.

*T.M. Détenteur autorisé

BRISTOL LABORATOIRES BRISTOL DU CANADA
Unité de Bristol-Myers Canada Inc.
Belleville, Ontario
Candiac, Québec

CCPP

ACIM

VS-1199F

**l'avantage
de
l'alpha**
pour tous les hypertendus

chlorhydrate de clonidine[®]
Catapres

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Composition

chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazoline

Indications

Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension à tous les stades.

Contre-indications

On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

Mise en garde

En cas d'arrêt du traitement par Catapres, pour quelque raison que ce soit, on devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares cas de crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traitement à fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure met fin à ces poussées hypertensives, cependant, si une maîtrise plus rapide s'impose, une perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phénotolamine (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 desséchant 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 fau-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 furosemide 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.

Comprimés: 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

summary

The recently approved occupational health and safety act (bill 17) now provides for the establishment of joint health and safety committees at the work place with a major commitment to suppress risks at their source. Community health department (CHD's) are to assume new and important liabilities in the wake of this legislation. The authors wish to review here some of the opportunities and constraints befalling community health intervention at the work place. A description of the general environment in which CHD's operate is given and some of its peculiarities are underlined relatively to other health care institutions in the social affairs network. Three specific problems are considered with respect to the CHD's role at the work place: (i) its controversial legitimacy over action, (ii) a seemingly faltering consensus over problem definition and (iii) the development of a consistent strategy. The authors conclude by sketching alternate courses through which community health intervention at the work place could be engaging itself in the near future.

Key Words: bill 17; community health department; labor relation; occupational health and safety.

remerciements

Nous désirons remercier le docteur Fernand Turcotte pour ses commentaires sur ce travail présenté dans le cadre du séminaire qu'il dirige dans le département de médecine préventive et sociale, Faculté de médecine, Université Laval.

bibliographie

- O'Neill, M.:
Un point de vue sur l'évolution future des D.S.C. Méd. Québec, 16: 1, 81, 108-119.
- Rochon, J.:
La santé communautaire dans le système régional des services de santé et des services sociaux. Annuaire du Québec 75/76 pp 470-480.
- Mas:
Circulaire 1980-31 publiée dans De source officielle, 1, 3, 1980.

une méfiance saine vis-à-vis des paroles du narcomane: savoir agir avec fermeté lorsqu'on reconnaît leurs manipulations et savoir rire entre nous lorsque l'on se fait "jouer". Il faut aussi former les gens de l'accueil, la téléphoniste et la secrétaire, pour qu'eux aussi comprennent le sens du programme et la personnalité des patients eux-mêmes. Il faut enfin discuter souvent entre intervenants, afin que chacun bénéficie du support des autres et éviter ainsi les frustrations.

Conclusion

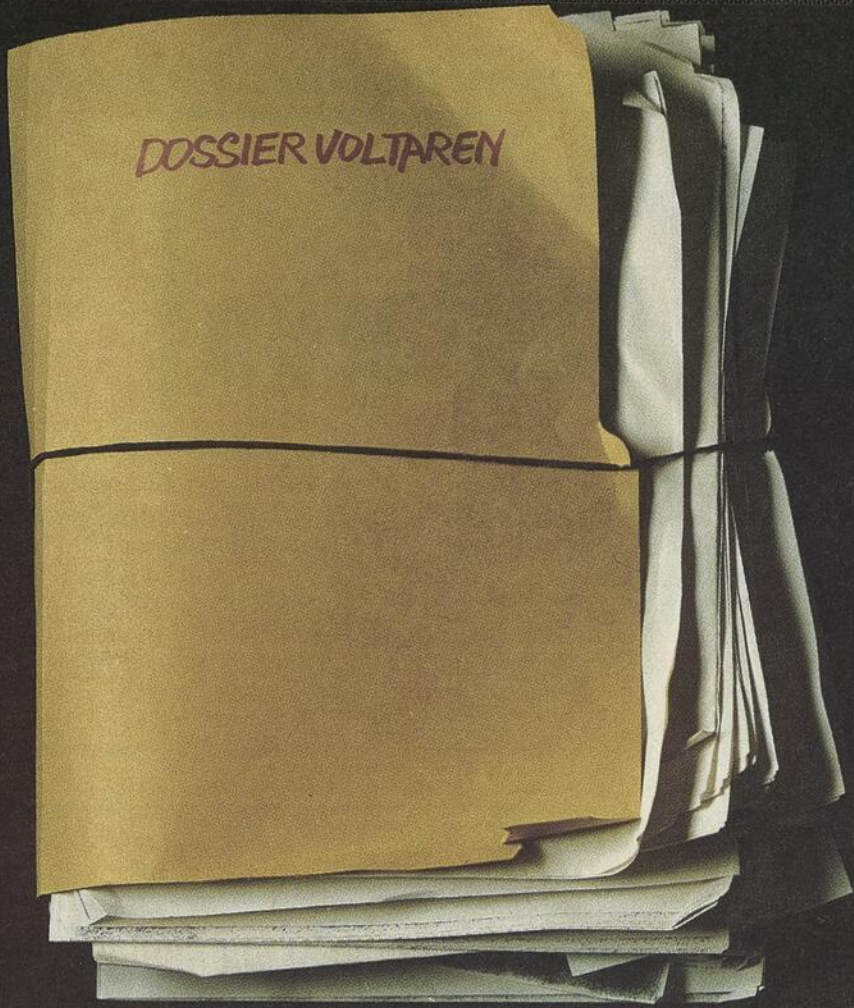
Nous estimons qu'un programme à la méthadone est utile à la société et à la plupart des narcomanes qui y participent. Un tel programme n'est pas une panacée. Nous ne parlons pas de guérison. Nous ne parlons même pas de réhabilitation à long terme. Mais nous disons qu'à court terme à tout le moins, sans personnel très spécialisé et pour des sommes d'argent qui ne sont pas mirobolantes, les C.L.S.C. du Québec peuvent offrir à certains narcomanes une possibilité de vie plus heureuse et satisfaisante, et une diminution de la criminalité pour notre société.

summary

The C.L.S.C. Centre-Sud established a methadone maintenance program. Twenty eight patients were accepted. There was a 21% failure rate, including one death. Our success satisfies us and is comparable to those of other authors. Costs are reasonable and there is no need for specialised personnel. We hope other C.L.S.C.'s will also establish similar programs.

bibliographie

- Dole, V.P., Nyswander, M.E., Warner, A.:
Successful treatment of 750 criminal adults. JAMA, 206: 2708-2711 (déc.) 1968.
- Berger, H., Smith, M.J.:
Voluntary versus prescribed termination of methadone maintenance. Brit. J. Addict., 73: 178-180, 1978.
- Paxton, R., Maller, P., Beattie, J.:
The effects of methadone maintenance with opioid takers. Brit. J. Psychiat., 132: 473-481, 1978.
- Reynolds, Magro D.:
The use of methadone as a treatment tool for opiate addicts: A two-Year follow-up study. Med. J. Austral., 2: 560-562, 1976.
- Perkins, M.E., Block, H.J.:
Survey of a methadone maintenance program. Amer. J. Psychiat., 126-10: 1389-1396 (avril) 1970.



Vous pouvez nous écrire pour obtenir des preuves de l'efficacité et de la tolérance supérieures du Voltaren dans des essais cliniques contrôlés au cours des 10 dernières années...

DR. GUI GUAY
Lic. 4-08
75 St-Urbain, Suite 403
Montréal, Qué. H2W 1V1

Sur rendez-vous seulement

Pour

Adresse

Rx Date

REPETATUR | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 1 | NR



Ou bien encore vous pouvez rédiger des ordonnances pour Voltaren et vous le prouver à vous-même.

Voltaren®

Geigy
Dorval, Qué.
H9S 1B1

G-1005

Voltaren®

Guide Thérapeutique Concis

VOLTAREN®
(diclofénac sodique)

Effets

Le diclofénac sodique est un agent anti-inflammatoire non stéroïdien doué de propriétés analgésiques et antipyrétiques. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, toutefois, il n'agit pas à travers l'axe hypophysio-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 E₂ qui est en parallèle avec l'antipyrèse, mais il ne provoque pas d'hypothermie chez l'animal afebrile.

Du point de vue de son efficacité clinique, une dose de 75 mg de diclofénac produit un effet semblable à 3,6 g d'acide acétylsalicylique. Chez l'homme, une dose orale de diclofénac sodique est rapidement et presque entièrement absorbée et distribuée dans le sang, le foie et les reins. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en moins de 1,5 heure après l'ingestion. Vu que la cinétique du diclofénac sodique n'est pas un type de réaction de premier ordre, il n'est pas possible de calculer sa demi-vie apparente. Le diclofénac sodique se lie fortement à l'albumine sérique. Toutefois, les taux plasmatiques du diclofénac seront réduits chez un patient qui prend simultanément des salicylates. Chez l'homme, le diclofénac est excrété principalement par les reins (40 à 60%), son principal métabolite étant un conjugué du dérivé hydroxylé.

Indications et usage clinique

Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est indiqué pour le traitement symptomatique de l'arthrite rhumatoïde et de l'ostéo-arthrite sévère, y compris l'arthrose de la hanche.

Contre-indications

Le VOLTAREN (diclofénac sodique) est contre-indiqué chez les patients dont l'anamnèse révèle une affection inflammatoire active ou récente du tractus gastro-intestinal comme par exemple un ulcère gastro-duodénal, une gastrite, une entérite régionale ou une colite ulcéreuse.

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

Mise en garde

Usage durant la grossesse et l'allaitement

La sûreté du VOLTAREN (diclofénac sodique) n'a pas été établie durant la grossesse et l'allaitement et par conséquent son usage n'est pas recommandé dans ces états. Dans des études de la reproduction chez des rates, des lapines et des souris, on a constaté que l'administration du diclofénac sodique avant et après le début de l'accouchement avait prolongé la période de gestation et d'accouchement. Des résultats similaires ont été observés avec d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'évidence suggère que cet effet pourrait être dû à une diminution de la contractilité utérine résultant de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Le diclofénac sodique traverse facilement la barrière placentaire. Chez une patiente qui suivait un traitement prolongé avec le VOLTAREN à une dose quotidienne de 150 mg, les taux mesurés dans le lait maternel étaient de 100 ng/ml. Par extrapolation, un enfant de 4 à 5 kg qui consomme un litre de lait maternel par jour absorberait moins de 0,03 mg/kg/jour de VOLTAREN.

Usage chez les enfants

Le VOLTAREN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 16 ans puisque sa sécurité et son étendue posologique n'ont pas été établies dans ce groupe d'âges pédiatriques.

Système nerveux central

On a signalé les effets suivants à la suite d'un traitement avec le VOLTAREN: céphalées, étourdissements, sensations de tête légère et confusion mentale. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent être mis en garde contre la conduite d'un automobile ou de machines dangereuses.

Précautions

Vu qu'on a déjà observé des effets secondaires gastro-intestinaux avec le VOLTAREN (diclofénac sodique) on recommande la prudence lorsque administré à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodénal, de mélèna ou d'affections gastro-intestinales. Il faut bien peser les avantages par rapport aux risques avant d'utiliser ce médicament chez ces patients. (Voir les sections CONTRE-INDICATIONS et RÉACTIONS INDESIRABLES.) 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 hématopoiétique 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 INDESIRABLES). 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 hypoglycémiques 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 chloralhydrate 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.

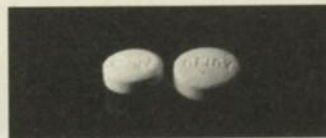
VOLTAREN est présenté en flacons de 100 et 500. Garder à la température ambiante et à l'abri de l'humidité. Monographie fournie sur demande.

Références

1 Bijlsma, A., Scand J Rheumatology (1978) Suppl. 22: 74-80.

PAAB
CCPP

Voltaren
25 mg



grandeur normale

Voltaren
50 mg

Geigy

Dorval, Qué.
H9S 1B1

Tribune éditoriale

André Lebrun⁽¹⁾
et Francine Décary⁽²⁾

HLA : perspectives

L'attribution du prix Nobel de médecine 1980 au professeur Jean Dausset a grandement contribué à attirer l'attention sur le système d'histocompatibilité HLA. Pourtant sa découverte remonte à plus de vingt ans. Cette reconnaissance tardive s'explique par la complexité du système dont les éléments constitutifs et les fonctions ont dû être patiemment évalués avant qu'on en perçoive la cohérence et l'importance.

A cause de l'expérience transfusionnelle érythrocytaire, il était bien normal et logique qu'on tente d'abord d'appliquer la découverte d'un nouveau système antigénique tissulaire au domaine de la greffe d'organe. Suite aux nombreuses études entreprises, il est maintenant davantage possible de situer le rôle du HLA en transplantation. Le polymorphisme du système est tel, et les succès de greffes rénales en situation d'incompatibilité HLA sont suffisamment impressionnants pour qu'il ne soit pas justifiable de limiter les indications de greffes d'organes aux seuls cas de "compatibilité parfaite" même s'il y a des avantages certains à ce que celle-ci soit la meilleure possible. Dans cette optique, le recours à des choix de receveurs basés sur la meilleure compatibilité HLA se justifie par l'importance de minimiser les traitements d'immunosuppression. Aussi peut-on concevoir que l'approche de recherche la plus susceptible de respecter le système de défense immunologique visera à rendre le greffon "antigéniquement inerte", tel que suggéré par le modèle de la grossesse.

Par ailleurs, la greffe de moelle osseuse constitue un cas particulier. C'est qu'on transplante alors non seulement des cellules qui peuvent être la cible d'un rejet, mais aussi les éléments d'un système immunologique étranger capable de s'attaquer à des organes vitaux pour l'hôte qui le reçoit et l'accepte suite à une immunosuppression massive. Le greffon ne pouvant être soumis à un traitement semblable sans risquer la destruction, il est donc de première importance de réserver cette procédure aux individus présentant une compatibilité optimale.

La surveillance immune est un mécanisme fondamental de survie. Elle assure la défense de l'organisme contre diverses agressions exogènes ou endogènes, reconnues différentes de soi. La greffe en est un exemple, les mutations somatiques et les infections en sont d'autres. La découverte du phénomène de "restriction d'identité" a fait réaliser que le rôle fondamental du système HLA se situe probablement à ce niveau. Divers groupes de cellules doivent coopérer pour développer une réponse immune cellulaire et humorale spé-

cifique. Pour ce faire, elles semblent le plus souvent devoir se reconnaître identiques en HLA.

Un autre rôle d'importance majeure relié au système HLA touche à la transmission génétique de terrains de susceptibilité et de résistance à diverses maladies. Il s'agit là d'un chapitre où règne encore beaucoup de confusion, mais d'où émergent des notions certaines, tel que discuté dans un article de ce numéro. Il importe de souligner que les gènes en cause sont normaux et que leur association à une maladie est visiblement polygénique. C'est donc dire que d'autres gènes présentement non identifiables y participent dans des proportions et selon des modalités d'interactions variables.

Pour ces raisons, la recherche sur ce sujet a plus de chances d'aboutir à des résultats appréciables quand elle est menée dans des familles et/ou dans des groupes plus homogènes. La population francophone du Québec présente des avantages considérables sous ce rapport à cause de son expansion phénoménale en quelque deux siècles, sans apport génétique extérieur significatif. L'intérêt de cette recherche apparaît particulièrement évident dans une perspective de médecine préventive. On met beaucoup d'emphasis depuis plusieurs années sur la prévention des maladies par un meilleur contrôle de l'environnement et autres facteurs exogènes. Tout en reconnaissant la justesse de cette approche, l'acquisition récente de marqueurs génétiques de susceptibilité et résistance devrait maintenant inciter les chercheurs et les organismes qui les subventionnent à s'orienter dans cette voie. Celle-ci peut en effet aboutir à identifier dès la naissance les individus plus susceptibles à certaines maladies, grâce à l'établissement d'une "carte génétique" précisant les marqueurs à risque. Les techniques de dépistage précoce pourraient alors être utilisées de façon plus sélective, ce qui réduirait d'autant les coûts requis à cette fin.

Enfin, le système HLA est en passe de devenir un outil extrêmement utile en anthropologie. La distribution particulière de certains antigènes selon les races permet de faire des rapprochements entre groupes éloignés par la géographie et d'émettre ou de confirmer des hypothèses sur les migrations des peuples.

Jusqu'à maintenant, l'accumulation de ces connaissances s'est faite au moyen de techniques conventionnelles sérologiques ou de culture cellulaire. Bien des difficultés d'interprétation tiennent selon toute vraisemblance à l'imprécision inhérente à ce type de méthodologie. Mais avec le développement de l'ingénierie génétique qui permet l'étude directe des séquences d'acides nucléiques sur les chromosomes, on peut espérer à court ou moyen terme, une clarification de plusieurs interrogations portant sur les produits de ces gènes et leurs fonctions.

1) M.D., hématologie, Hôpital Sacré-Coeur, Montréal.

2) M.D., Ph.D., Service de Transfusion sanguine de la Croix-Rouge canadienne et Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal.

Index des annonceurs

Anca
(Restoril) 296-297-324

Association des médecins de langue française du Canada 283

Association québécoise des orthésistes du pied
(Les orthésistes du pied vous offrent) 368

Ayerst, Laboratoires
(Amoxil) 305
(Indéral-LA) 315-316-317
(Indéride) 329
(Indéral (R)) 352

Boehringer Ingelheim
(Dixarit) 284-285
(Persantine) 308-309
(Catapres) 341-376

Bristol Myers Pharmaceutical
(Vasodilan) 348-375

Bureau Laitier du Canada
(La vérité sur le beurre) 346-347

Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada
(Examens) 331

Endo
(Percocet) 320

Charles E. Frosst & Cie
(Entrophen) 360-361

Geigy
(Anafranil) 293-323
(Voltaren) 333-334-335-377-378
(Anturan) 4e couv.

Merck Sharp & Dohme Canada Limitée
(Aldomet) 300-301-302

Parke Davis
(Ponstan) 342-343
(Gelusil) 350-351
(Péritrate) 364
(Benadryl) 372

A.H. Robins Canada
(Reglan) 312-313

Smith Kline & French
(Dyazide) 3e couv.-380

Syntex
(Naprosyn) 338-339-366

Upjohn, Compagnie du Canada
(Halcion) 2e couv.-367

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 accusant de l'hypokaliémie et chez ceux pour qui la déplétion potassique est tout particulièrement dangereuse (digitalisés, par. ex.). Les médecins ne sont pas unanimes sur l'occurrence et/ou la signification clinique de l'hypokaliémie chez l'hypertendu traité aux diurétiques du type thiazide seuls, ni sur l'emploi des associations anti-kaliuriques comme traitement systématique de l'hypertension. Oedèmes liés à l'insuffisance cardiaque globale, à la cirrhose, au syndrome néphrotique; oedème produit par les stéroïdes et oedème idiopathique. "Dyazide" est précieux chez les malades dont la réaction aux autres diurétiques est inadéquate.

CONTRE-INDICATIONS: Dysergie rénale ou évolutive (notamment augmentation de l'oligurie et de l'azotémie) ou accroissement de l'atteinte fonctionnelle hépatique. Hypersensibilité. Potassium sérique élevé. Allaitement.

MISE EN GARDE: Les suppléments potassiques ne doivent pas être employés avec "Dyazide" car l'hyperkaliémie peut en résulter. On a signalé de l'hyperkaliémie (>5.4 mEq/l) chez divers malades: de 4% chez les moins de 60 ans à 12% chez les personnes de 60 ans et plus - l'occurrence totale étant inférieure à 8%. En de rares cas, on a observé conjointement des troubles cardiaques. Procéder à des dosages périodiques du potassium, surtout chez les personnes âgées, chez les diabétiques ou lorsqu'une insuffisance rénale est soupçonnée ou avérée. Si l'hyperkaliémie se manifeste, cesser l'administration de "Dyazide" et le remplacer par une thiazide seule. L'occurrence d'hypokaliémie est plus faible avec "Dyazide" qu'avec les thiazides seules; toutefois, si elle se manifeste, elle peut entraîner une intoxication 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 ou une activation du lupus érythémateux disséminé. On a constaté des altérations pathologiques des parathyroïdes chez des personnes soumises à un traitement prolongé par les thiazides. Le 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, ictère cholestatique, pancréatite, inflammation des glandes salivaires. Les nausées peuvent généralement être évitées en administrant le médicament après les repas. Ne pas oublier que les nausées et les vomissements peuvent aussi indiquer un déséquilibre électrolytique (voir "Précautions"). Système nerveux central: étourdissements, vertiges, paresthésies, céphalées, xanthopsie.

Réactions dermatologiques par hypersensibilité: fièvre, purpura, anaphylaxie, photophobie, éruptions cutanées, urticaire, angéite nécrosante.

Réactions hématologiques: leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, anémie aplastique.

Réactions cardiovasculaires: l'hypotension orthostatique peut se manifester et peut être aggravée par l'alcool, les barbituriques ou les narcotiques.

Déséquilibre électrolytique (voir "Précautions").

Réactions diverses: hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, impatience matrice, troubles transitoires de l'accommodation.

PRÉSENTATION: Comprimés couleur pêche, sécables, monogrammés SKF E93, en flacons de 100, 500, 1,000 et 2,500. DIN 181528

PAAB Renseignements généraux disponibles sur demande.
CCPP © Smith Kline & French Canada Ltd. 1981 DZM 181CF

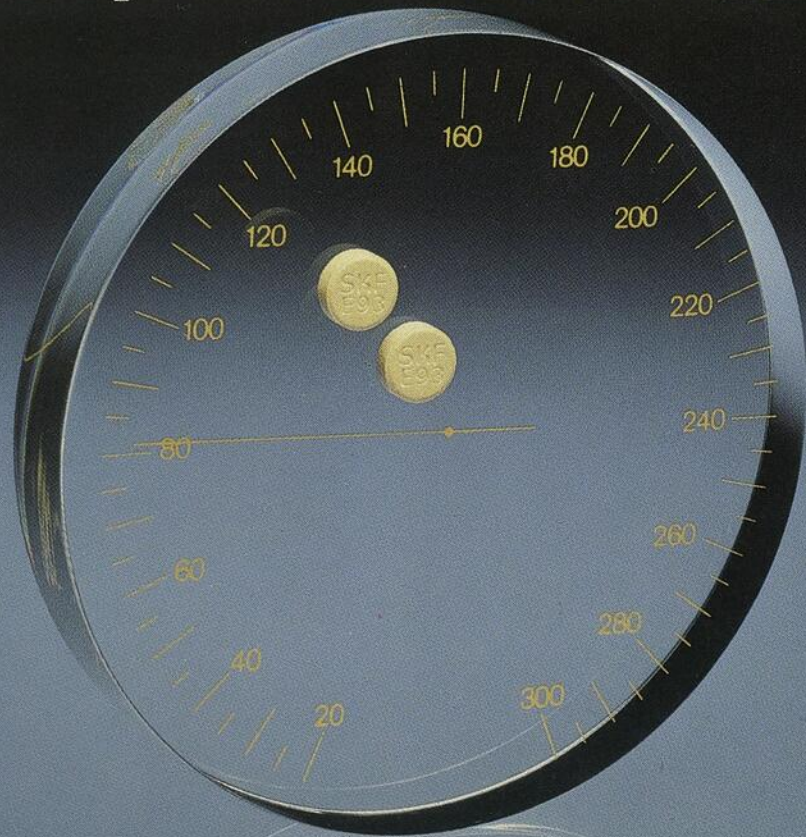
Dyazide[®]
(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamterène)

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

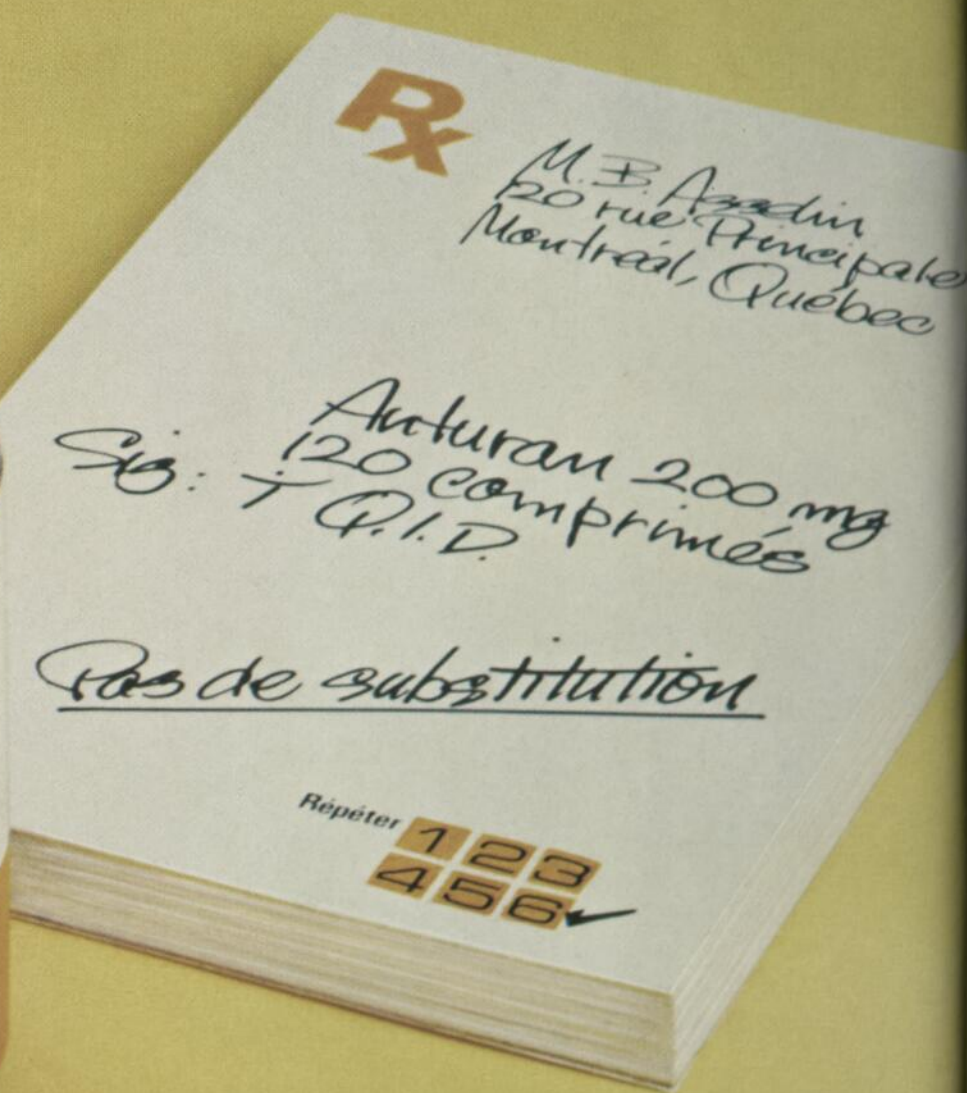
Dyazide®

(25 mg d'hydrochlorothiazide, 50 mg de triamterène)

SK&F
une société SmithKline

La confiance: un facteur propre à l'expérience.

Anturan — la seule
sulfinpyrazone offerte
aux médecins canadiens
qui ait fait l'objet d'une
évaluation clinique
étendue dans le monde entier.



Geigy
Dorval, Qué

PAAB
CCPP

G-0070