

VOLUME 107
NUMÉRO 3
MONTREAL
1978

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978



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

**LA POUSSÉE ARTHRIQUE
PEUT ÊTRE
MAÎTRISÉE AVEC**

Motrin

(ibuprofène)

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

EFFICACITÉ

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

SÉCURITÉ

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

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

777 MARQUE DÉPOSÉE MOTRIN
CP 9222 1

Upjohn

ACIM

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

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

ÉDITORIAL

LA POLITIQUE D'AUSTÉRITÉ ET SES EXIGENCES 263

Edouard Desjardins

ARTICLES SPÉCIAUX

LES APOLIPOPROTÉINES PLASMATIQUES DANS
LES DYSLIPOPROTÉINÉMIES. II. LES HYPERLIPI-
DÉMIES CLASSIQUES 264

Pierre Duclos et Jean Davignon

ÉTUDE AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE À BA-
LAYAGE DE DÉRIVATIONS ARTÉRIO-VEINEUSES
EN SILICONE IMPLANTÉES CHEZ DES PATIENTS
EN HÉMODIALYSE 275

*C. Gosselin, R. Guidoin, J. Dubé, B. Doyon,
D. Domurado, M. Marois et M. Tremblay*

REVUE GÉNÉRALE

LA LOMBALGIE: OÙ EN SOMMES-NOUS? 287

Michel Dupuis

LA CHIMIOTHÉRAPIE DU PSORIASIS 293

*Giles-P. Raymond, Claire Tétrault,
Marie A. Francoeur, Gérard Decroix,
Antranik Benohanian*

L'HÉPATITE CHRONIQUE 299

*Pierre Meunier, Jacques Boileau et
Roger Mousseau*

TRAITEMENT DES CENT PREMIERS CAS DE CHI-
RURGIE À COEUR OUVERT DE L'UNIVERSITÉ DE
SHERBROOKE (21 SEPTEMBRE 1976 AU 31
MARS 1977) 306

Gilles Raymond, J. Teijeira et Pierre Demers

PÉDAGOGIE

APPRENDRE ET ENSEIGNER LA MÉDECINE 310

Gilles Cormier et Claude Bélanger

NÉPHROLOGIE

COMPARAISON ENTRE LE TIMOLOL, L'HYDROCHLO-
ROTHIAZIDE ET L'ASSOCIATION TIMOLOL-HYDRO-
CHLOROTHIAZIDE: ÉTUDE CHEZ 21 PATIENTS
PORTEURS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSEN-
TIELLE DE LÉGÈRE À MODÉRÉE 317

Louis Laplante

MÉDECINE SOCIALE

LA SANTÉ, DÉCISION POLITIQUE, PROFESSIONNEL-
LE OU INDIVIDUELLE 327

Raymond Robillard

NOUVELLES

NÉCROLOGIE

SUPPLÉMENT HISTORIQUE

BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC

Edouard Desjardins



action lente, mais sûre*

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

"... la seule forme satisfaisante de kalithérapie orale".¹

Slow-K[®]

(dragées de chlorure de potassium à libération lente)

C I B A
DORVAL, QUÉBEC
H9S 1B1

Pour guide thérapeutique, voir page 33

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

EDITORIAL

- AUSTERITY AND ITS EXIGENCIES 263
Edouard Desjardins

SPECIAL ARTICLES

- THE PROTEINS OF PLASMA LIPOPROTEINS AND
 DYSLIPOPROTEINEMIAS — II. THE CLASSICAL
 HYPERLIPIDEMIAS 264
Pierre Duclos and Jean Davignon

- SEM STUDY OF AV SHUNTS EMPLOYED AS VASCU-
 LAR ACCESS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS 275
*G. Gosselin, R. Guidoin, J. Dubé, B. Doyon,
 D. Domurado, M. Marois and M. Tremblay*

GENERAL REVIEW

- LOW BACK PAIN: DIAGNOSIS AND TREATMENT 287
Michel Dupuis
- CHEMOTHERAPY FOR PSORIASIS 293
*Giles-P. Raymond, Claire Tétrault,
 Marie A. Francoeur, Gérard Decroix,
 Antranik Benohanian*
- CHRONIC HEPATITIS 299
*Pierre Meunier, Jacques Boileau and
 Roger Mousseau*

- THE FIRST ONE HUNDRED CONSECUTIVE CASES
 OF OPEN HEART SURGERY AT THE UNIVERSITY
 OF SHERBROOKE (SEPTEMBER 1976 TO MARCH
 31 1977) 306
Gilles Raymond, J. Teijeira and Pierre Demers

PEDAGOGY

- TEACHING — LEARNING PROCESS IN MEDICAL
 EDUCATION 310
Gilles Cormier and Claude Bélanger

NEPHROLOGY

- COMPARISON BETWEEN TIMOLOL, HYDROCHLO-
 ROTHIAZIDE AND THE ASSOCIATION OF TIMO-
 LOL-HYDROCHLOROTHIAZIDE IN MILD TO MOD-
 ERATE ESSENTIAL HYPERTENSION: A STUDY OF
 21 PATIENTS 317
Louis Laplante

SOCIAL MEDICINE

- HEALTH: POLITICAL, PROFESSIONAL AND IN-
 DIVIDUAL ASPECTS 327
Raymond Robillard

MEDICAL HISTORY

- MEDICAL DOCTORS OF QUEBEC PROVINCE
Edouard Desjardins

MEDICAL NEWS

OBITUARIES

NOUVELLES

NOUVEAUX DIRIGEANTS DU COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

Lors du Congrès du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada, fin janvier 1978, à Vancouver, le docteur Douglas Cameron, professeur de médecine à l'Université McGill et médecin en chef du Montreal General Hospital, a été intronisé président pour l'année courante. Le docteur Douglas Cameron succède au docteur Robert Salter de Toronto.

Le docteur Hamisch McIntosh, professeur de médecine à la Faculté de Médecine de l'Université de la Colombie Britannique, a été nommé vice-président de la section médicale.

Le docteur Jean Couture, professeur de chirurgie et vice-doyen de la Faculté de Médecine de l'Université Laval et directeur du département de chirurgie, a été désigné comme vice-président de la section chirurgie.

LES APPLICATIONS CLINIQUES DE LA MÉDECINE NUCLÉAIRE

Samedi le 18 février 1978, sous la direction scientifique du docteur Jacques Lamoureux, eut lieu une rencontre des membres de la Fédération des Médecins Spécialistes du Québec au Complexe Desjardins de Montréal, sur les applications cliniques de la médecine nucléaire.

Quatre ateliers furent dirigés par les docteurs Raymonde Chartrand, Jean Léveillé, Slévin Danais et François Lamoureux, le premier sur la thyroïde, le second sur le système nerveux central, le troisième sur le système cardio-vasculaire et le quatrième sur le diagnostic des néoplasies et de leurs métastases.

Outre les chefs d'équipe mentionnés plus haut, les docteurs Georges Dupras, César Pison et Bertrand Vallières prirent part au colloque.

ADMISSIONS DE NOUVEAUX MEMBRES AU NIVEAU DU CONSEIL DES MÉDECINS ET DENTISTES DE L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC, AU COURS DE L'ANNÉE 1977

Les médecins suivants ont été admis en 1977: le docteur Jean-Claude Bouchard, à titre de membre actif en médecine générale (consultation externe), le docteur Marcien Fournier, à titre de membre actif en anatomopathologie, le docteur Zahi Hatém, à titre de membre actif en médecine générale (consultation externe) et le docteur Georges-H. Reinhardt, membre conseil auparavant et maintenant membre actif en neuro-chirurgie.

Les renouvellements de mandat de chefs de services et nouvelles nominations comme chefs de services sont les suivants:

1. Renouvellement du mandat du DOCTEUR LÉONARD BERNIER, AU POSTE DE CHEF DU SERVICE D'ANATOMO-PATHOLOGIE, pour un terme de quatre (4) années se terminant le 16 mai 1981.
2. Renouvellement du mandat du DOCTEUR MAURICE CAOUCETTE, AU POSTE DE CHEF DU SERVICE DE GYNÉCOLOGIE, pour un terme de quatre (4) années se terminant le 26 septembre 1981.
3. Renouvellement du mandat du DOCTEUR DENYS JOBIN, AU POSTE DE CHEF DU SERVICE DE PHYSIÂTRIE/RHUMATOLOGIE, pour un terme de quatre (4) années se terminant le 1er octobre 1981.
4. Nomination du DOCTEUR JEAN-CLAUDE PÉCHÈRE, AU POSTE DE CHEF DU SERVICE DE MICROBIOLOGIE, pour un terme de quatre (4) années se terminant le 16 mai 1981.
5. Nomination du DOCTEUR JEAN TALBOT, AU POSTE DE CHEF DU SERVICE DE BIOCHIMIE MÉDICALE, pour un terme de quatre (4) années se terminant le 28 novembre 1981.

COURS DE SPÉCIALISATION EN CHIRURGIE: PROGRAMME DE CHIRURGIE GÉNÉRALE — JOURNÉES CHIRURGICALES DU SAMEDI

L'Hôtel-Dieu de Montréal donnera au Pavillon Jeanne-Mance, de 9 à 12 h., des conférences mensuelles d'un haut niveau. Elles seront présentées par le département universitaire de chirurgie dans le cadre de l'enseignement dispensé aux résidents en chirurgie générale. Elles ont déjà eu lieu le 29 octobre 1977 sur l'*Hypertension portale*, le 26 novembre 1977 sur *Les polytraumatisés*, le 28 janvier 1978 sur *Le cancer de l'oesophage*.

Les conférences du 25 mars 1978 sur *La chirurgie de la rate* seront présidées par le docteur Pierre-Paul Collin et animées par les docteurs Jacques Cantin, Serge Tanguay, Michel Allard; celle du 29 avril 1978 sur *L'ulcère gastrique* sera présidée par le docteur Daniel P. Tassé et animée par les docteurs Marcel Rheault, Guy Legros, Maurice Parent; celle du 27 mai 1978 sur *La chimiothérapie adjuvante* sera dirigée par le docteur Claude Potvin et présentée par les docteurs Roger Poisson, Louis Ranger, Maurice Falardeau, Joseph Ayoub.

(Communiqué)

LE 47e CONGRÈS DU COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA ET LES SOCIÉTÉS AFFILIÉES

Voici un bref aperçu possiblement incomplet des participants actifs à ce 47e Congrès annuel qui s'est tenu à Vancouver en janvier 1978.

CONDITIONS DE PUBLICATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

Venant du Québec, ce sont les docteurs Jean-Panet Fau-teux, C. Perreault, André Duranceau, Jean Letendre, Richard Clermont, André Barbeau, Daniel Tassé, S. Morgan, L. Choinière, Denis Bernard, H. Blanchard, J. Letarte, A. Ouimet, A. Bensoussan, Pierre-Paul Collin, Jean Desjardins, F. Guttman, Michel Chrétien, Fernand Labrie, Réginald Nadeau, Michel Bergeron, C. de Rouffignac, C.R. Sriver, J.H. Dussault, J. Glorieux, H. Guyda, Claude Laberge, Bernard Bénard, R. Tremblay, P. Hamet, Y. Pesant, A.J. Hadjipavlou, J.P. Butts, Claude C. Roy, Claude L. Morin, Andrée M. Weber, J. Deslauriers, M. Beaulieu, P. Michaud, G. Konok, R. Beaudry, H. Haddad, H. Navert, B. Strom, A. Gougoux, Guy Lemieux, Pierre Vinay, G.E. Plante, T. Nawar, C. Petitclerc, Michel Dupuis, O. Ozkan, L.J. Papineau, Denis Bourgeau, H. Mizgala, P. Larochelle, J. Nadeau, J. Leloirier, M. Enjalbert, S.A. Guidoz, S.L. Cacan, Jean Davignon, Denis Bourbeau, R. Margoese, R. Lisbona, M.G. Bergeron, Nguyen, L. Gauvreau, Gilles Bertrand, P. Du Ruisseau, Y. Taché, R. Collu, G. Pelouze, A. Kibrité, Y. Douville, M. Martin, Louis Dionne, Jean-Louis Bonenfant, J.R. Francoeur, G. Leblanc, J. Poisson, Jacques Cantin, A. Prat, P. Bédard, M. Brais, P.R. Desjardins, M. Leroux, Botez, Peyronnard, J.P. Bernier, V. Beroniade, A. Farah, F. Aubry, G. Pelletier, L. Dontigny, R. Couture, J.L. Boyer, G. LaPierre et autres omis involontairement.

NOMINATIONS À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Au cours de sa réunion générale annuelle tenue le 12 décembre 1977, le Conseil des Médecins et Dentistes de l'Hôtel-Dieu de Québec a procédé à l'élection des officiers de son Comité Exécutif pour l'année 1978. Ces officiers seront les suivants: Président, Docteur Albert McKinnon; président désigné, Docteur Paul Giguère; vice-président, Docteur Jean-Claude Pechère; président sortant, Docteur Paul L'Espérance; trésorier, Docteur Gilles Bilodeau; secrétaire, Docteur Louis Langis.

Il est à noter que monsieur Victorin-B. Laurin, Directeur général, et docteur André Pothier, Directeur des Services Professionnels, font également partie de cet Exécutif. De plus, le Président du Comité Médical Aviseur est aussi membre de l'Exécutif. Sa nomination se fera au début de la prochaine année.

(Communiqué)

NOMINATIONS À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LAVAL

Les nominations récentes faites à la Faculté de Médecine de Québec sont les suivantes:

Professeur émérite: le docteur Euchariste Samson.

Professeurs titulaires: les docteurs Gilles Marceau, Maurice Caouette et Jacques E. Rioux.

Professeurs agrégés: les docteurs Clément Delisle, Michel Rouillard, Guy Bélanger, Michel Pagé, Gérard Martineau, Louis Belleau, Robert Tanguay, Gilles Cormier, Fernand Turcotte, Robert Letarte, Claude Delage, Jean Dorval, Jacques Huot, Gaston Labrecque, Jean-Guy Lavigne, Nicolas Barden, Adrien Bastide.

Membres élus ou nommés au Conseil Universitaire: les docteurs Jean-Louis Bonenfant et Pierre Potvin.

Membre élu à la Commission des études: le docteur André Collet.

(Au Fil des Événements, 24 novembre 1977)

CONFÉRENCIERS DE L'I.R.C.M.

Les conférenciers de l'I.R.C.M. furent en janvier 1978 les docteurs Jean-Guy Mongeau, qui le 9 du mois parla de «l'hérédité et de la transmission génétique de la pression artérielle chez l'enfant» et H. Tristan Engelhardt de Georgetown University de Washington, D.C., qui le 16 du mois traita de «The Philosophy of Medicine: it's why, what and how».

CONFÉRENCE DU DOCTEUR MARCEL CADOTTE SUR LA CYTOGÉNÉTIQUE HUMAINE

Lundi le 19 décembre 1977, le docteur Marcel Cadotte était le conférencier invité à la séance scientifique mensuelle du Conseil des médecins et dentistes du Centre Hospitalier Sainte-Jeanne d'Arc de Montréal.

Il a donné une communication sur «la cytogénétique humaine».

NOMINATIONS À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ LAVAL

Le Conseil universitaire de Laval fait part de la nomination de deux directeurs de département à la Faculté de Médecine, à savoir: les docteurs Michel Rouillard, directeur du département d'anesthésie et de réanimation et Robert J. Fortin, directeur du département de radiologie.

NOMINATION DU DOCTEUR GILBERT BLAIN

Le docteur Gilbert Blain a été nommé par le Comité exécutif de l'Université de Montréal au poste de directeur intérimaire du département d'administration de la Santé pour une période de six mois, en remplacement à cette fonction du docteur Jean-Yves Rivard, Ph.D., décédé récemment.

LES DOCTEURS CAMERLAIN ET MYHAL, CONFÉRENCIERS SUR L'ACUPUNCTURE

Les docteurs Monique Camerlain et Daniel Myhal, de la Faculté de Médecine de l'Université de Sherbrooke, étaient les conférenciers invités de l'American Science Teachers Association, à l'occasion de leur congrès tenu à Boston du 1er au 3 décembre 1977. Ils ont présenté une conférence intitulée: «Acupuncture: the ancient chinese art of healing», basée sur leurs recherches effectuées au CHUS.

(Communiqué)

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR ALBERT JOANNETTE

Le docteur Albert Joannette, phthisiologue de Sainte-Agathe-des-Monts, a été décoré de l'Écusson d'honneur de l'A.M.L.F.C. 1977. Il a étudié en France, en Suisse et en Angleterre et il est reconnu comme une compétence en tuberculose pulmonaire.

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

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

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

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

SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington. Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt. Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement. Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.

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

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

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

PRÉCAUTIONS: *Précautions générales:* On recommande de procéder à des évaluations périodiques de la fonction hépatique hématopoïétique, cardio-vasculaire et rénale pendant un traitement prolongé. User de prudence chez les patients qui ont déjà souffert de convulsions. *Activité physique:* Les malades dont l'état de santé s'améliore pendant un traitement avec SINEMET* devraient augmenter leur activité physique avec prudence et de façon graduelle en tenant compte des autres problèmes d'ordre médical. *Glaucome:* En présence de glaucome à angle ouvert, administrer SINEMET* avec beaucoup de précautions et à condition que la pression intraoculaire soit bien stabilisée et qu'une surveillance médicale soit exercée pendant le traitement. *Pendant un traitement antihypertensif:* Comme de l'hypotension orthostatique symptomatique a été rapportée à l'occasion, les malades recevant des antihypertenseurs en même temps que SINEMET* doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin que l'on puisse relever tout changement du rythme cardiaque ou de la tension artérielle. Il peut être nécessaire de modifier la posologie des antihypertenseurs au cours du traitement avec SINEMET*. *Avec des médicaments psychoactifs:* Si l'administration simultanée de produits psychoactifs est jugée nécessaire, administrer ces derniers avec beaucoup de prudence et surveiller attentivement les malades afin de déceler chez eux toute réaction défavorable inhabituelle. *Avec une anesthésie:* Interrompre SINEMET* la nuit précédant l'intervention chirurgicale et reprendre le traitement dès que le malade peut recevoir ses médicaments par voie buccale.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: *Les plus courantes: Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive. *Réactions graves:* Oscillations de la capacité fonctionnelle: variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques: idéation paranoïde, épisodes de psychose dépressive avec ou sans tendance au suicide et démence.

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

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

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:

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

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

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

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

PRÉSENTATION

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

* Marque déposée



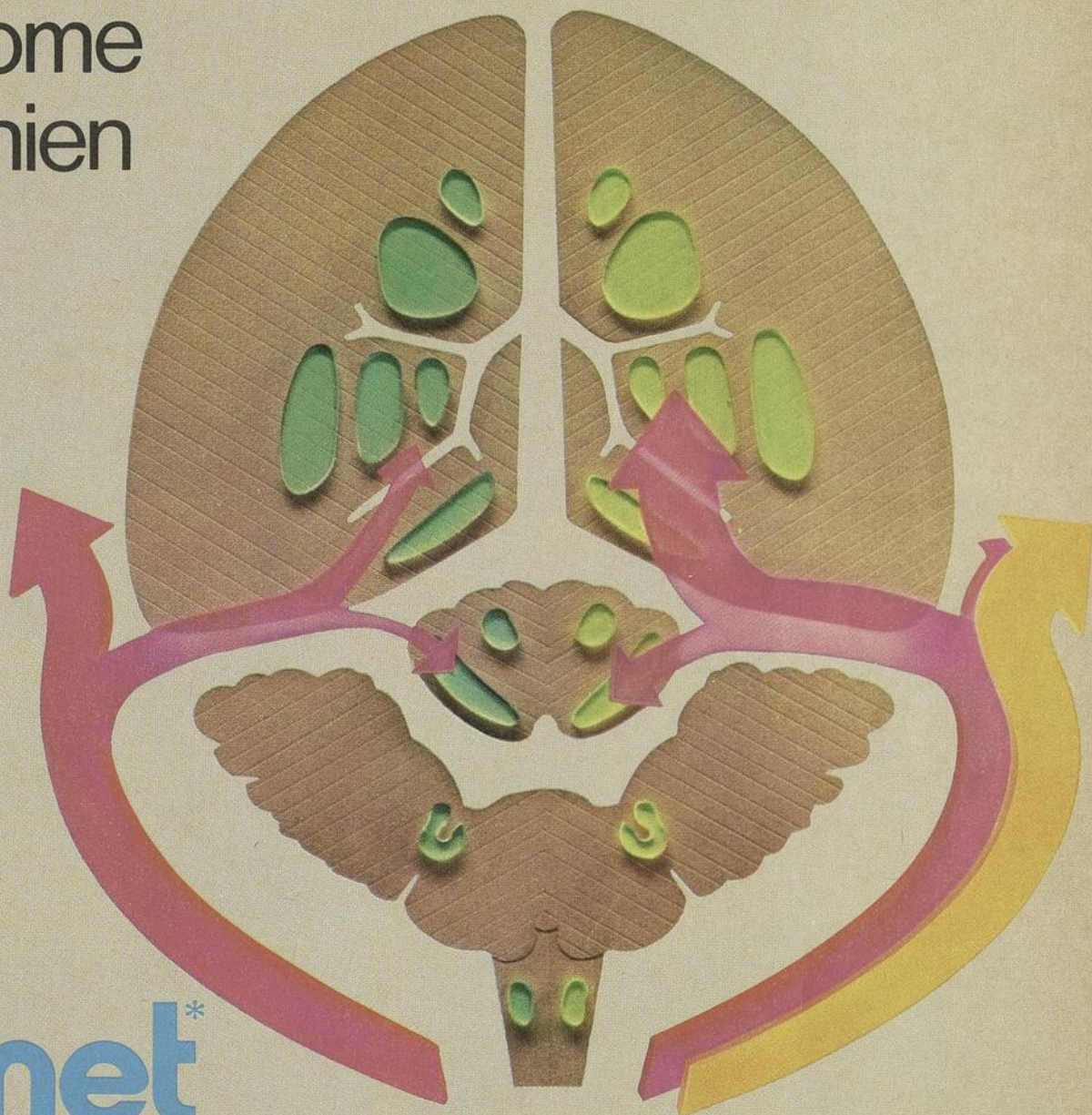
**MERCK
SHARP
& DOHME** CANADA LIMITÉE
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

SNM-7-487a-JA-F

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

bientôt un "classique" dans le traitement du syndrome parkinsonien



sinemet*

en augmentant efficacement les concentrations de dopamine dans le cerveau,

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

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

Marque déposée

VOLUME 107
NUMÉRO 3
MONTRÉAL
MARS 1978

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

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1978

RÉDACTION: COLLABORATEURS

André Archambault⁷
Pierre Audet-Lapointe⁷
Maurice Bélanger⁷
Martial Bourassa⁷
Monique Camerlain¹¹
Jacques Cantin⁷
Jean Chagnon⁷
Claude Chartrand⁷
Louis Dallaire⁷
Pierre Dalozé⁷
André Davignon⁷
Jacques DesMarchais⁷
Ghislain Devroede¹¹
Robert Duguay⁷
Alain Farley⁷
Pierre Franchebois⁷

Jacques Gagnon⁷
Roger Gareau⁷
Yvon Gauthier⁷
Claude Goulet⁷
Pierre Grondin⁷
Jean-Gil Joly⁷
Yves Lamontagne⁷
François Lamoureux⁷
Gilles Lamoureux⁷
Louis-E. Laplante⁷
François Laramée⁷
Pierre Lavoie⁷
René Lebeau⁷
Bernard Leduc⁷
Richard Leclaire⁷
Guy Lemieux⁷

Robert Lesage⁷
Jacques Letarte⁷
André Lussier¹¹
Ronald Matte⁷
Gérard Mignault⁷
Claude L. Morin⁷
Richard Morisset⁷
Daniel Myhal⁷
Réginald Nadeau⁷
Roger Poisson⁷
Harry M. Pretty⁷
Paul Stanley⁷
Gérard Tremblay⁷
Pierre Turgeon⁷

RÉDACTEUR EN CHEF:
Édouard Desjardins⁷

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot⁷

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF ET
SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte⁷

MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot⁹
Roma Amyot⁷
Jean-L. Beaudoin¹⁰
Pierre Bois⁷
Paul Bourgeois⁷
Georges Brouet⁹
Paul-Louis Chigot⁹
Jean-François Cier⁶

Roger R. Dufresne¹¹
Henri-F. Ellenberger⁷
Rosario Fontaine⁷
Claude Fortier¹⁰
Armand Frappier⁷
Adélar Groulx⁷
Albert Jutras¹

Richard Lessard¹⁰
Paul Letondal⁷
Yves Morin¹⁰
Gabriel Nadeau¹²
Gilles Pigeon¹¹
Hans Selye⁷
Pierre Smith⁷
Francis Tayeau²

MEMBRES DE LA CORPORATION

Paul-René Archambault⁷
André Barbeau⁷
Jean-Marc Bordeleau¹³
Jean-Réal Brunette⁷
Marcel Cadotte⁷
Serge Carrière⁷
Roland Charbonneau⁷
Michel Chrétien⁷
Gilles Dagenais¹⁰
Édouard Desjardins⁷
Camille Dufault⁷
Origène Dufresne⁷
Charles Dumas⁷

Paul Dumas⁷
Michel Dupuis⁷
Maurice Falardeau⁷
Lise-Frappier-Davignon⁷
Jacques Genest⁷
Ghislaine Gilbert⁷
Jules Hardy⁷
Murat Kaludi⁷
Otto Kuchel⁷
Claude Laberge¹⁰
Lucette Lafleur⁷
Simon Lauzé⁷
Jean-Louis Léger⁷

Charles Lépine⁷
Jacques Lorrain⁷
André Moisan¹⁰
Gilbert Pinard¹¹
Marcel Rheault⁷
Gilles Richer⁷
Rosario Robillard⁷
Claude-C. Roy⁷
Paul Roy⁷
Léon Tétreault⁷
Florent Thibert⁷
Jacques Trudel⁷
Jacques Van Campenhout⁷
André Viallet⁷

Clé — lieu de résidence: 1 — Amos; 2 — Bordeaux; 3 — Chicoutimi; 4 — Deux-Montagnes; 5 — Joliette; 6 — Lyon; 7 — Montréal;
8 — Ottawa; 9 — Paris; 10 — Québec; 11 — Sherbrooke; 12 — Holden, Mass.; 13 — Sorel

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT:

Michel Dupuis

VICE-PRÉSIDENT:

Florent Thibert

SECRÉTAIRE-TRÉSORIER:

Marcel Cadotte

ASSISTANT TRÉSORIER:

Richard Leclaire

CONSEILLERS:

Michel Chrétien

Édouard Desjardins

Jean-Louis Léger

Gilles Richer

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE:

Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

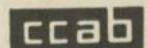
Jacques Lauzon et Associés Ltée

50, Place Crémazie, suite 324,

Montréal, Qué. H2P 2S9

Tél.: (514) 382-8630

membre du





ORBENINE

**S'IMPOSE
D'EMBLÉE**

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

ORBÉNINE

S'IMPOSE D'EMBLÉE

Bactéricide—et non simplement bactériostatique

Atteint des taux sanguins bactéricides élevés en 30 à 60 minutes

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

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

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

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

ORBÉNINE* (cloxacilline) DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

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

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

NOM _____

ADRESSE _____

LETTRES MOULÉES

NOM DE LA REVUE _____

PRODUCTIONS
PRÊTES
À
ENCADRER

PAAB
CCPP

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

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

MEMBRE
ACIM

5265-3F *Dépositaire

LA POLITIQUE D'AUSTÉRITÉ ET SES EXIGENCES

Le rédacteur de tout périodique quel qu'il soit est profondément frustré, quand il ne peut assurer promptement la publication des manuscrits qui lui sont remis avec confiance par leurs auteurs.

La longue expérience accumulée à un poste éditorial m'a appris que celui qui prend la peine de rédiger un texte, qui se veut un message immédiat ou presque, n'a de cesse tant que son écrit n'a pas été mis sous presse.

Plusieurs communications scientifiques entendent révéler aux lecteurs d'un journal scientifique la priorité d'une pensée et celle de sa transmission par les média d'information.

Les écrits restent, tandis que la parole si éloquente qu'elle soit, puisse-t-elle être d'or, s'envole sans laisser de souvenirs tangibles.

Le rédacteur de L'Union Médicale du Canada sollicite les textes, qu'en collaboration souvent, les médecins ont laborieusement couchés à double interligne sur le papier blanc; il va sans dire que le manuscrit une fois accepté par le Comité de lecture déclenche la question automatique: quand notre article verra-t-il le jour?

Personne n'ignore plus que nombre des manuscrits reçus chez nous chaque année donnent une ou des réponses valables aux problèmes que tout médecin doit affronter dans l'exercice de son magistère.

Votre rédacteur n'a pas eu besoin de sondages pour recueillir les indices de l'intérêt porté par nos lecteurs aux révélations des chercheurs. Ceux qui oeuvrent dans les laboratoires expérimentaux et dans les ateliers techniques reçoivent chez nous l'accueil d'une revue pluraliste qui affiche à l'enseigne de chaque livraison un sommaire panaché allant de la science pure aux observations cliniques, de la pédagogie à la médecine sociale, de la prévention à la formation médicale continue. Les noms de spécialistes chevronnés et d'omnipraticiens expérimentés, de résidents et de médecins des deux sexes se succèdent à chaque numéro sans discrimination.

L'asepsie, l'anesthésie, la réanimation ont permis au 20e siècle l'emploi de voies chirurgicales audacieuses au niveau du cerveau, du coeur, du poumon, du rein, du foie et des os que L'Union Médicale du Canada n'a jamais retenu sous le boisseau.

Votre rédacteur est conscient de la nécessité temporaire des restrictions actuelles. Leur levée tiendra de la rentrée rapide des souscriptions sollicitées.

Les manuscrits en quête d'espace vital sont les involontaires victimes de la nouvelle politique d'abonnements adoptée par le Conseil d'administration du Journal.

Édouard Desjardins

LES APOLIPOPROTÉINES PLASMATIQUES DANS LES DYSLIPOPROTÉINÉMIES

II. Les hyperlipidémies classiques*

Pierre DUCLOS¹ et Jean DAVIGNON²

INTRODUCTION

Après avoir passé en revue les aspects biochimiques et physiologiques des apolipoprotéines¹, nous avons pu cerner et apprécier davantage leurs fonctions biologiques en étudiant certaines maladies où un déficit sévère d'une apoprotéine spécifique est à la source de perturbations métaboliques et fonctionnelles importantes². Nous voulons poursuivre ce tour d'horizon en abordant le chapitre des hyperlipidémies classiques, telles que décrites par Fredrickson³. Des changements quantitatifs et qualitatifs des apoprotéines accompagnent ces maladies dites lipidiques, mais la contribution protéique au processus fondamental et à sa pathogénicité reste indéterminée.

L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE ET L'APOLIPOPROTÉINE B

En raison de sa léthalité et de sa fréquence, l'hypercholestérolémie familiale a été l'objet d'une attention spéciale. Il n'est pas exagéré de dire que les travaux récents de Brown et Goldstein^{4,5,6} ont donné

CLÉ DES ABRÉVIATIONS:

- VLDL: lipoprotéine de très faible densité
(«very low density lipoprotein»)
LDL : lipoprotéine de faible densité
(«low density lipoprotein»)
HDL : lipoprotéine de densité élevée
(«high density lipoprotein»)
PRA : peptide riche en arginine (apoE)
LLP : lipase lipoprotéique

¹ Endocrinologue, boursier du Conseil de la recherche en santé du Québec; fellow en recherches, Institut de recherches cliniques de Montréal, Service d'endocrinologie et métabolisme, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

² Directeur, département de recherches sur les lipides et l'athérosclérose, Institut de recherches cliniques de Montréal; professeur titulaire, département de médecine, Université de Montréal; chef, section de médecine vasculaire, département de médecine, Hôtel-Dieu de Montréal.

* Le premier article de cette série de trois est paru dans le numéro de juillet 1977 de l'Union Médicale du Canada.

Adresser demandes de tirés à part: Docteur Pierre Duclos, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, P.Q. G1V 4G2.

un nouvel essor à la recherche des mécanismes physiopathologiques intimes, responsables de l'élévation des LDL dans cette maladie. Leurs résultats suggèrent une anomalie de liaison des LDL avec un récepteur cellulaire membranaire; cette liaison s'exprime très probablement par une interaction protéine-protéine au niveau de la membrane plasmique. L'absence ou la réduction sensible des sites récepteurs empêcherait l'incorporation intracellulaire des LDL et leur action inhibitrice subséquente sur un enzyme-clef de la synthèse du cholestérol, la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase).

Ainsi, l'interaction préalable de la portion peptidique de la molécule de β -lipoprotéine avec un récepteur membranaire cellulaire spécifique serait l'étape préliminaire à sa dégradation subséquente et à son action intracellulaire sur la biosynthèse du cholestérol. Bersot et Mahley⁷ ont montré, chez le porc, que l'affinité de l'apoB pour le récepteur des LDL est aussi partagée par le peptide riche en arginine. L'affinité du PRA serait fonction du nombre de résidus arginine dans la molécule. Higgins et coll.⁸, pour leur part, ont décrit une β -lipoprotéine anormale chez un hétérozygote pour l'hypercholestérolémie familiale. Ils concluent que la diminution de liaison cellulaire des LDL de leur malade est secondaire à une anomalie qualitative de cette macromolécule, plutôt qu'à une réduction quantitative du nombre de sites récepteurs.

D'autres mécanismes sont aussi invoqués pour rendre compte de la synthèse exagérée du cholestérol. Brown et Goldstein⁹ ont rapporté récemment, chez un sujet hypercholestérolémique, que les récepteurs membranaires cellulaires de ce malade semblent être intacts et lier normalement les LDL, mais que le transfert intracellulaire des LDL et du cholestérol ne se fait pas. Il se présente cliniquement comme un homozygote. Il s'agirait d'une anomalie de translocation intracellulaire des LDL.

Ces considérations étiopathogéniques mettent donc en lumière le rôle potentiellement fondamental de l'apoprotéine B dans l'hypercholestérolémie familiale. Il est maintenant assez bien établi que l'augmentation de la concentration plasmatique de l'apoB constitue un marqueur biochimique relativement fiable de l'hyperbétalipoprotéïnémie^{10,11,12}. Comme

TABLEAU I**

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'APO B DES LDL DANS L'HYPERLIPIDÉMIE DE TYPE II§

GROUPES	APO B			CHOLESTEROL		
	VLDL	LDL	HDL	VLDL	LDL	HDL
NORMAUX (43)	2,3 ± 1,5	85 ± 18	3,0 ± 1,6	17 ± 12	112 ± 24	62 ± 12
Type IIa homozygotes (4)	1,6 ± 1,1	369 ± 6,2*	4,9 ± 0,5	25 ± 17	626 ± 59*	43 ± 9†
Type IIa hétérozygotes (8)	2,8 ± 2	195 ± 48*	5,4 ± 2,6†	26 ± 13	294 ± 81*	53 ± 17
Type IIb (10)	14,1 ± 9,4*	196 ± 69*	8,3 ± 4,9*	83 ± 51*	280 ± 86*	65 ± 16
Type IV (11)	16,6 ± 6,4*	99 ± 27	5,1 ± 3,2†	78 ± 37*	106 ± 26	44 ± 8*
Type V (10)	28,0 ± 12*	67 ± 26†	6,8 ± 4,2*	179 ± 108*	50 ± 20*	35 ± 9*

§ Valeurs moyennes ± écart-type (mg/100 ml)

* P < 0,001 Valeurs moyennes comparées aux valeurs correspondantes

† P < 0,01 chez les sujets normaux, selon le test "t" de Student

** Tableau modifié, à partir de Bautovich, G. J. et coll.¹⁰ (reproduit grâce à l'obligeance des auteurs et de l'éditeur)

le β -cholestérol, l'élévation spécifique de l'apoB des LDL constitue un critère diagnostique différentiel passablement sûr (Tableau I).

LES HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES ET L'APO B

L'apoB plasmatique est aussi augmentée, mais à un degré beaucoup moins important, dans les hyperlipidémies de type IV et V, c'est-à-dire là où les VLDL sont franchement élevées; il est facile de comprendre pourquoi, dans la mesure où l'on se rappelle que l'apoprotéine B constitue environ 35 à 40 pour cent de toutes les protéines de cette fraction^{13,14}. Kane et coll.¹⁴ ont cependant noté que le pourcentage relatif de l'apoB des VLDL, dans l'hypertriglycéridémie endogène, est souvent abaissé. Ces observations corroborent nos propres études sur ce sujet (résultats non publiés). Il devient encore plus évident que l'élévation de l'apoB, que l'on retrouve normalement à plus de 90 pour cent dans la fraction LDL, reflète d'abord ce qui se passe dans les β -lipoprotéines. L'utilité pratique du dosage de l'apoB plasmatique pour le phénotypage des hyperlipidémies n'est pas encore démontrée, mais son emploi pourrait s'avérer, dans les cas litigieux, une méthode infiniment moins fastidieuse et moins coûteuse que l'ultracentrifugation. Sniderman et coll.¹⁵ ont proposé une méthode de dosage de l'apoB des LDL directement dans le plasma. Cette méthode mesure spécifiquement l'apoB des LDL; elle est simple, peu coûteuse et fiable.

Les niveaux de l'apoB plasmatique dans l'hyperlipidémie de type III ne sont pas connus. Cependant, Havel et Kane¹⁶ ont rapporté une augmentation de l'apoB de la fraction VLDL chez ces malades. Dans l'hyperchylomicronémie familiale ou type I primaire, les études de Lees¹¹, chez trois sujets, montrent une diminution significative de l'apoB des LDL. Même si le nombre d'individus étudiés est très limité, ces observations ajoutent encore du poids aux arguments déjà nombreux qui militent en faveur d'une participation déterminante des LDL (et à un moindre degré des VLDL) à la genèse de la plaque athéromateuse^{17,18,19,20}, car les sujets atteints de l'hyperli-

poprotéinémie de type I, contrairement à toutes les autres formes d'hyperlipidémie, ne semblent pas particulièrement enclins à l'artériosclérose prématurée²¹.

LES HYPERTRIGLYCÉRIDÉMIES ET LES APOLIPOPROTÉINES C

Ces peptides de poids moléculaire relativement faible jouent un rôle physiologique important dans le transport et le métabolisme général des lipides. Leur association préférentielle aux chylomicrons et aux pré β lipoprotéines n'est sûrement pas étrangère à leur fonction de cofacteurs dans le système enzymatique lipase lipoprotéique²².

Les études sur leur rôle dans les hyperlipidémies sont très limitées. Il n'est pas surprenant d'observer une corrélation étroite entre leur concentration dans les VLDL ou dans le plasma et le taux des triglycérides plasmatiques. Chez un groupe de sujets normaux, Lee et Alaupovic²³ ont rapporté un coeffi-

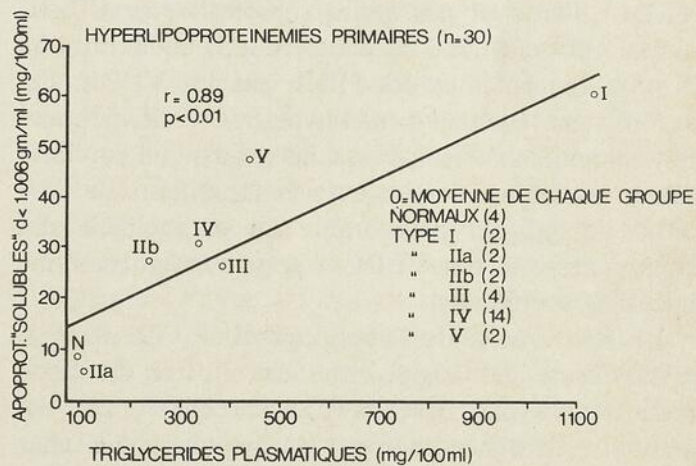


Fig. 1 — Hyperlipidémies primaires: corrélation entre les apoprotéines «solubles» de la fraction $d < 1,006$ gm/ml (mg/100 ml de plasma) et les triglycérides plasmatiques. Dosage, par la méthode de Lowry⁴⁸, des apoprotéines solubles dans les solvants utilisés (tétraméthylurée ou desoxycholate de sodium); expression de la concentration «plasmatique», après correction du facteur de concentration introduit lors de l'étape de l'ultracentrifugation.

cient de corrélation $r=0,98$ entre les triglycérides plasmatiques et les apoprotéines des VLDL. Nos études confirment, chez plusieurs groupes d'hyperlipidémiques, cette association étroite entre les concentrations plasmatiques des triglycérides et celles des apoprotéines solubles (constituées en grande partie d'apoC) de la fraction $d < 1,006$ gm/ml (fig. 1).

Fondés sur l'évaluation semi-quantitative des apoprotéines solubles des VLDL, sur gel de polyacrylamide, les résultats de Kane et Coll.¹⁴ montrent une augmentation de la proportion relative de l'apoC-I et du peptide riche en arginine (PRA) dans l'hyperlipidémie de type IV; l'apoC-II, activateur reconnu de la lipase lipoprotéique, semble relativement diminuée; mais le nombre restreint de sujets ne permet pas une conclusion définitive. Carlson et coll.²⁴ rapportent, chez un nombre limité de sujets atteints d'hyperlipidémie de type IV et V, un abaissement du rapport apoC-II: apoC-III₁ et, de façon plus générale, une corrélation négative très significative entre les triglycérides des VLDL et ce rapport C-II:C-III₁ (fig. 2). Très récemment, Kashyap et coll.²⁵, grâce à la mise au point d'une méthode de dosage plasmatique de l'apoC-II par immunoéталonage, ont pu démontrer directement les variations plasmatiques de l'apoC-II chez différents groupes d'hyperlipidémie (IIb, IV et V). Ils ont ainsi établi une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques de l'apoC-II et des triglycérides, à la fois chez les individus normaux et chez les hypertriglycéridémiques. De plus, données plus intéressantes, leur étude montre que si l'élévation des triglycérides plasmatiques s'accompagne d'une augmentation parallèle de l'apoC-II, la concentration moyenne d'apoC-II par milligramme de protéine dans les VLDL et l'activité lipolytique de la lipase lipoprotéique (exprimée par milligramme de protéine dans les VLDL ou par microgramme d'apoC-II dans les VLDL) n'en sont pas moins significativement diminuées. On peut dès lors penser que la redistribution des apolipoprotéines des HDL vers les VLDL, qui accompagne normalement l'hyperlipémie alimentaire physiologique, s'effectue de telle sorte qu'un équilibre (entre les facteurs activateurs et inhibiteurs de l'activité lipolytique) défavorable au catabolisme des chylomicrons et des VLDL a pour conséquence une hypertriglycéridémie.

Le rôle crucial de l'apolipoprotéine C-II dans le métabolisme des triglycérides est illustré de façon remarquable par Breckenridge et coll.²⁶, qui ont démontré l'absence complète de ce polypeptide chez un patient avec hyperchylomicronémie et hyperpré- β lipoprotéïnémie. Alors que l'addition de lipase lipoprotéique du tissu adipeux du rat hydrolysait les triglycérides de VLDL normales, le même enzyme était sans effet sur les VLDL du malade. De plus, l'infusion de 250 ml de plasma normal a fait chuter les triglycérides plasmatiques de 950 mg% à 300 mg% en deux jours et permis le maintien des trigly-

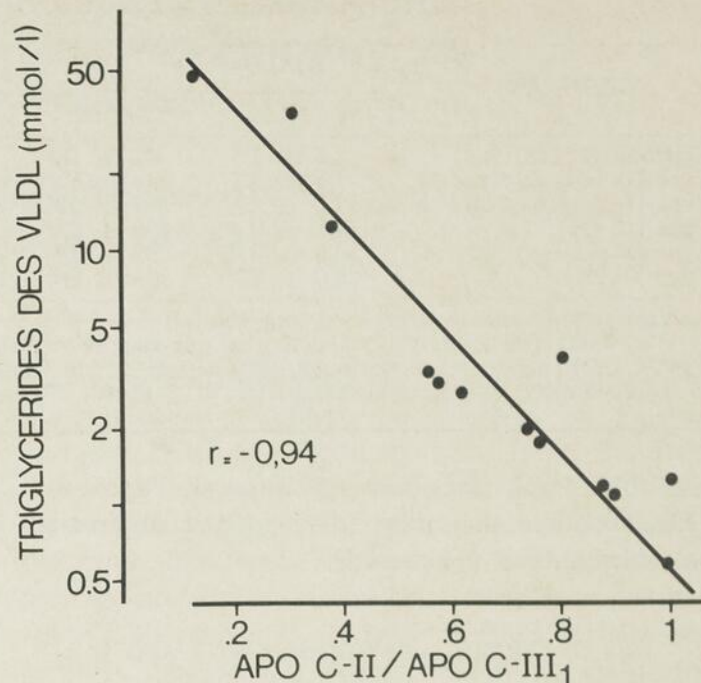


Fig. 2 — Corrélation entre la concentration des triglycérides de la fraction VLDL et le rapport apoC-II/apoC-III₁ de cette même fraction chez 13 sujets: normaux=4; type IV=6; type V=3 (selon Carlson et coll.²⁴; reproduit grâce à l'obligeance des auteurs et de l'éditeur).

cérides en-deça de 400 mg% pendant cinq jours; ces résultats accompagnaient l'apparition d'une activité lipolytique post-héparine, celle-ci passant de zéro à $0,063 \pm 0,011$ μ eq d'acides gras libres/ml/mn.

Ces quelques observations méritent sûrement d'être confirmées ou infirmées avec un plus grand nombre de sujets. Elles soulèvent déjà des interrogations pertinentes et engendrent des discussions, plutôt spéculatives à ce stade-ci, sur le rôle potentiel de ces cofacteurs peptidiques dans les perturbations du métabolisme des lipides. Ainsi, l'équilibre dynamique qui semble caractériser les interrelations entre les facteurs activateurs de la lipase lipoprotéique, notamment l'apoprotéine C-II et l'insuline, d'une part, et les facteurs reconnus ou présumément inhibiteurs de ce même enzyme^{22,27} (les apoC-I, A-I, A-II, C-III et le PRA), d'autre part, pourrait facilement être rompu par déficit ou excès de l'un ou de plusieurs de ces éléments.

Néanmoins, il est difficile de faire l'équation complète entre les données actuelles sur les mécanismes physiopathologiques invoqués pour expliquer les situations d'hypertriglycéridémie et le rôle potentiellement fondamental des apoprotéines dans ces processus. Les états d'hyperchylomicronémie, primaire ou secondaire, s'associent habituellement à une diminution ou à une inhibition de l'activité de la lipase lipoprotéique^{28,29,30}. L'activité de cet enzyme, quoique souvent normale dans les autres formes d'hypertriglycéridémie, peut parfois être très faible^{31,32}.

Caractérisée biochimiquement par des VLDL qui migrent anormalement en position β à l'électrophorèse sur papier ou sur agarose, cette hyperlipidémie relativement rare présente un grand intérêt pour l'étude du métabolisme des lipoprotéines. Chez l'homme, le catabolisme des lipoprotéines procède, de façon irréversible, des chylomicrons et des VLDL vers les LDL; ainsi, les lipoprotéines de faible densité (LDL) représentent essentiellement le produit de dégradation des lipoprotéines de très faible densité (VLDL)^{33,34}.

Dans l'hyperlipidémie de type III, qu'elle soit primaire ou secondaire, un blocage plus ou moins prononcé de ces voies métaboliques est responsable de l'accumulation de particules intermédiaires («remnants») dans le plasma et les tissus³⁵. On appelle communément ces particules « β -VLDL», en référence à leur migration inhabituelle. Leur diamètre, environ 300 Å, est plus petit que celui des VLDL normales (450 Å). Il faut cependant réaliser que la présence de cette lipoprotéine n'est pas anormale en soi, puisqu'elle représente un intermédiaire normal, quoique fugace, du catabolisme des VLDL; son accumulation témoigne alors du ralentissement en aval de cette voie métabolique. Ces macromolécules de densité intermédiaire sont particulièrement riches en cholestérol et en esters de cholestérol. Havel et Kane¹⁶ ont probablement été les premiers à souligner la présence, en quantité remarquablement élevée, du peptide riche en arginine (PRA) dans la fraction VLDL de ces malades. Alors que cette apolipoprotéine (aussi appelée ApoE) peut représenter environ 15 pour cent du contenu total des apoprotéines solubles des VLDL chez l'individu normolipémique, sa proportion relative atteint facilement 40 pour cent des apoVLDL solubles dans l'hyperlipidémie de type III. Les mêmes auteurs ont aussi observé, dans cette même fraction VLDL, une augmentation relative de l'apoprotéine B et une diminution relative des apoprotéines C.

En réalité, l'élévation du PRA constitue un marqueur biochimique incomparable dans l'hyperlipidémie familiale de type III. On peut cependant retrouver les mêmes anomalies dans les formes secondaires; Shore et Shore³⁶ ont particulièrement bien mis en évidence les similitudes biochimiques entre les VLDL des hypothyroïdiens et celles des sujets atteints de la forme familiale primaire. Sur le plan expérimental, ils ont aussi induit des phénomènes similaires chez le lapin, en augmentant de façon substantielle le contenu du régime en cholestérol. Mahley et coll.^{37,38,39} ont également démontré, chez le chien, le porc et le rat soumis à un régime riche en cholestérol, l'apparition de β -VLDL enrichis en PRA.

Ces observations, relativement récentes, soulèvent naturellement le problème de la relation causale potentielle entre l'excès d'un tel peptide et l'élévation

concomitante du cholestérol et des triglycérides plasmatiques. Le rôle physiologique du PRA reste encore largement inconnu. Les travaux de deux groupes différents^{27,40} ont cependant commencé à jeter un peu de lumière sur cet aspect. Les études in vitro semblent bien démontrer que le PRA est un inhibiteur puissant de la lipase lipoprotéique. Il est dès lors facile de conclure à la possibilité que les niveaux plasmatiques élevés de ce polypeptide soient responsables du ralentissement des processus lipolytiques dans cette dyslipidémie. Ganesan et coll.⁴⁰ ne sont cependant pas de cet avis. Ils émettent l'hypothèse qu'il existe au moins trois lipases plasmatiques chez l'homme ou l'animal: la lipase lipoprotéique activée par l'apoC-I, celle stimulée par l'apoC-II et la lipase hépatique. Or, dans l'hyperlipidémie familiale de type III, l'activité de la lipase lipoprotéique stimulée par l'apoC-II n'atteint que 40 pour cent de l'activité du sujet normal; de plus, l'évaluation de la capacité de ces malades à hydrolyser les VLDL d'individus normaux révèle une réduction marquée de ce pouvoir. Par contre, l'activité de la lipase lipoprotéique stimulée par l'apoC-I est normale chez ces malades. Cet ensemble de constatations nouvelles, qui restent à être confirmées ou infirmées, permet d'émettre l'hypothèse que la diminution de l'activité de la LLP stimulée par l'apoprotéine C-II serait à l'origine d'une élévation secondaire de l'apoE, en raison du catabolisme incomplet des VLDL; cette élévation secondaire de l'apoE serait elle-même un facteur d'aggravation de la situation.

Enfin, Utermann et coll.⁴¹, en se basant sur l'évaluation biochimique de huit sujets atteints d'une hyperlipoprotéïnémie familiale de type III, prétendent avoir démontré que cette maladie se caractérise par l'absence de la fraction apoE-III. En effet, ils ont mis en évidence, par des techniques d'électroforesis, en présence d'urée 6 M, l'hétérogénéité de l'apoprotéine E ou peptide riche en arginine. Ainsi, ce polymorphisme, déjà signalé par Shore et Shore³⁶, s'exprime dans un rapport 2:1:2 pour les apoE-I, E-II et E-III respectivement. En dépit du fait que l'apoE représente, en moyenne, 57 pour cent des apoVLDL solubles dans l'urée chez ce groupe de malades (versus 18 pour cent chez le groupe témoin), aucun de leurs sujets atteints d'une hyperlipidémie de type III n'a de quantités significatives d'apoE-III. Ils tirent la conclusion qu'un déficit du contrôle de la synthèse ou une anomalie structurale de l'apolipoprotéine E-III est possiblement à la source de l'hyperlipoprotéïnémie familiale de type III. La maladie serait transmise selon un mode autosomique récessif.

Même si de nombreuses observations nouvelles et intéressantes se sont accumulées sur les aspects physiopathologiques de cette maladie depuis quelques années, on ignore encore à peu près tout du rôle spécifique du PRA dans cette entité. On sait que le PRA se lie de façon préférentielle aux particules

riches en cholestérol, mais on n'a pas encore percé les éléments intimes qui semblent relier ce polypeptide au métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines. Sur le plan biochimique, on croit que la migration plus lente des VLDL de ces malades, en position β plutôt qu'en $\text{pré}\beta$, est le reflet à la fois de l'augmentation du PRA et de l'apoB, d'une part, et de la diminution des apoC à migration électrophorétique rapide, d'autre part. Des facteurs génétiques (variations individuelles importantes, maladie primaire familiale), nutritionnels (contenu du régime en cholestérol) et métaboliques⁴² (v.g. les hormones thyroïdiennes) influencent sans aucun doute les concentrations et le dynamisme de cette apolipoprotéine dans le métabolisme des lipoprotéines.

Nous avons eu nous-mêmes l'occasion d'observer quelques cas d'hyperlipidémie de type III chez des hypothyroïdiens, corrigée rapidement par l'administration d'hormones thyroïdiennes; nous n'avons cependant pas encore eu l'opportunité d'évaluer de façon spécifique le métabolisme du PRA chez ces malades. L'observation récente de Chait et coll.⁴³, qui ont utilisé avec succès les oestrogènes dans le traitement d'une hyperlipidémie de type III, témoigne encore des influences hormonales sur le métabolisme des lipoprotéines. L'accélération de la clairance des particules intermédiaires («remnants») par les oestrogènes s'est accompagnée d'une augmentation du catabolisme de l'apoB des VLDL, d'une normalisation de la composition des lipoprotéines, d'une disparition des β -VLDL à l'électrophorèse et d'une chute substantielle des lipides plasmatiques.

CONCLUSION

Les progrès réalisés dans l'élucidation des mécanismes physiopathologiques des états d'hyperlipidémies pourraient déboucher, à moyen terme, sur un certain nombre d'applications cliniques pratiques. La possibilité réelle que certaines hyperlipidémies originent en partie ou en totalité, selon le cas, d'anomalies structurales ou quantitatives de la composante protéique de la molécule lipoprotéique pourrait modifier radicalement le système actuel de classification des hyperlipidémies, essentiellement fondé sur des données biochimiques. Mais une nouvelle approche, de nature étiologique, ne risque de supplanter celle que l'on connaît déjà que si elle s'avère effectivement plus utile pour guider le choix thérapeutique ou évaluer le pronostic.

L'étude des apolipoprotéines a élargi manifestement la compréhension des phénomènes liés au métabolisme des lipoprotéines. Elle a permis, en grande partie, de préciser l'étiologie et la pathogénie des maladies caractérisées par un déficit en apolipoprotéine^{44,45}. De nombreux aspects restent encore incompris ou complètement inconnus. On ignore à peu près tout, notamment, du mode de contribution des facteurs génétiques au métabolisme des lipides,

même s'il est évident que non seulement un grand nombre de perturbations de ce métabolisme mais aussi les variations individuelles des taux plasmatiques des lipoprotéines, chez l'individu normolipidémique, sont sous la dépendance du fond génétique^{46,47}.

Résumé

Les conséquences néfastes des hyperlipoprotéïnémies sur la santé publique justifient les efforts de recherche consentis à ce problème. L'étude plus spécifique de la composante peptidique des lipoprotéines a permis d'apprécier davantage le rôle dynamique des apolipoprotéines dans le métabolisme des lipides.

Les connaissances actuelles sont encore trop fragmentaires pour incriminer directement des anomalies des apoprotéines dans la physiopathologie des hyperlipidémies. L'existence de telles anomalies est réelle, mais il reste à déterminer s'il s'agit de phénomènes primaires à valeur pathogénique ou de perturbations secondaires sans signification étiologique.

Summary

The research commitment to the problem of the hyperlipidemias is justified on the grounds of their burden on public health. That the protein component of the lipoproteins is involved deeply in the metabolism of lipids has been fully recognized.

Based on our partial knowledge of the apolipoproteins and their dysbalances, it is not yet possible to directly account for the physiopathology of some of the hyperlipidemias. However, there is no doubt that some apoprotein abnormalities are present in hyperlipidemias. Whether these represent primary etiologic events or secondary phenomena has yet to be shown.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements les plus sincères s'adressent à Mlle Ginette Lapiere pour la dactylographie du manuscrit, à M. François Simard et à son équipe pour la photographie, à Mlle Kathleen Hall pour les illustrations et à Mlle Christine Nestruck pour la révision du manuscrit.

Ce travail n'aurait pas été possible, également, sans l'aide de la Fondation du Québec des Maladies du Coeur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duclos, P. et Davignon, J.: Les apolipoprotéines plasmatiques. *Un. Méd. Can.*, 105: 1789-97, 1976.
2. Duclos, P. et Davignon, J.: Les apolipoprotéines plasmatiques dans les dyslipoprotéïnémies. I. Les hypolipidémies. *Un. Méd. Can.*, 106: 943-51, 1977.
3. Fredrickson, D.S., Levy, R.I. et Lees, R.S.: Fat transport in lipoproteins — an integrated approach to mechanisms and disorders. *New Engl. J. Med.*, 276: 32, 94, 148, 215, 273, 1967.
4. Brown, M.S., Dana, S.E. et Goldstein, J.L.: Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70: 2162-66, 1973.
5. Goldstein, J.L. et Brown, M.S.: Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with an overproduction of cholesterol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 70: 2804-08, 1973.
6. Brown, M.S. et Goldstein, J.L.: Receptor-mediated control of cholesterol metabolism: study of human mutants has disclosed how cells regulate a substance that is both vital and lethal. *Science*, 191: 150-54, 1976.
7. Bersot, T.P., Mahley, R.W., Brown, M.S. et Goldstein, J.L.: Interaction of swine lipoproteins with the low density lipoprotein receptor in human fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, 251: 2395-98, 1976.
8. Higgins, M.J.P., Lecamwasam, D.S. et Galton, D.J.: A new type of familial hypercholesterolemia. *Lancet*, 2: 737-40, 1975.
9. Brown, M.S. et Goldstein, J.L.: Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor-bound low density lipoprotein. *Cell*, 9: 663-74, 1976.
10. Bautovich, G.J., Simons, L.A., Williams, P.F. et Turtle, J.R.: Radioimmunoassay of human plasma apolipoproteins. I. Assay of apolipoprotein B. *Atherosclerosis*, 21: 217-34, 1975.
11. Lees, R.S.: Immunoassay of plasma low density lipoproteins.

- Science*, 169: 493-95, 1970.
12. Schonfeld, G., Lees, R.S., George, P.K. et Pflieger, B.: Assay of total plasma apolipoprotein B concentration in human subjects. *J. Clin. Inv.*, 53: 1458-67, 1974.
 13. Rubenstein, B. et Steiner, G.: A comparison of the peptide composition of human serum low and very low density lipoprotein. *Can. J. Biochem.*, 53: 128-34, 1975.
 14. Kane, J.P., Sata, T., Hamilton, R.L. et Havel, R.J.: Apoprotein composition of very low density lipoproteins of human serum. *J. Clin. Inv.*, 56: 1622-34, 1975.
 15. Sniderman, A., Teng, B. et Jerry, M.: Determination of B protein of low density lipoprotein directly in plasma. *J. Lip. Res.*, 16: 465-67, 1975.
 16. Havel, R.J. et Kane, J.P.: Primary dysbetalipoproteinemia: predominance of a specific apoprotein species in triglyceride-rich lipoproteins. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 70: 2015-19, 1973.
 17. Portman, O.W.: Arterial composition and metabolism: esterified fatty acids and cholesterol. *Adv. Lip. Res.*, 8: 41-114, 1970.
 18. Hoff, H.F., Heideman, C.L. et Gaubatz, J.W.: Apo low density lipoprotein localization. Intracranial and extracranial atherosclerotic lesions from human normolipoproteinemias and hyperlipoproteinemias. *Arch. Neurol.*, 32: 600-05, 1975.
 19. Camejo, G.: Interaction of low density lipoprotein with arterial constituents: its relationship to atherogenesis, dans: «Low Density Lipoproteins», éd. Day, C.E., New York, Plenum Press, 1976.
 20. Goldstein, J.L. et Brown, M.S.: The low density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, 46: 897-930, 1977.
 21. Gennes (De), J.L., Ménagé, J.J. et Truffert, J.: Hyperglycémie exogène (hyperchylomicronémie) essentielle de type I. Etude clinique et évolutive de cinq observations. *Presse Méd.*, 79: 1835-40, 1972.
 22. Krauss, R.M., Herbert, P.N. et Levy, R.I.: Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins. *Circul. Res.*, 33: 403-11, 1973.
 23. Lee, D.M. et Alaupovic, P.: Composition and concentration of apolipoproteins in very low and low density lipoproteins of normal human plasma. *Atherosclerosis*, 19: 501-20, 1974.
 24. Carlson, L.A. et Ballantyne, D.: Changing relative proportions of apolipoproteins CII and CIII of very low density lipoproteins in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*, 23: 563-68, 1976.
 25. Kashyap, M.L., Srivastava, L.S., Yen, C.Y., et al.: Radioimmunoassay of human apolipoprotein C-II. A study in normal and hypertriglyceridemic subjects. *J. Clin. Inv.*, 60: 171-80, 1977.
 26. Breckenridge, W.C., Little, J.A., Steiner, G., et al.: Hyperlipoproteinemia associated with an absence of C-II apoprotein in plasma lipoproteins. *Circul.*, 54: (suppl. 2): II-25 (résumé), 1976.
 27. Ekman, R. et Nilsson-Ehle, P.: Effects of apolipoproteins on lipoprotein lipase activity of human adipose tissue. *Clin. Chim. Acta*, 63: 29-35, 1975.
 28. Fredrickson, D.S. et Levy, R.I.: Familial hyperlipoproteinemia. Dans: Stanbury, Wyngaarden et Fredrickson, «The metabolic basis of inherited disease», 3e édition, McGraw-Hill Book Co., éd., New York, pp. 561-564, 1972.
 29. Brun, D., Moorjani, S., Lupien, P.J. et Bélanger, G.: Chylomicronémie induite par l'alcool dans l'hyperlipoprotéinémie de type IV. *Un. Méd. Can.*, 102: 1710-14, 1973.
 30. Pikälistö, O.J., Smith, P.H. et Brunzell, J.D.: Determinants of human adipose tissue lipoprotein lipase. Effects of diabetes and obesity on basal and diet-induced activity. *J. Clin. Inv.*, 56: 1108-17, 1975.
 31. Krauss, R.M., Levy, R.I. et Fredrickson, D.S.: Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. *J. Clin. Inv.*, 54: 1107-24, 1974.
 32. Huttunen, J.K., Ehnholm, C., Kekki, M., et al.: Post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase in normal subjects and in patients with hypertriglyceridaemia: correlations to sex, age and various parameters of triglyceride metabolism. *Clin. Sc. Molec. Med.*, 50: 249-60, 1976.
 33. Eisenberg, S., Bilheimer, D.W., Levy, R.I., et al.: On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein to low density lipoprotein. *Biochim. Biophys. Acta*, 326: 361-77, 1973.
 34. Sigurdsson, G., Nicoll, A. et Lewis, B.: Conversion of very low density lipoprotein to low density lipoprotein. A metabolic study of apolipoprotein B kinetics in human subjects. *J. Clin. Inv.*, 56: 1481-90, 1975.
 35. Quarfordt, S.H., Levy, R.I. et Fredrickson, D.S.: The kinetic properties of very low density lipoprotein triglyceride in type III hyperlipoproteinemia. *Biochim. Biophys. Acta*, 296: 572-76, 1973.
 36. Shore, B. et Shore, V.: An apolipoprotein preferentially enriched in cholesteryl ester-rich very low density lipoproteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 58: 1-7, 1974.
 37. Mahley, R.W., Weisgraber, K.H. et Innerarity, T.: Canine lipoproteins and atherosclerosis. II. Characterization of the plasma lipoproteins associated with atherogenic and nonatherogenic hyperlipidemia. *Circul. Res.*, 35: 722-33, 1974.
 38. Mahley, R.W., Weisgraber, K.H., Innerarity, T., et al.: Swine lipoproteins and atherosclerosis. Changes in the plasma lipoproteins and apoproteins induced by cholesterol feeding. *Biochem.*, 14: 2817-23, 1975.
 39. Mahley, R.W. et Holcombe, K.S.: Alterations of the plasma lipoproteins and apoproteins following cholesterol feeding in the rat. *J. Lip. Res.*, 18: 314-24, 1977.
 40. Ganesan, D., Bass, H.B., McConathy, W.J. et Alaupovic, P.: Is decreased activity of C-II activated lipoprotein lipase in type III hyperlipoproteinemia (broad- β -disease) a cause or an effect of increased apolipoprotein E levels? *Metabolism*, 25: 1189-95, 1976.
 41. Utermann, G., Jaeschke, M. et Menzel, J.: Familial hyperlipoproteinemia type III: deficiency of a specific apolipoprotein (apoE-III) in the very low density lipoproteins. *FEBS Letters*, 56: 352-55, 1975.
 42. Lasser, N.L., Burns, J. et Solar, S.: Type III hyperlipoproteinemia secondary to hypothyroidism. Dans: Atherosclerosis III, Schettler, G. et Weizel, A., Ed., Berlin, Springer-Verlag, pp. 621-25, 1974.
 43. Chait, A., Brunzell, J.D., Albers, J.J. et Hazzard, W.R.: Type-III hyperlipoproteinaemia («remnant removal disease»). Insight into the pathogenetic mechanism. *Lancet*, 1: 1176-78, 1977.
 44. Kostner, G.M.: ApoB deficiency (abetalipoproteinemia): a model for studying the lipoprotein metabolism. Dans: Lipid absorption: biochemical and clinical aspects. Ed. Rommel, K.; co-éd. Böhmer, R., Conférence internationale, Titisee, Allemagne, pp. 203-39, 1975.
 45. Lux, S.E., Levy, R.I., Gotto, A.M. et Fredrickson, D.S.: Studies on the protein defect in Tangier disease. *J. Clin. Inv.*, 51: 2505-19, 1972.
 46. Motulsky, A.G.: The genetic hyperlipidemias. *New Engl. J. Med.*, 294: 823-27, 1976.
 47. Berg, K., Hames, C., Dahlen, G. et al.: Genetic lipoprotein variation and lipid levels in man. *Clin. Gen.*, 10: 97-103, 1976.
 48. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. et Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265-75, 1951.

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

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

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

Division de la formation et de l'évaluation
Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario K1M 1P4
Tél.: (613) 746-8177



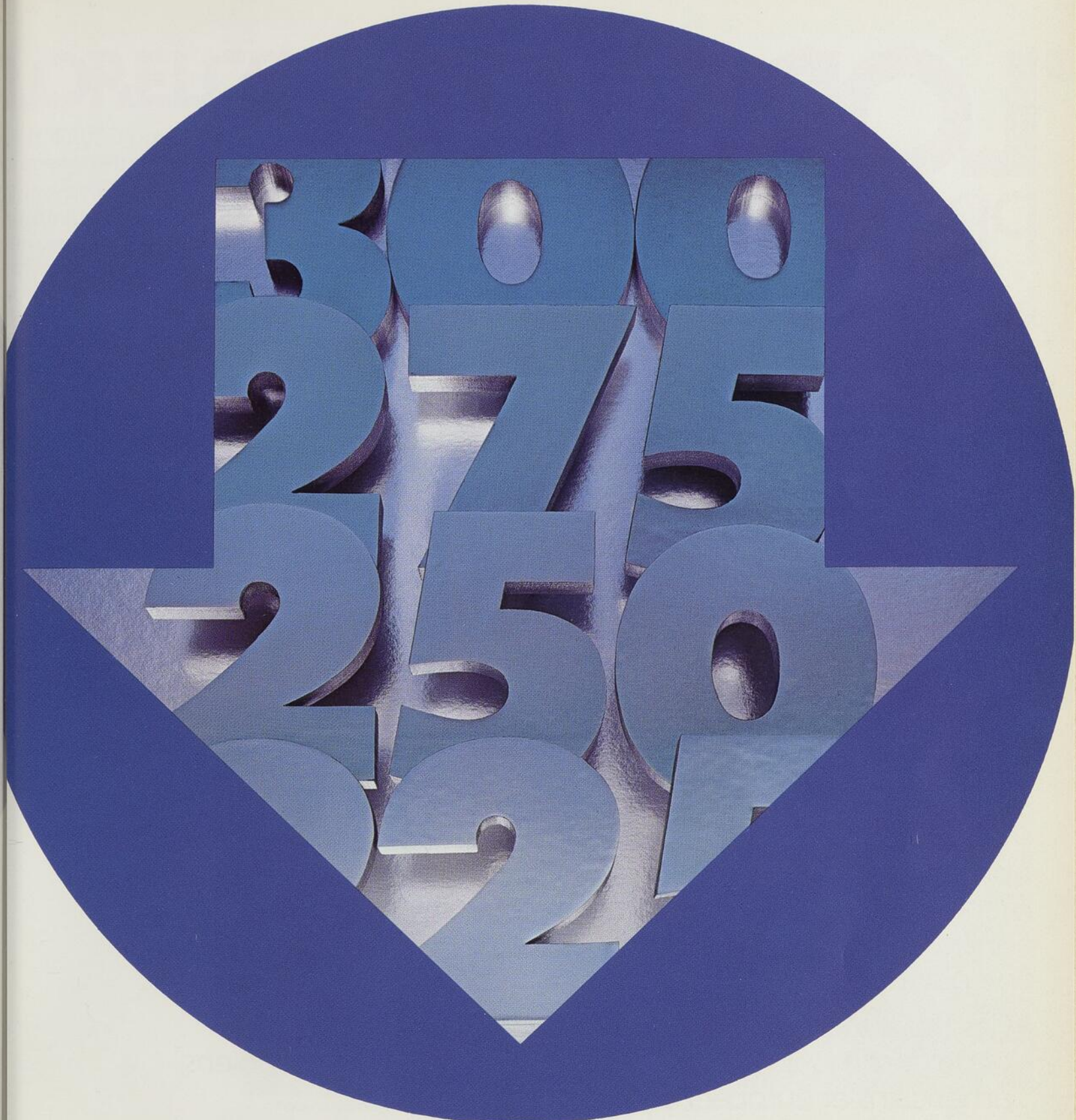
Dans le traitement de l'asthme bronchique

Elixophyllin[®]
capsules 200 mg (théophylline)

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

Cooper

Laboratoires Cooper Limitée, Boisbriand, Québec



PR LORELCO*
PROBUCOL comprimés
de 250 mg
aide à abaisser
l'hypercholestérolémie

le

e)

ADA

PHOTOCOPIÉ PAR LA CHAÎNE DE RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT DE LA CHIMIE ORGANIQUE

LORELCO **PROBUCOL**

comprimés de 250 mg

UN NOUVEAU CHOIX POUR DIMINUER
L'HYPERCHOLESTÉROLÉMIE

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

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

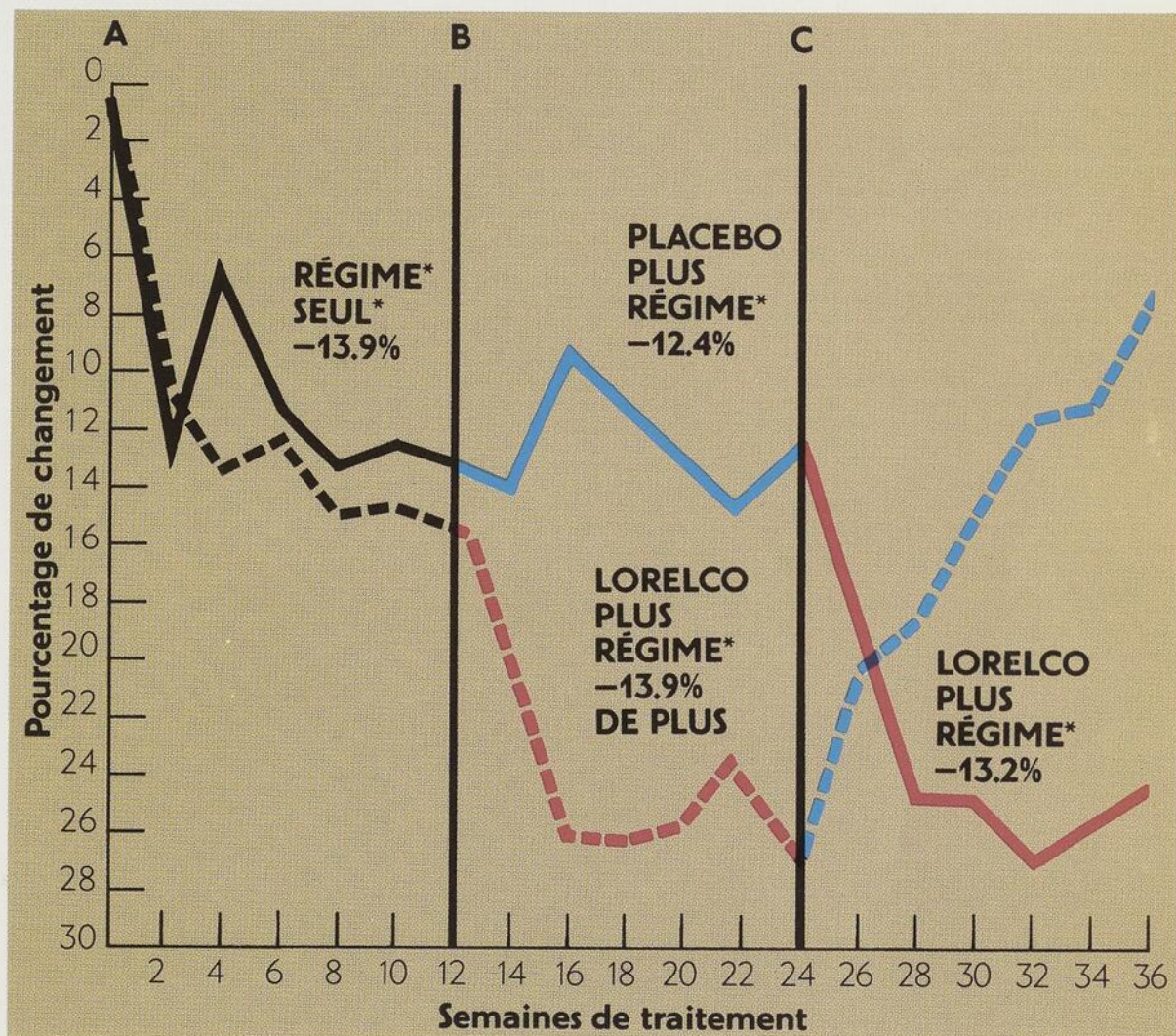
- Ces travaux ont fait l'objet de douzaines de publications et de communications aux congrès scientifiques canadiens, américains et européens.
- BONNE TOLÉRANCE

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

LORELCO*

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

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



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

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

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

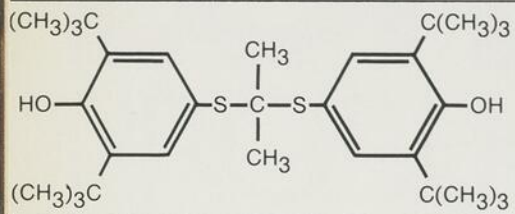
Lorsqu'il s'agit de réduire le taux élevé de cholestérol chez vos patients, considérez l'emploi du LORELCO. LORELCO a été étudié et s'est avéré un agent extrêmement efficace et bien toléré.

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

LORELCO[®]

PROBUCOL

GENT ANTIHYPERCHOLESTÉROLÉMIQUE chimie



RMULE MOLECULAIRE: C₃₁H₄₈O₂S₂

IDS MOLECULAIRE: 516.84

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les effets secondaires moins fréquents sont: hyperhidrose, sudation fétide et léthargie angéonévrologique; ces effets se manifestent chez moins de 1 patient sur 10.

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

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

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

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

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

PHARMACOLOGIE CLINIQUE: Le seul effet pharmacologique constant du probucol observé chez l'homme porte uniquement sur le cholestérol sérique. Il est impossible de prédire si un patient donné répondra ou non au médicament. En général, l'intensité de la réponse n'est pas accrue lorsqu'on excède les limites posologiques recommandées bien que le degré de la réponse soit relié de façon globale au taux de cholestérol sérique initial. Les études à brève échéance (3 mois) menées à double insu et comprenant un groupe témoin traité au placebo ont démontré que le LORELCO abaissait le cholestérol de 10% ou plus par rapport à la valeur initiale et cela chez 58% des patients; seulement 16% des patients traités au placebo pendant cette étude ont manifesté une telle baisse. Lors d'études similaires menées à longue échéance (12 mois), on a remarqué que 67% des patients traités au LORELCO présentaient, après une période de douze mois, un taux de cholestérolémie de 10% inférieur à la valeur initiale; par comparaison, seulement 32% des patients traités au placebo ont subi une baisse semblable.

Soixante-dix pour cent des 700 patients participant aux études ouvertes, non contrôlées et prolongées ont manifesté une diminution de la cholestérolémie d'au moins 10% après douze mois. Trois cent quinze des 700 patients initiaux ont poursuivi le traitement pendant au moins quatre ans, période après laquelle on a constaté une réduction moyenne de 20% du taux de cholestérol sérique par rapport à la valeur basale.

L'analyse des effets du probucol sur les patients groupés selon la classification de Fredrickson a démontré que le médicament abaissait la cholestérolémie chez les patients de type II, III et IV. Aucune réponse du taux de cholestérol sérique n'a été enregistrée chez le petit nombre de patients de type II homozygotes qui ont été traités avec le médicament.

Ni la race, ni l'âge, ni le sexe ne semblent influencer l'activité hypocholestérolémique du LORELCO et il n'y a aucun signe indiquant la présence d'un "phénomène de rebond".

Pour ce qui a trait à l'effet hypocholestérolémique, une réponse au traitement se manifeste généralement au cours des quatre premières semaines de traitement. On n'a pas démontré la présence d'un effet constant sur les triglycérides sériques ou sur les taux de phospholipides. L'administration prolongée du médicament n'a pas influencé les enzymes sériques, les épreuves des fonctions hépatique et thyroïdienne, la clearance urinaire de la créatinine, le test de tolérance au glucose, la réponse de l'insuline et de l'hormone de croissance aux hydrates de carbone administrés oralement, les paramètres hématologiques, le tracé de l'ECG ou la fonction corticosurrénale chez l'humain. Par contre, on a observé une diminution de l'excrétion urinaire de 24 heures des 17-céto stéroïdes et des métabolites de la 11-désoxycortisole chez certains patients prenant du LORELCO pendant une période prolongée. On n'attache cependant aucune importance clinique à ces observations. Une inversion apparente des variations diurnes normales des taux plasmatiques des 11(OH) corticostéroïdes fut signalée par un chercheur qui attribue ce phénomène à un effet d'interférence au niveau de la fonction corticosurrénale par un test de tolérance au glucose d'une durée de 5 heures effectué à cette occasion. Le LORELCO n'entrave pas l'efficacité thérapeutique et ne modifie pas le dosage des anticoagulants ou des médicaments hypoglycémisants. Une élévation des taux de triglycérides sériques peut parfois se manifester lorsque le LORELCO est administré à des patients recevant déjà du clofibrate et l'expérience clinique limitée indique que les deux médicaments ne manifestent habituellement pas un effet hypocholestérolémique additif. (Voir MISE EN GARDE).

TOXICOLOGIE: Des études de toxicité approfondies furent menées avec le probucol chez la souris, le rat, le lapin, le singe, le cochon nain et le chien. En raison des quantités requises, il n'a pas été possible de déterminer une DL₅₀ buccale exacte chez le rat et la souris. Des doses buccales uniques de 5280 mg/kg de poids n'ont pas causé de morts ni de signes cliniques de toxicité chez ces deux espèces. Les rats ont toléré des doses buccales quotidiennes de 3852 mg/kg pendant quatorze journées consécutives et des doses moyennes quotidiennes de 3196 mg/kg de poids, administrées dans la diète pendant 91 jours

sans apparition d'effets nuisibles. Les épreuves de la fonction hépatique sont demeurées en deçà des limites normales, à l'exception de la glutamyl déshydrogénase. Des doses de probucol de 800 mg/kg/jour, administrées pendant 24 mois à des rats, n'ont pas provoqué d'altérations cliniques pathologiques.

Les études de toxicité chronique effectuées chez le singe rhésus (*macaca mulatta*) à qui on a administré le probucol à raison de 500 mg/kg/jour pendant des périodes allant jusqu'à 8 ans n'ont pas indiqué la présence d'effets toxiques attribuables au médicament.

Toutefois, 12 des 31 chiens Beagle ayant reçu du probucol lors d'une étude de toxicité chronique de 2 ans sont subitement décédés de fibrillation ventriculaire. Les études subséquentes ont démontré que le probucol sensibilise le myocarde canin à l'épinéphrine exogène et endogène, provoquant ainsi fibrillation ventriculaire. Par contre, l'administration intraveineuse d'épinéphrine n'a pas induit de fibrillation ventriculaire chez les singes traités au probucol. Au cours d'autres études, la fibrillation ventriculaire ne s'est manifestée chez les singes, les cochons nains ou les rats ayant reçu du probucol et dont le myocarde était en état de sensibilisation induite par la ligature chirurgicale de la branche ascendante de l'artère coronaire antérieure. Pendant l'étude menée chez le rat, on a rapporté que l'examen macro- et microscopique du cœur démontrait significativement moins de lésions du myocarde chez les rats ayant reçu le probucol par rapport aux animaux témoins. Tel que mesuré le taux de survie et l'examen microscopique du myocarde, l'administration de probucol n'a pas causé d'effets délétères chez les rats mâles ayant myopathies cardiaques induites par une intervention chirurgicale provoquant une coarctation de l'aorte, ou chimiquement par l'injection intra-péritonéale de chlorure de cobalt ou d'isoprotérénol. On a rapporté significativement moins de dommages au myocarde chez les animaux traités au probucol comparativement aux témoins, chez les groupes traités à l'isoprotérénol.

Ces études indiquent que le phénomène de "sensibilisation du myocarde à l'épinéphrine causée par le probucol" observé chez le chien est spécifique à cette espèce.

Les études sur la reproduction menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de lésions du fœtus pouvant être associées au probucol, bien qu'on ait démontré que le médicament traverse la barrière placentaire chez le rat. On a également démontré que le probucol est excrété dans le lait maternel.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: La posologie recommandée pour les adultes est de 500 mg (deux comprimés de 250 mg) deux fois par jour, matin et soir, à jeun.

PRÉSENTATION: LORELCO est présenté sous forme de comprimés blancs laque contenant 250 mg de probucol et offert en flacons de 120 comprimés.

BIBLIOGRAPHIE: 1. Drake, John W., Bradford, Reagan H., McDearmon, Marvin et Furman, Robert H.: The Effect of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-*t*-butylphenol) (DH-581) on Serum Lipids and Lipoproteins in Human Subject. *Metabolism*, Vol. 18, No. 11, 916-925 (1969). 2. Barnhart, James W., Ph. Sefranka, Joan A., B.S., et McIntosh, David D., A.B.: Hypocholesterolemic Effect of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-*t*-butylphenol) (Probucol). *The American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 23, No. 9, 1229-1233 (1970). 3. Kritchevsky, David., Kim, Hong K., et Tepper, Shirley A.: Influence of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-*t*-butylphenol) (DH-581) on Experimental Atherosclerosis in Rabbits. *Proceedings Society Experimental Biology & Medicine*, Vol. 136, No. 4, 1216-1221 (1971). 4. Kritchevsky, David.: New Hypolipidemic Agents. *Federation Proceedings*, Vol. 30, No. 3, 835-840 (1971). 5. Kalam, Zannis, M.D., Dacquist, Michael P., M.D., Kornett, George S.: Biphenylidene (Probucol): A New Hypocholesterolemic Agent. *Current Therapeutics Research*, Vol. 13, No. 11, 692-694 (1971). 6. Danowski, T. S., M.D., Vest, J. W., M.D., Sunder, J. H., M.A., Gonzalez, A. R., M.D., Khurana, R. C., M.D., Jung, Y., M.D.: Endocrine and Metabolic Indices During Administration of Lipophilic Bis-Phenol, Probucol. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 12, No. 6, 929-934 (1971). 7. Miettinen, Tatu.: Mode of Action of a New Hypocholesterolemic Drug (DH-581) in Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, Vol. 15, 163-176 (1971). 8. Polachek, A. A., M.D., Katz, Hyman I., M.D., Sack, Josua, M.D., Selig, Joseph, M.S., et Littman, Maxwell, M.D., Ph.D.: Probucol in the Long-term Treatment of Hypercholesterolemia. *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 1, No. 6, 323-330 (1973). 9. Mollo, J. A., Gerb, C. G., et Robinson, V. B.: Toxicity of 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-*t*-butylphenol), Probucol, in Mice, Rats, Dogs and Monkeys. *Demonstration of Species-Specific Phenomenon. Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 2, 590-593 (1973). 10. Marshall, F. N., et Lewis, J. E.: Sensitization of Epinephrine-Induced Ventricular Fibrillation Produced by Probucol in Dog. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. 24, 594-602 (1973). 11. Duncan, Charles, et Best, Maurice M.: The Additive Effects of Clofibrate and Probucol (DH-581). *Rat Serum Cholesterol. Atherosclerosis*, 17: 161-166 (1973). 12. Harris, Robert S., Jr., M.D.: Long-term Oral Administration of Probucol 4,4'-(Isopropylidenedithio)bis(2,6-di-*t*-butylphenol) (DH-581) in the Management of Hypercholesterolemia. *Journal of the American Geriatrics Society*, Vol. XXII, No. 4, p. 1 (1974). 13. Nash, David T., M.D.: Safety and Efficacy of Probucol During 0 Year of Administration. *The Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 14, Nos. 8&9, août-sept. (1974). 14. Brown, Helen B., Ph.D., et de Wolfe, Victor G., M.D.: The Additive Effect of Probucol on Diet in Hyperlipidemia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 16, No. 1, Part 1, pp. 44-50, juillet (1974). 15. Miettinen, T. A., M.D., et Toivonen, M.D.: Treatment of Severe and Mild Hypercholesterolemia with Probucol and Neomycin. *Postgraduate Medical Journal*, 1975, (Suppl. 8), 71-75. 16. Innes, Ian R., M.D., Weisman, Harvey, Ph.D., et Davidson, William J., Ph.D.: Reduction in Infarct Size by Probucol after Coronary Ligation (Sous presse). 17. Davidson, William J., Ph.D., Weisman, Harvey Ph.D., et Innes, Ian R., M.D.: Protection Against Isoproterenol-Induced Myocardial Lesions with Probucol. (Rapport à paraître remis à la compagnie). 18. LeLorier, J., M.D., Ph.D., F.R.C.P.(C.), Quidoo, S., R.N., Cacan, S., M.Sc., Huang, Yung-Shen, Ph.D., Davignon, J., M.D., M.Sc., F.A.C.P., F.R.C.P.(C). "Diet and Probucol in Lowering Cholesterol Concentrations." *Archives of Internal Medicine*, Vol. 137, octobre 1977.

Monographie sur demande.

MEMBRE

ACIM

*Marque de commerce de The Dow Chemical Company



DOW, PRODUITS PHARMACEUTIQUES

Dow Chemical of Canada, Limited
Richmond Hill, Ontario

ÉTUDE AU MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE DE DÉRIVATIONS ARTÉRIO-VEINEUSES EN SILICONE IMPLANTÉES CHEZ DES PATIENTS EN HÉMODIALYSE

C. GOSSELIN, R. GUIDOIN, J. DUBÉ, B. DOYON, D. DOMURADO,
M. MAROIS et M. TREMBLAY¹

En 1960, Dillard, Quinton et Scribner furent les premiers à implanter la dérivation artério-veineuse en silicone comme voie d'accès aux vaisseaux chez deux patients souffrant d'insuffisance rénale chronique: le premier mourut 11 ans plus tard d'une attaque cardiaque, le second vit encore^{1, 2}. L'opération, mineure en soi, fut cette étape extrêmement importante qui devait ouvrir la voie à l'hémodialyse chronique comme moyen thérapeutique de soutien pour les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale.

¹Laboratoire de Chirurgie Expérimentale, Centre de Biomédecine et Département de Chirurgie, Université Laval, Québec G1K 7P4 et Hôpital Saint-François d'Assise, 10 rue de l'Espinay Québec (3) G1L 3L5.

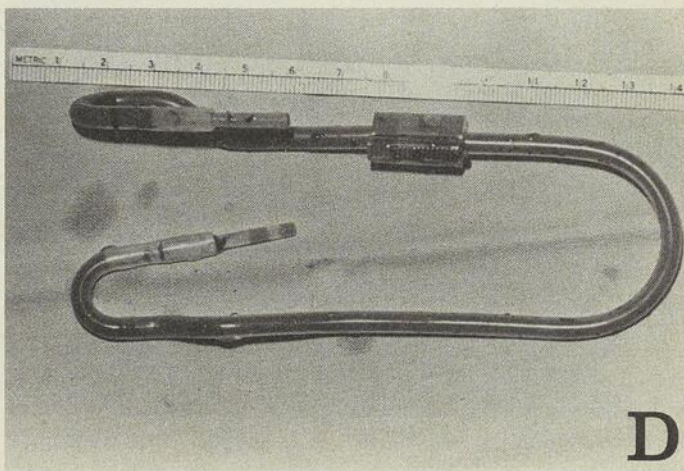
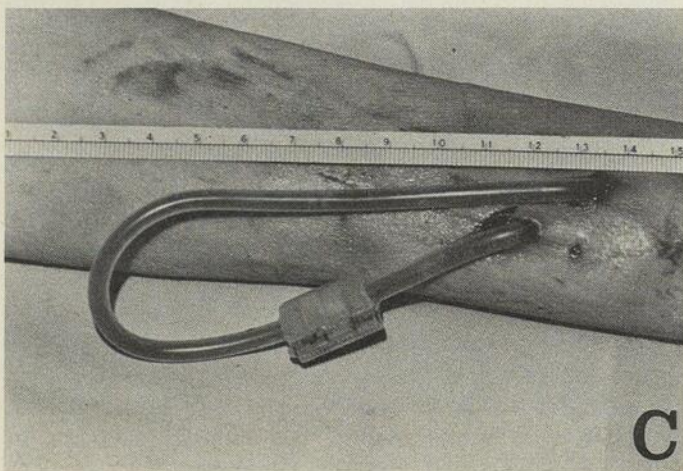
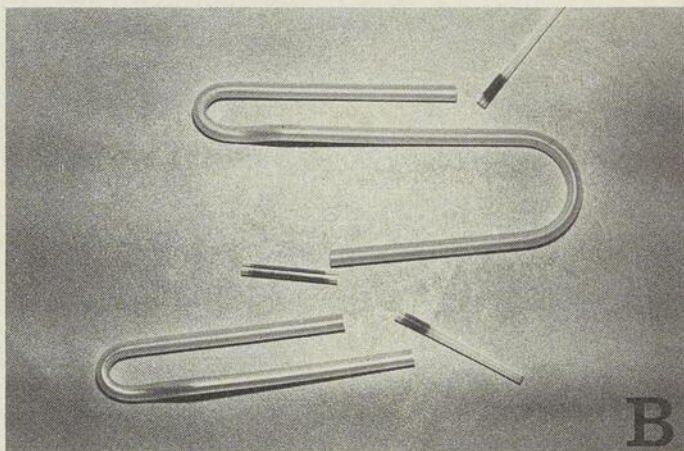
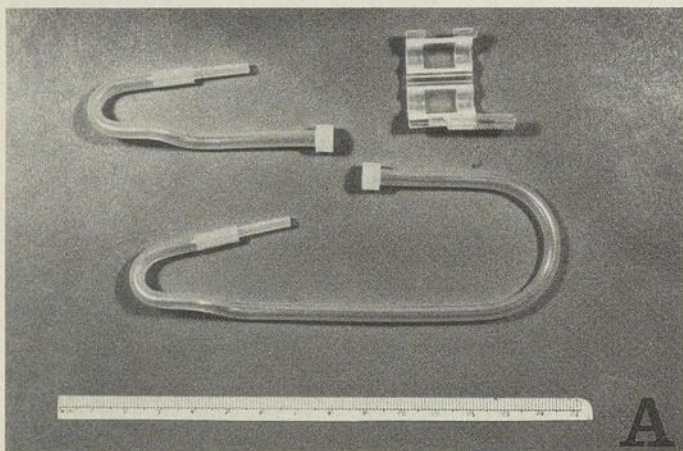
Adresser correspondance au docteur Robert Guidoin, Laboratoire de Chirurgie Expérimentale, Centre de Biomédecine, Université Laval, Québec G1K 7P4.

La fistule interne de Cimino-Brescia est préférable pour l'hémodialyse chronique mais elle ne peut éliminer ce dispositif puisqu'elle requiert un temps d'attente d'environ trois semaines avant d'être utilisable³. La dérivation artério-veineuse en silicone est donc irremplaçable, que ce soit pour cette période ou dans les cas aigus. Parmi les reproches formulés figure la propension à thromboser. Les observations que nous rapportons ici sont d'ailleurs l'illustration d'un phénomène connu dont le côté dramatique s'est estompé peu à peu, puisqu'elle n'est généralement plus une solution à long terme pour l'accès aux vaisseaux.

MÉTHODE

Nous avons collecté 15 shunts artério-veineux

Fig. 1 — Dérivations Baxter-Travenol (A) et Extracorporel (B) avant implantation et shunt Baxter-Travenol «in situ» (C) et immédiatement après l'ablation (D).



préalablement implantés chez 13 patients, 9 hommes et 4 femmes dont l'âge variait de 26 à 72 ans (moyenne 48.5), souffrant de maladies rénales nécessitant un traitement par hémodialyse. L'étiologie des différentes formes d'insuffisance rénale s'établissait comme suit: nécrose tubulaire aigue 5, néphropathie obstructive 3, néphro-angiosclérose nécrisante 2, glomérulonéphrite chronique 2, rein polykystique unique 1. Six patients souffrant d'insuffisance rénale aigue furent guéris; deux autres durent être traités en dialyse chronique à raison de deux par semaine, la lésion rénale étant irréversible. Les cinq derniers le furent également.

Ainsi, les dérivations ont été implantées pour donner une voie d'accès aux vaisseaux qui soit im-

médiatement utilisable. Leur utilisation s'est limitée à la période de développement de la fistule dans les cas chroniques et à celle de traitement dans les cas aigus.

Nous avons employé deux types de dérivations en silicone: le premier était manufacturé par Travenol (Morton Grove, Illinois, U.S.A.) et le second par Extracorporeal (King of Prussia Pa, U.S.A.). Chacun se divisait en deux parties en élastomère de silicone d'inégales longueurs la plus courte pénétrait dans l'artère au moyen d'un petit tube de téflon plus rigide que le silicone, la plus longue pénétrait dans la veine de la même façon. En dehors des périodes de dialyse, ces deux parties étaient appliquées l'une contre l'autre au moyen d'un dispositif externe dans

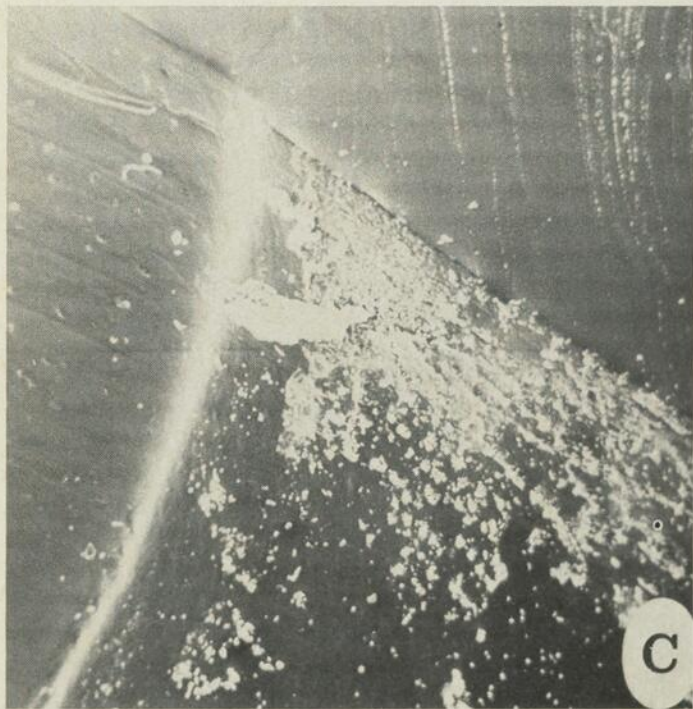
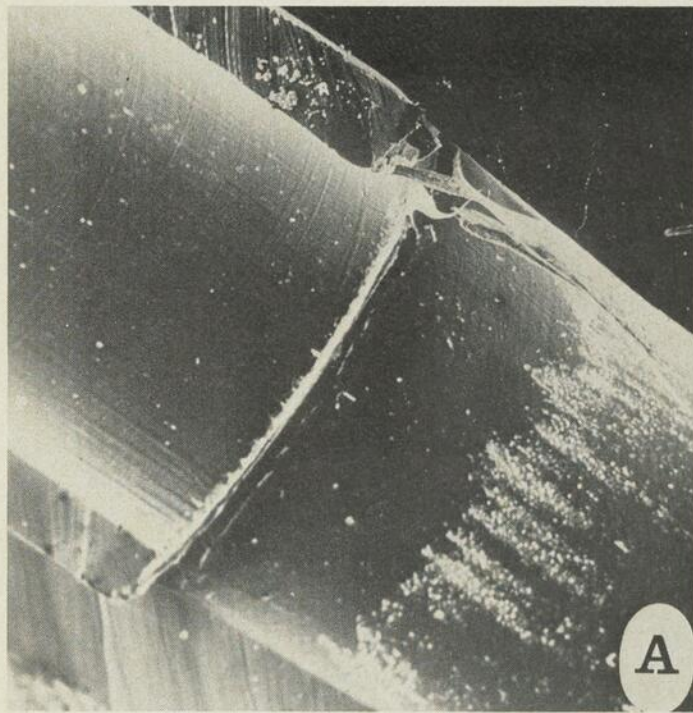


Fig. 2 — Dépôts observés du côté artériel dans deux dérivations de type Travenol laissés en place pendant 30 jours chez des malades chroniques. Les dépôts thrombotiques apparaissaient quelque deux millimètres en aval du petit

tube en téflon dans le premier cas et étaient peu abondants (A: x 30; B: x 100). Toutefois, dans le deuxième cas, l'existence de thrombi muraux peu adhésifs suggérait la possibilité d'embolies (C: x 200; D: x 500).

TABLEAU I
LES SHUNTS ANALYSES ET LEUR ÉTAT

<i>Etat des Patients</i>	<i>Nombre de Patients</i>	<i>Nombre total de Shunts</i>	<i>Travenol</i>		<i>Extracorporeal</i>	
			<i>Fonctionnel</i>	<i>Thrombosé</i>	<i>Fonctionnel</i>	<i>Thrombosé</i>
Aigu	6	7	1	2	2	2
Aigu Irréversible (devient chronique)	2	3	1	1	1	0
Chronique	5	5	2	0	1	2
TOTAL	13	15	4	3	4	4

le premier cas et jointes à l'aide d'un petit tube de téflon interne dans le second. Sur un total de 15 dispositifs, nous avons employé 7 modèles Travenol

et 8 modèles Extracorporeal. Il nous a fallu ré-intervenir deux fois (un cas aigu et un autre chronique) avant la fin de la période où le besoin en était requis.

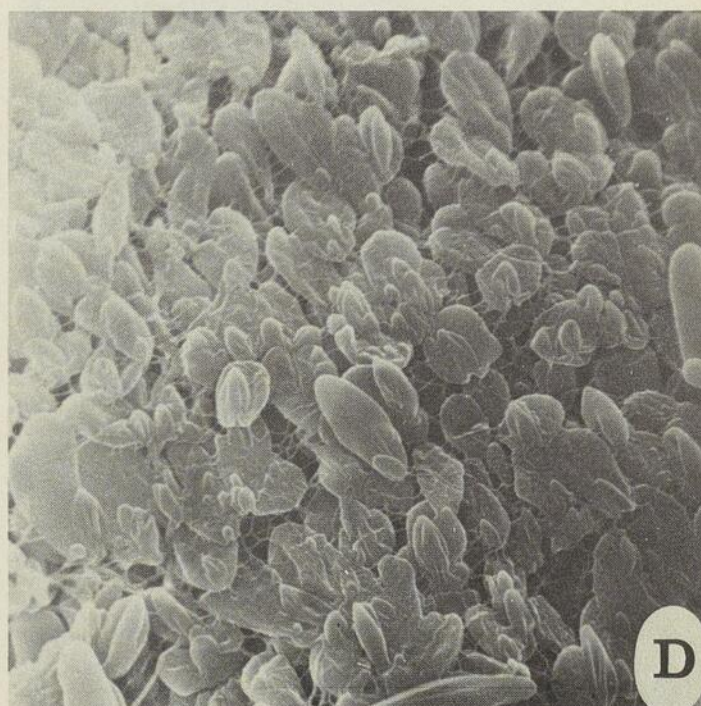
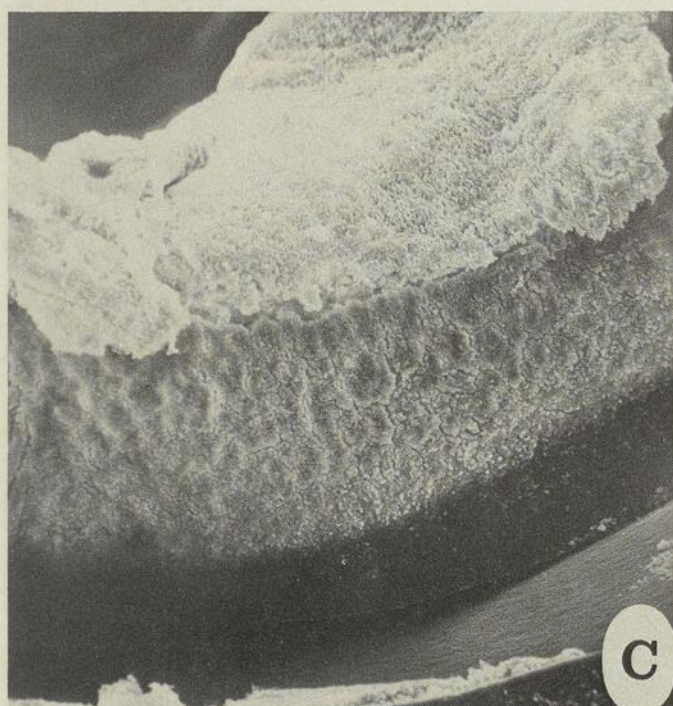
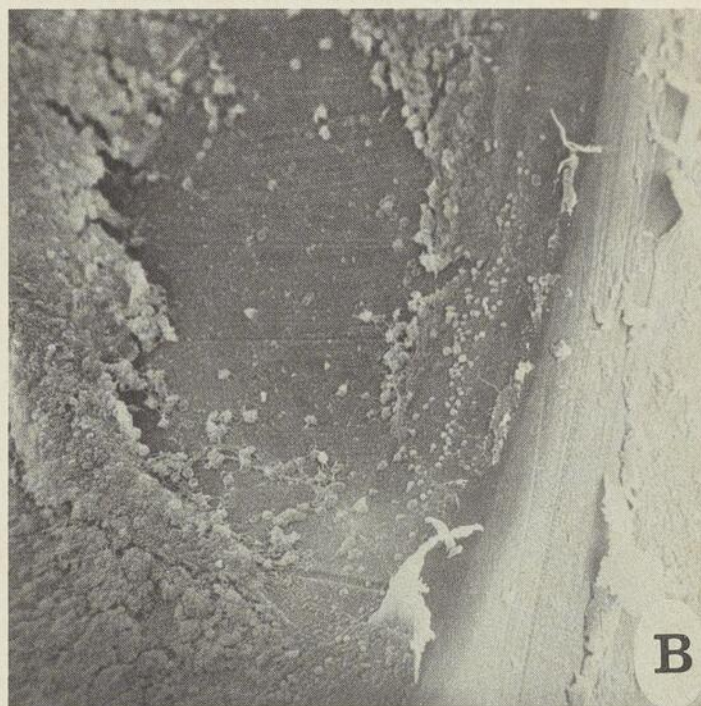
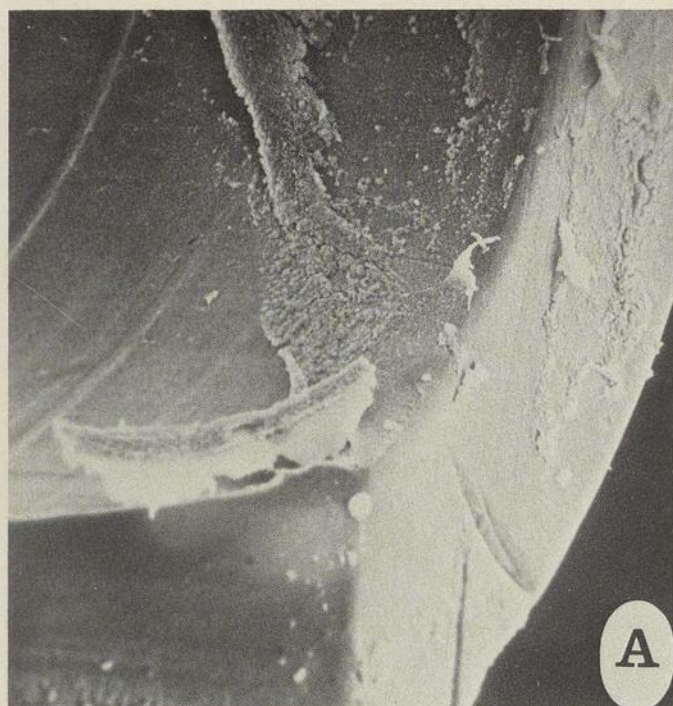


Fig. 3 — L'étendue et l'importance des coagulats observés dans un même dispositif de type Extracorporeal étaient

extrêmement différents côté artériel (A: x 100; B: x 200) et côté veineux (C: x 100; D: x 2000).

Dans les deux cas, il s'agissait d'un dispositif Travenol.

Lors de l'ablation, les dérivations étaient immergées dans un récipient contenant du sérum physiologique hépariné afin d'éliminer les éléments sanguins non adhésifs. Lorsque la thrombose était totale, elles étaient rejetées. Lorsqu'elles étaient demeurées fonctionnelles, elles étaient coupées en plusieurs parties qui étaient alors identifiées et laissées quelques jours dans une solution isotonique de glutaraldéhyde. Les spécimens étaient ensuite lavés à l'eau distillée, puis séchés à l'éthanol en utilisant des concentrations croissantes jusqu'à l'alcool absolu. Le séchage final

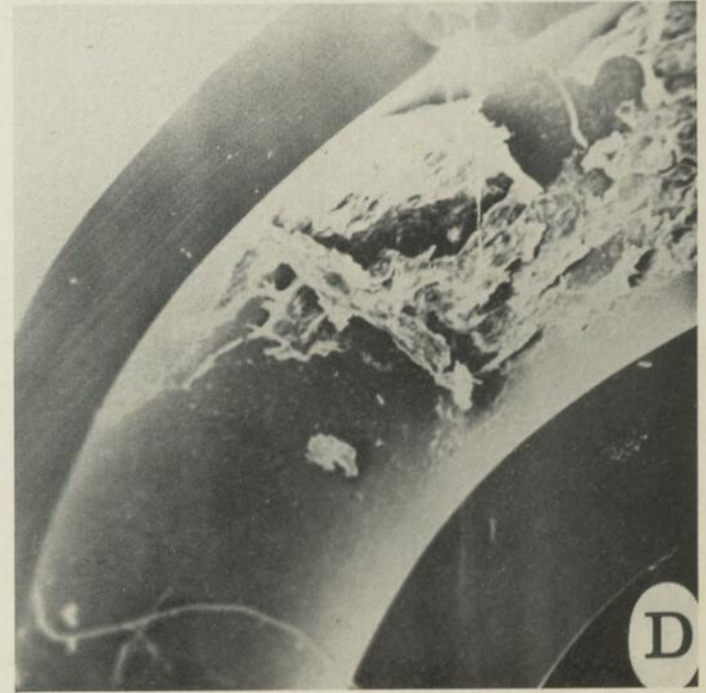
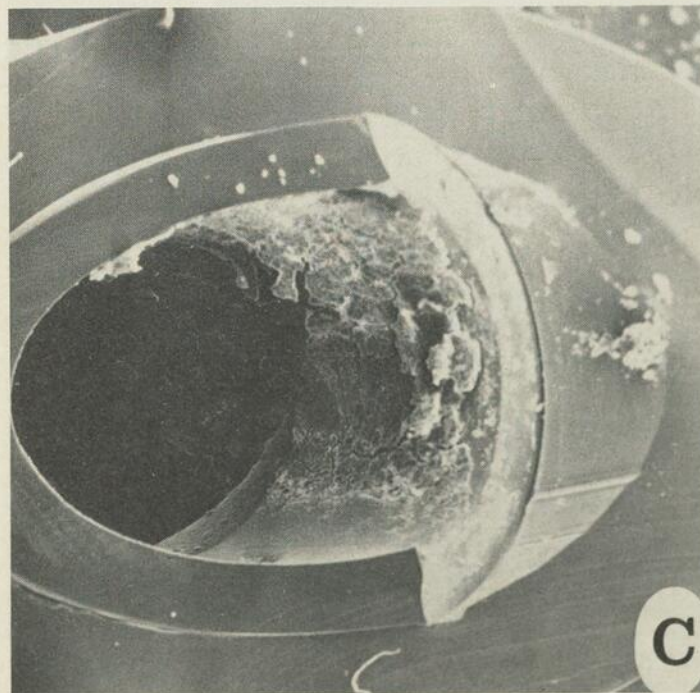
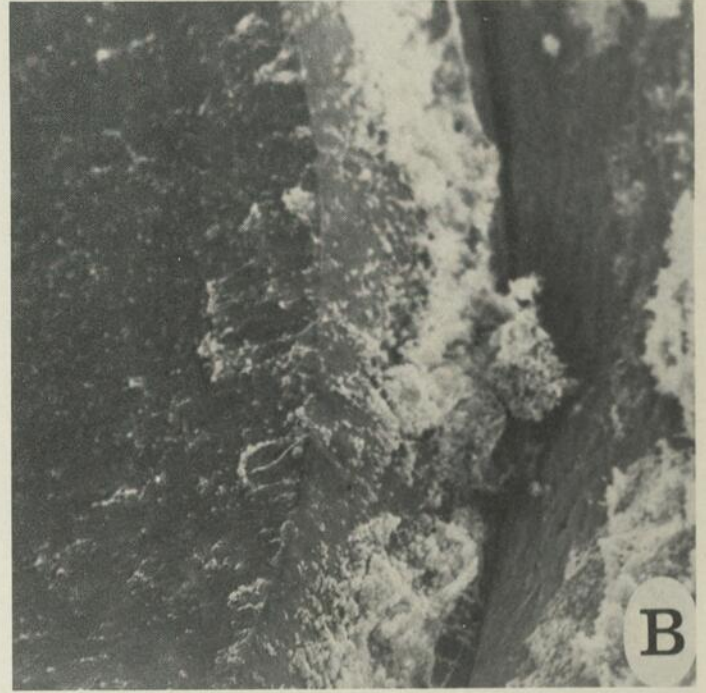
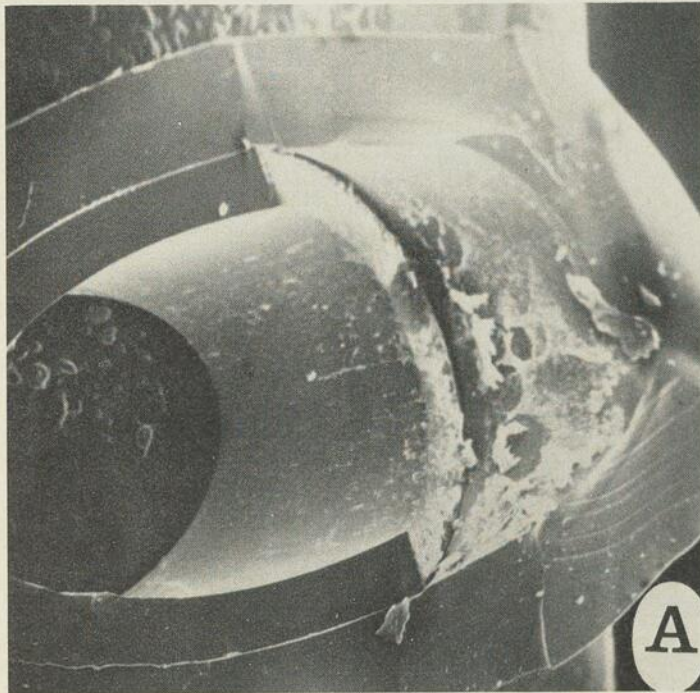
était réalisé dans un dessiccateur. Les spécimens étaient alors fixés sur des supports à l'aide d'une peinture conductrice à l'argent avant d'être recouverts d'une couche d'environ 200 Å d'or-palladium qui permettait de les observer au microscope électronique à balayage en utilisant une tension de 20 kv.

RÉSULTATS

Nous avons analysé 4 dispositifs Travenol sur 7 puisque 3 thrombosèrent et 4 Extracorporeal sur 8 pour la même raison. La répartition détaillée de ceux-ci est donnée en Tableau 1.

D'une façon générale, quelle que soit la dérivation employée, les dépôts thrombotiques, côté artériel, apparaissaient $\frac{1}{2}$ à 2 millimètres en aval de la limite téflon/silicone. Leur répartition était probablement fonction du débit sanguin comme le montre la figure 2. Il s'agissait de 2 dispositifs de type Travenol,

Fig. 4 — Autre illustration du même phénomène dans une dérivation de type Travenol extrémité artérielle (A: x 30; B: x 100) et extrémité veineuse (C: x 30) différaient de façon substantielle. Par ailleurs, les coagulats tendaient à envahir les courbures (D: x 30).



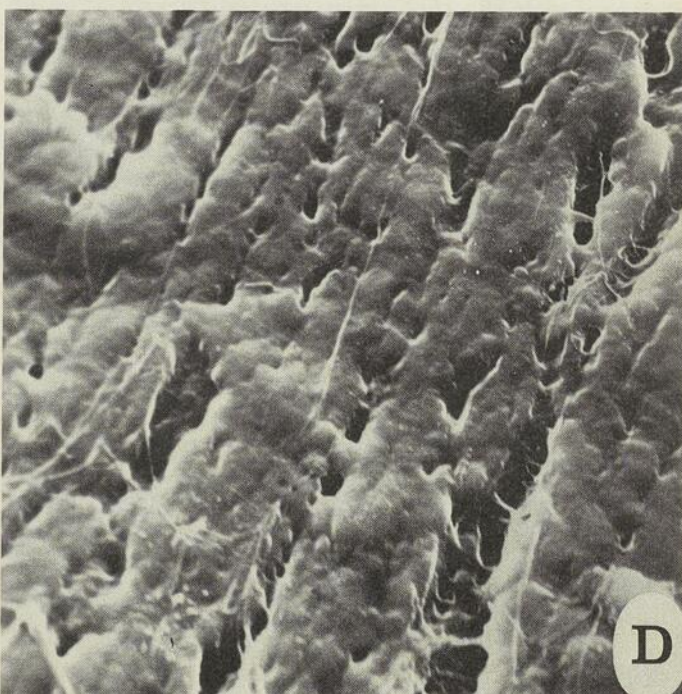
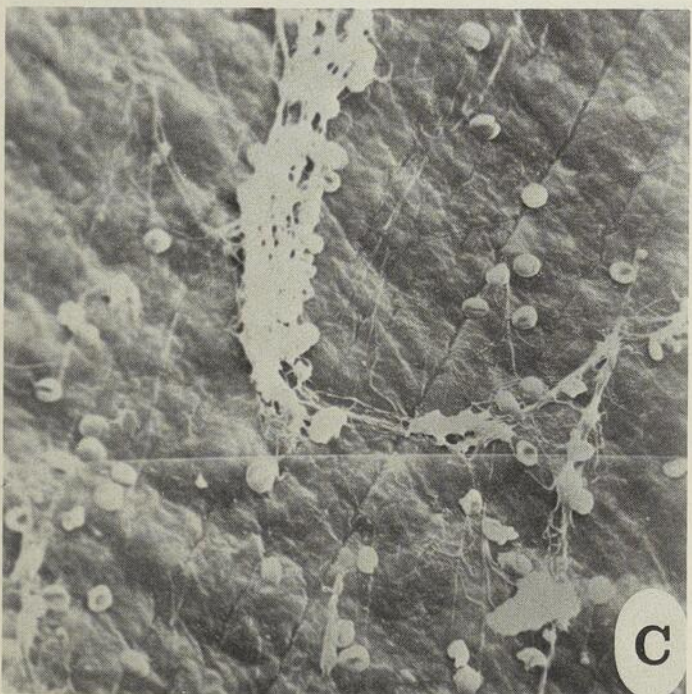
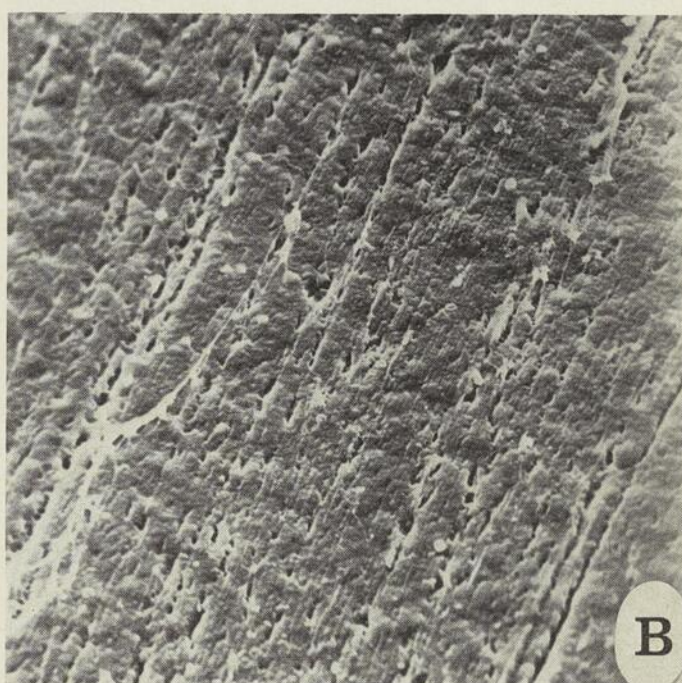
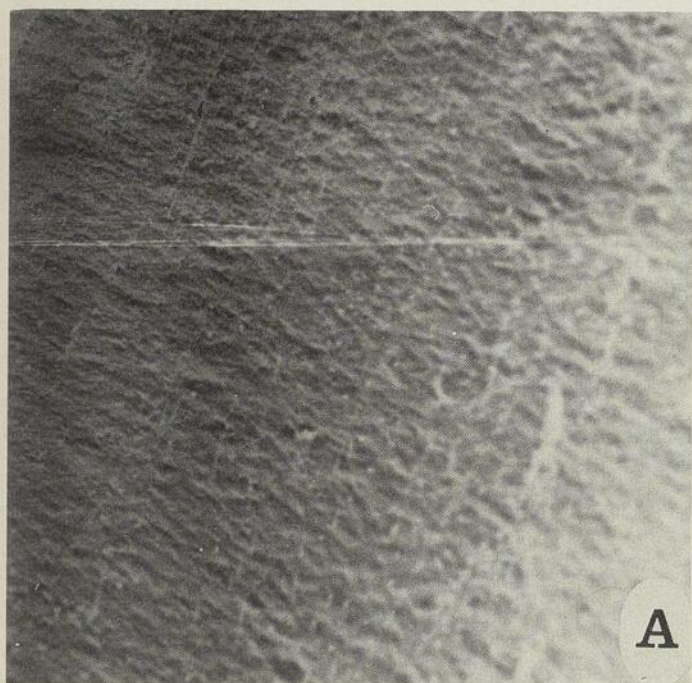
laissés en place 30 jours chez deux malades chroniques. La figure 3 illustre le cas d'un autre dispositif de type Extracorporeal, laissé en place pendant 30 jours dans l'avant-bras droit d'un patient de 26 ans, souffrance de glomérulonéphrite chronique. Alors que le tube de téflon inséré dans l'artère (A,B) était demeuré relativement propre, l'autre inséré dans la veine était recouvert d'un coagulat très important susceptible de conduire à la thrombose complète (C,D). La figure 4 illustre le même phénomène chez une patiente de 55 ans: (A,B) extrémité artérielle, (C) extrémité veineuse. Toutefois, il convient d'ajouter que les courbures, causes de changements hémodynamiques importants, avaient tendance à se découvrir de coagulats (D). Les dépôts observés sur les parties droites du tube prenaient différents aspects depuis la couche homogène de fibrine très rarement interrompue (figure 5) chez ce patient de 50 ans souffrant de nécrose tubulaire aiguë (dispo-

sitif Travenol, laissé en place 14 jours), jusqu'aux coagulats de types variés dans un même type de dérivation, laissé en place 42 jours chez une patiente de 30 ans souffrant d'angéite nécrosante (figure 6).

D'une manière générale, les dépôts étaient beaucoup plus adhésifs et abondants du côté veineux, ce qui tendrait à montrer que les coagulats étaient d'autant plus abondants que le tube était plus long. Par ailleurs, l'aspect de certains thrombi muraux suggérait que ceux-ci pouvaient se détacher sous forme d'embolies.

Nous avons, par ailleurs, observé que le silicone des dispositifs Travenol dont les extrémités étaient assemblées à l'aide d'un dispositif externe, pouvait

Fig. 5 — Couche homogène de fibrine qui recouvrait la partie droite d'une dérivation de type Travenol (A: x 100; B: x 400; C: x 1000; D: x 5000).

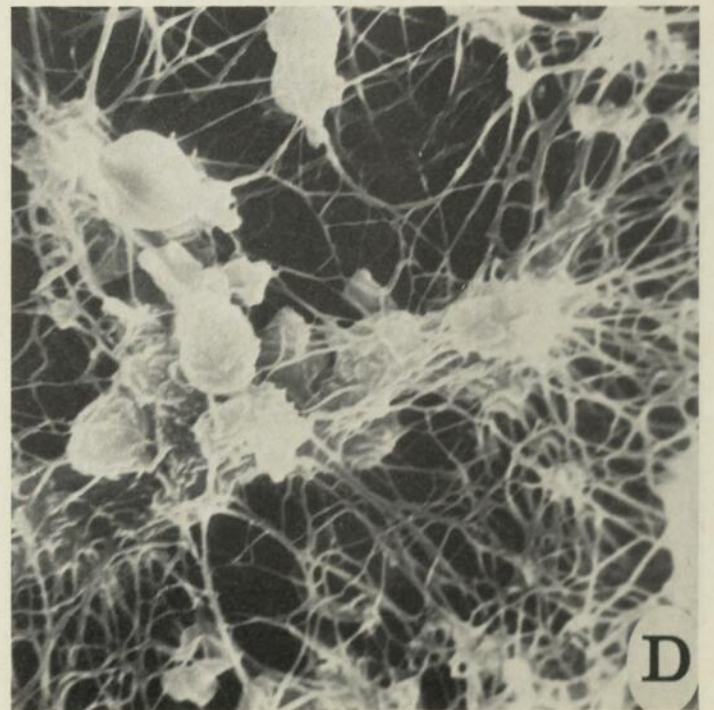
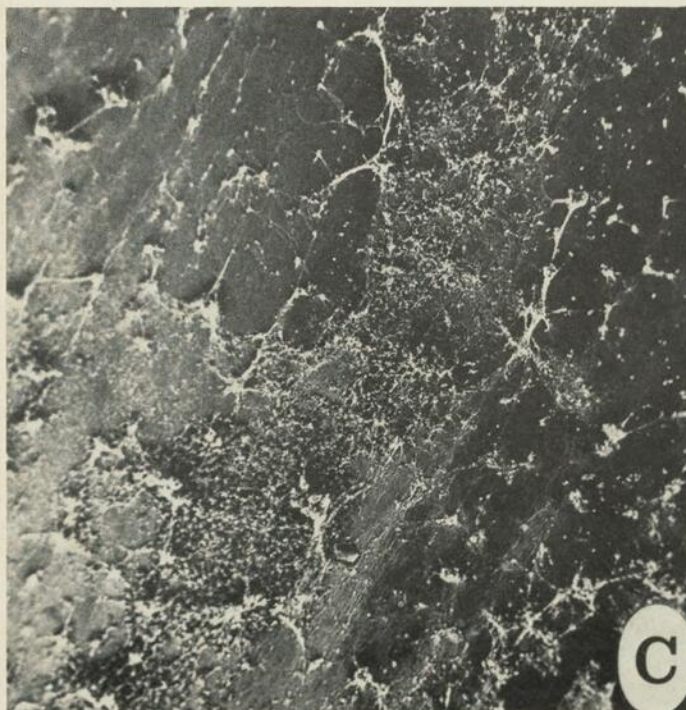
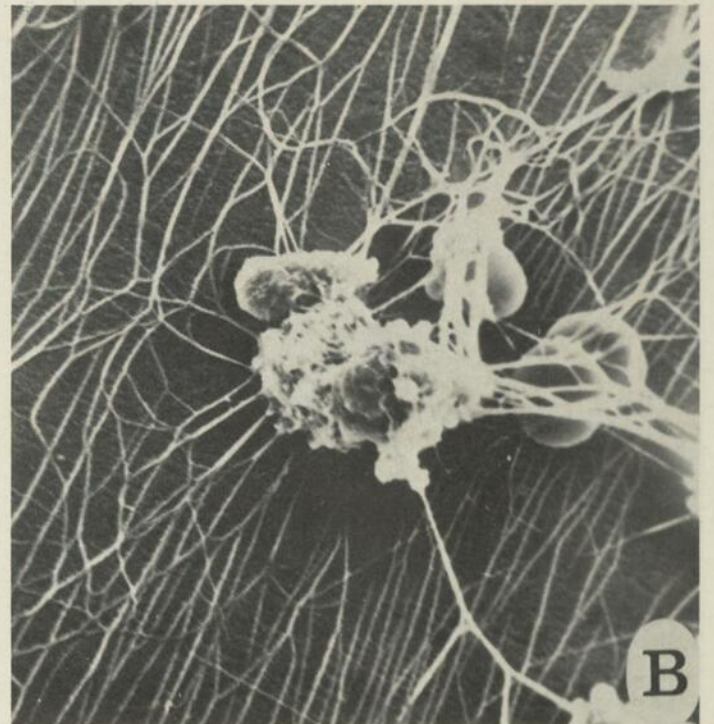
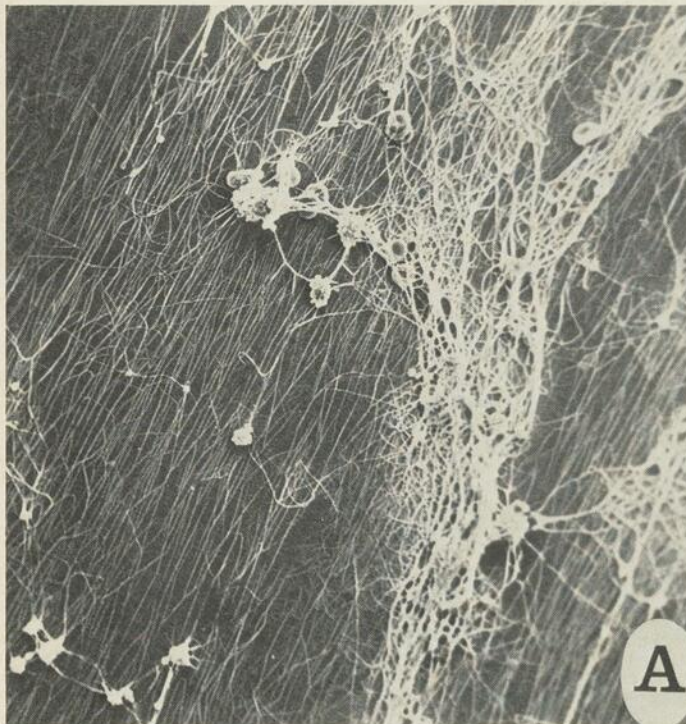


être endommagé. Après 14 jours d'implantation chez un malade souffrant de nécrose tubulaire aiguë, la surface du silicone des embouts était très fortement altérée (figure 7). Ces dommages avaient vraisemblablement été causés par du sang emprisonné entre les 2 embouts lorsque ceux-ci furent juxtaposés et immobilisés. Ces dommages pourraient également être dus aux manipulations, qui furent toutefois limitées puisque le malade ne fut dialysé qu'une seule fois.

DISCUSSION

Il est bien évident que le dispositif de Quinton-

Fig. 6 — Différentes formes présentées par les coagulats dans les parties droites de dérivations du même type (A: x 500; B: x 2000; C: x 300; D: x 2000).



Scribner fut une étape marquante dans le développement de l'hémodialyse. Avant d'utiliser la fistule interne de Cimino-Brescia, nous ne disposions d'aucun autre outil pour l'accès chronique aux vaisseaux. Il comporte cependant des risques tels: infection, thrombose, embolisation et/ou destruction du silicone.

La présence d'une flore infectieuse sur le site d'un tel dispositif a déjà été rapportée par Rebel⁴. Celui-ci a noté, en accord avec d'autres auteurs, que la présence de staphylocoques dorés était la plus fréquente. Toutefois, il affirmait que la fistule de Cimino-Brescia présente une plus grande densité de micro-organismes que le dispositif artério-veineux, en silicone, ceci étant relié aux processus de désinfection. Nous n'avons rien observé de tel dans notre série.

La thrombose, quant à elle, ne peut guère être évitée. Toute surface étrangère exposée au sang entraîne une réponse inflammatoire de celui-ci: il y a coagulation. La progression des thrombi peut être partiellement prévenue en adsorbant de l'albumine sur la surface du shunt avant implantation⁵. À cet effet, les travaux de Domurado chez le chien attestent à l'évidence qu'une exposition de la dérivation à l'albumine préalablement à l'implantation, améliore ses performances⁶. Sans aller jusque là, en clinique, il convient d'exposer une surface mouillée au sang et non une surface sèche, lors de la mise en place afin de prévenir les agrégations plaquet-taires. Lorsque nous implantons un tel dispositif, il est toujours rempli de sérum physiologique hépariné. La qualité de la surface est un point, mais elle n'est qu'un élément de l'hémocompatibilité; le débit san-

guin et la configuration du dispositif sont également importants. À cet effet, il convient de reconnaître que cette dernière est assez désastreuse puisqu'elle comporte sténoses et évasements abrupts, ceux-ci entraînent des changements hémodynamiques importants qui favorisent le développement de coagulats. Il est à noter que ces derniers adhèrent assez faiblement à la surface: la libération d'embolies par un tube de silicone est un phénomène connu. Andrews a montré qu'une cannulation artérielle chronique avec des tubes de silicone chez le mouton peut se thromboser avec embolisation jusqu'aux yeux et au cerveau⁷. Toutefois, il ne faut pas demander l'impossible à cette dérivation. Son utilisation est limitée à quelques semaines. Elle thrombose d'ailleurs généralement après l'arrêt du traitement. De plus, les dommages causés par le sang au silicone

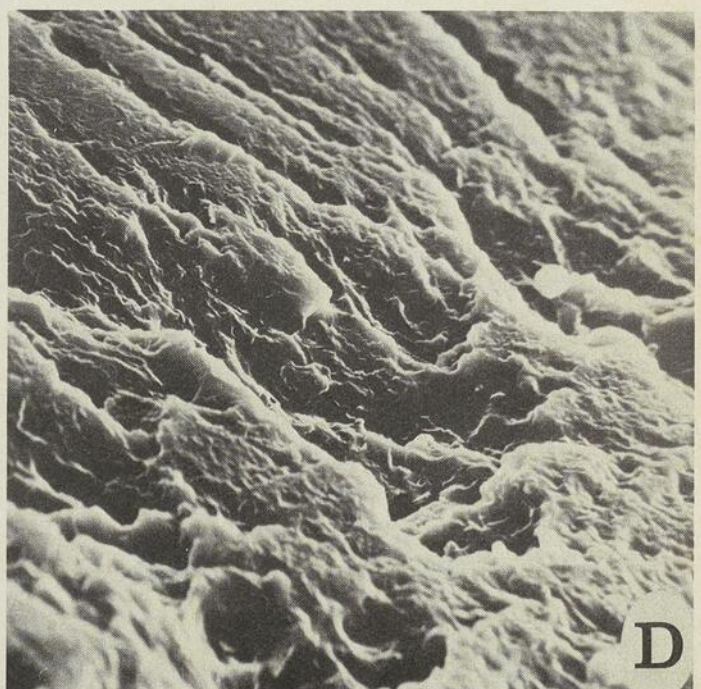
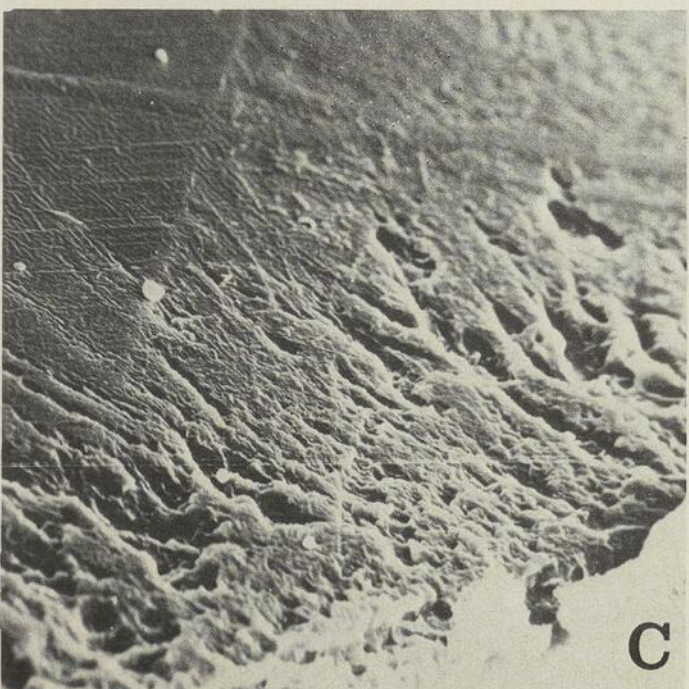
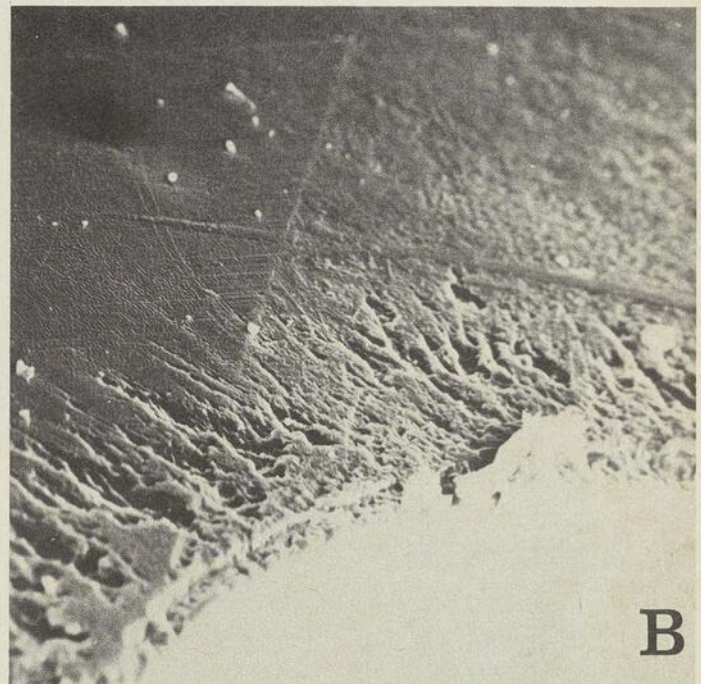
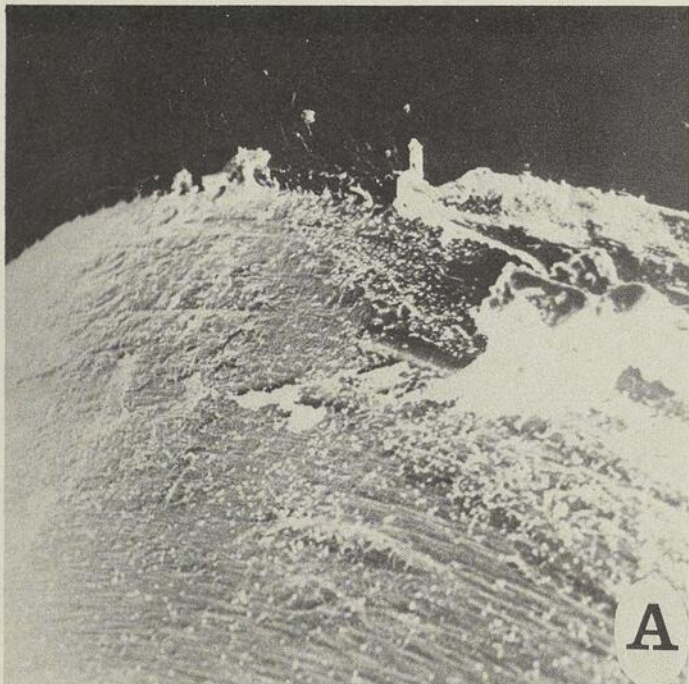


Fig. 7— Les embouts en silicone d'un dispositif Travenol étaient endommagés après 14 jours d'implantation chez un

malade souffrant de nécrose tubulaire aiguë (A: x 100; B: x 200; C: x 1000; D: x 2000).

n'ont certainement pas les mêmes implications ici que dans une valve cardiaque artificielle⁸. Néanmoins, les quelques observations que nous rapportons montrent clairement que la destruction du silicone et la libération d'embolies sont des phénomènes qu'il serait téméraire de sous-estimer. Ces risques existent encore dans la dérivation de type Buselmeier dont le concept est bien supérieur d'un point de vue hémodynamique, mais dont l'utilisation demeure marginale⁹.

Nous n'administrons aucun antiplaquettaire aux patients et nous n'avons pas le sentiment que ceux-ci soient très efficaces. Dans une étude chez le singe, Mason a clairement montré que les bénéfices apportés à cet égard par l'aspirine, le dextran, le dypyrindamole et le sulfinpyrazone sont aléatoires. Cependant, la cyproheptadine est relativement efficace¹⁰. Nous croyons justifié de procéder ainsi, car nous réservons la dérivation artério-veineuse en silicone pour un usage temporaire.

Malgré tous ses défauts, risques de thrombose et d'embolies, dommages au silicone, les dispositifs tels que ceux-ci sont irremplaçables comme voie d'accès immédiate aux vaisseaux dans les cas aigus, et en attendant la possibilité d'utiliser la fistule dans certains cas chroniques. Les autres substituts tels que l'hétérogreffe bovine¹¹, la veine ombilicale¹², le téflon microporeux¹³, ne peuvent guère être utilisés immédiatement après avoir été greffés et requièrent eux aussi, une période de latence, sans laquelle les performances sont moindres.

CONCLUSION

Cette étude par microscopie électronique à balayage des dispositifs artério-veineux en silicone, utilisés comme voie d'accès aux vaisseaux chez les dialysés nous a permis d'illustrer sous un jour nouveau, des phénomènes connus. L'accumulation de coagulats, beaucoup plus importante du côté veineux, peut générer une thrombose complète ou libérer des embolies. Toutefois, leur utilisation représente une voie d'accès immédiate aux vaisseaux tout à fait irremplaçable.

Remerciements

Nous tenons à exprimer notre plus vive gratitude au docteur Gérard Roy, de l'Hôpital Saint-François d'Assise, pour son aide et ses encouragements. Nous désirons également remercier A. Marcoux et H. Lessard dont la bienveillante collaboration nous est précieuse.

Résumé

Nous avons étudié 15 dérivations artério-veineuses en silicone lors de l'ablation. Ce type d'accès aux vaisseaux est requis lorsqu'un patient en insuffisance rénale exige l'hémodialyse. L'usage en est limité: période de traitement

dans les cas aigus, période de développement de la fistule dans les cas chroniques. Nous avons étudié des dérivations de 2 types: Baxter-Travenol et Extracorporeal. Ceux-ci sont assez semblables: les deux branches sont faites de silicone et deux tubes en téflon pénètrent dans les vaisseaux. Les deux parties de la dérivation sont reliées par un dispositif externe pour le premier modèle et un tube interne en téflon pour le second. Après quelques semaines, les obstructions causées par les thrombi sont fréquentes. Toutefois, l'analyse par microscopie à balayage suggère que des phénomènes emboliques peuvent être associés à ce genre de dispositif. De plus, le silicone vieillit et s'altère. L'usage de tels dispositifs, absolument indispensables comme voie d'accès d'urgence aux vaisseaux ne devrait pas, autant que possible, être prolongé, même s'ils demeurent apparemment fonctionnels.

Summary

The preponderance of disadvantages of the AV shunt as vascular access in hemodialysis (cannula dislodgment with hemorrhage, false aneurysm formation at vessel tip - vessel junction, erosion of shunt part through the skin, infection with or without systemic sepsis, thrombosis with or without embolism) is the reason why it has been replaced by the fistula as a permanent means of vascular access. However, the AV shunt still is the key for survival for those patients suffering of either acute or chronic renal failure since it is always the first vascular access to be employed; neither the fistulas, nor PTFE, processed human umbilical cord vein, bovine heterograft can be used as soon as the surgery is performed. Fifteen such AV shunts were retrieved from 13 patients suffering of acute or chronic renal failure; they were analysed by means of scanning electron microscopy. Seven shunts were totally occluded and did not provide us with relevant information. The eight shunts that were patent at retrieval presented more mural thrombi distally than proximally, they could lead to complete obstruction or distal embolization. Furthermore, in one case the silicone rubber was slightly damaged. Despite all those drawbacks, the AV shunt remains the first step in vascular access management for dialysis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scribner, B.H., Schupak, E.: H R - 3112. *Dialys. Transpl.* 6: (7): 16, 1977.
2. Quinton, W., Dillard, D. et Scribner, B.H.: Cannulation of Blood Vessels for Prolonged Hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Org.* 6: 104, 1960.
3. Brescia, N.D., Cimino, J.E., Appel, K. et Nurwick, B.J.: Chronic Hemodialysis Using Venopuncture and Surgically Created Arterio-Venous Fistula. *New England J. Med.*, 275: 108, 1966.
4. Rebel, M.H., Van Furth, R., Stevens, P., Bosscher-Zonderman, L. et Noble, W.C.: The Flora of Renal Hemodialysis Shunt Sites. *J. Clin. Path.* 28: 29, 1975.
5. Guidoin, R., Awad, J., Brassard, A., Dumurado, D., Lawny, F., Wetzler, J. et Broun, G.: Blood Compatibility of Silicone Rubber Chemically Coated with Cross-Linked Albumin. *Biomat. Med. Dev. Art. Org.* 4: 205, 1976.
6. Dumurado, D.: Résultats non publiés.
7. Andrews, E.J. et Hughes, H.C.: Thromboembolic Sequelae to Indwelling Silastic Cannulas in Sheep Arteries. *J. Biomed. Mater. Res.* 7: 137, 1973.
8. Mayhan, K.G., Bilosi, M.E., Simmons, S.M. and Almond, C.H.: Analyses of a Silicone Elastomer Heart Ball Valve. *J. Biomed. Mater. Res.* 7: 405, 1973.
9. Buselmeier, T.J., Simmons, R.L., Najarian, J.S., Duncan, D.A., Van Hartitzsch, B. et Kjellstrand, C.M.: The Clinical Application of a New Prosthetic Arteriovenous Shunt. *Nephron.* 12: 22, 1973.
10. Mason, R.G., Wolf, R.H., Zucker, W.H., Shinoda, B.A. et Mohammed, S.F.: Effects of Antithrombotic Agents Evaluated in a Nonhuman Primate Vascular Shunt Model. *Am. J. Path.* 83: 557, 1976.
11. Merickel, J.H., Anderson, R.C., Knutson, R., Lipschultz, M.D. et Hitchcock, C.R.: Bovine Carotid Artery Shunts in Vascular Access Surgery. Complications in the Chronic Hemodialysis Patient. *Arch. Surg.* 109: 245, 1974.
12. Mindich, B.P., Silverman, M.J., Elguezabal, A. et Levowitz, B.S.: Umbilical Cord Vein Fistula for Vascular Access in Hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.* 21: 273, 1975.
13. Baker, L.D. Jr., Johnson, J.M. et Goldfarb, D.: Expanded Polytrafluoroethylene (PTFE) Subcutaneous Arteriovenous Conduit = an Improved Vascular Access for Chronic Hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.* 22: 382, 1976.

fistule
rations
eux-ci
tes de
seaux.
dispo-
rne en
struc-
tafois,
e des
genre
usage
e voie
at que
niment

unt as
t with
vessel
fection
without
y the
wever,
patients
nce it
either
cord
urgery
from
they
scopy.
de us
re
sially
on or
icone
recks,
man-

pt. 6:
on of
Sec-
chronic
arterio-
am, L.
Siles.

y, F.
ubber
Med.

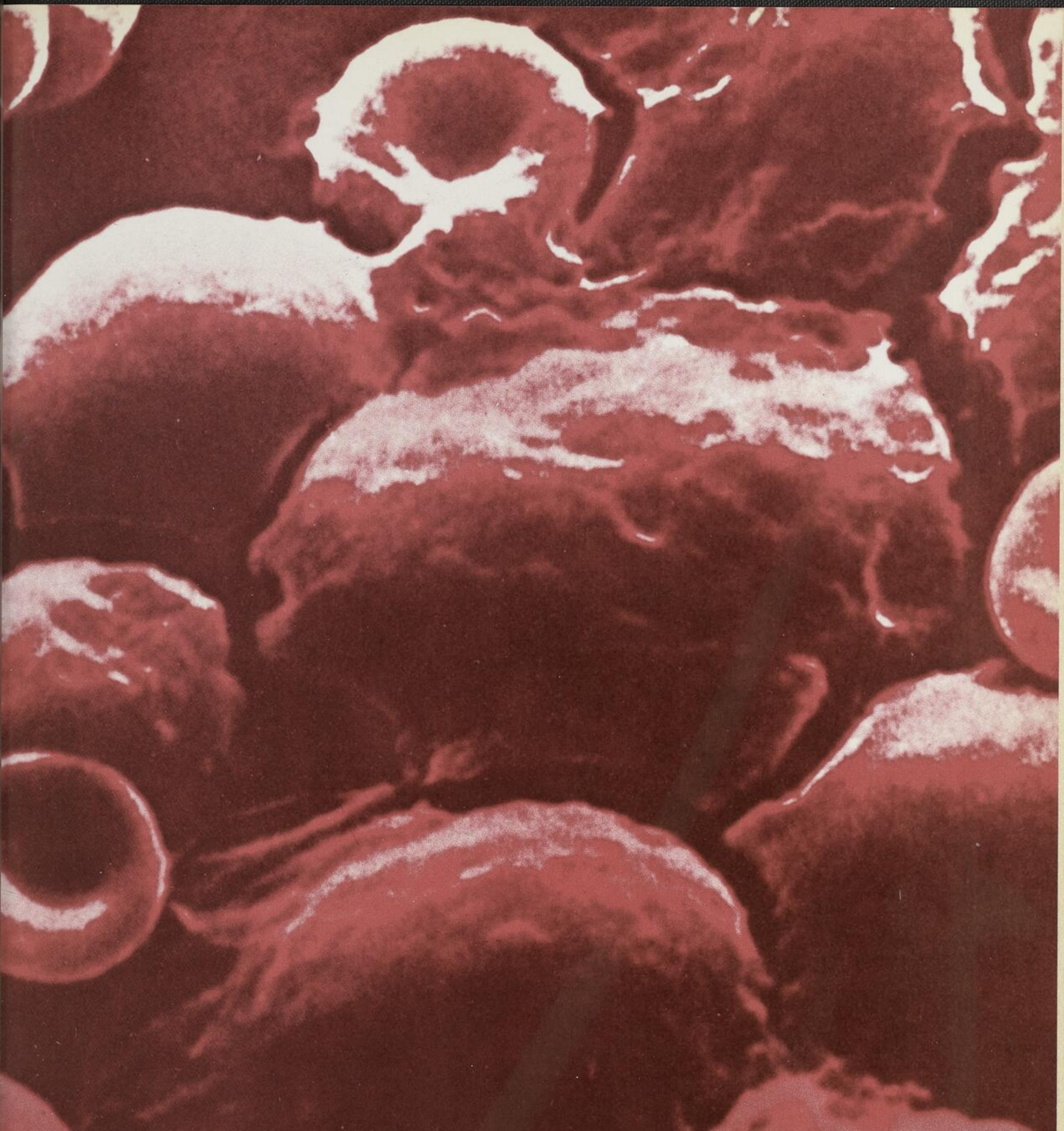
ae to
vised.
C.H.:
vised.
D.A.:
ation
1973.
n. et
nated
Path.

M.D.:
cular
alysis

B.S.:
diatp-

Pol-
it =
Trans-

DA



Malgré les progrès techniques les plus récents réalisés dans la conception de prothèses valvulaires et malgré un traitement anticoagulant optimal, il n'y a pas de moyen absolument sûr de prévenir l'apparition de complications thrombo-emboliques. Cependant, depuis quelques années, plusieurs auteurs ont étudié les divers composés chimiques agissant sur les plaquettes afin de déterminer s'il y a possibilité de diminuer le risque d'accidents thrombo-emboliques. L'un de ces composés, la Persantine[®], normalise les manifestations cliniques telles l'hyper adhésivité plaquettaire,³ la tendance des plaquettes à s'agréger³ et le temps de survie plaquettaire diminué,^{6,7,8,11} observées chez les malades porteurs de prothèses valvulaires.^{6,7,8,11,14}

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

Survie plaquettaire 51Cr en %

**Temps de survie
plaquettaire**

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

Accidents thrombo-em
significativement

100

80

60

40

20

1

2

3

4

5

NOUVELLE INDICATION

Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires

Persantine®

au cours d'une importante étude à double insu¹¹ effectuée sur 163 malades porteurs de prothèses valvulaires, SULLIVAN et coll. ont étudié l'incidence des manifestations thrombo-emboliques postopératoires. Quarante-quatre (84) malades recevaient le traitement anticoagulant classique à la warfarine; les 79 autres malades recevaient, en plus, 100 mg de Persantine q.i.d. Au bout d'un an, 4,3 p.cent du groupe témoin (anticoagulant) présentait des complications thrombo-emboliques, tandis que seulement 1,3 p.cent du groupe recevant Persantine souffrait des mêmes complications. Statistiquement, la différence est très significative.

D'autres médecins en sont arrivés à des résultats positifs semblables.^{1,2,5,9,10,13} Il faut souligner le travail remarquable de HARKER⁸ qui a démontré que le temps de survie plaquettaire, raccourci de façon significative chez les malades porteurs de prothèses valvulaires, était normalisé par des doses de 100 mg de Persantine q.i.d. D'autre part, l'acide acétylsalicylique administré seul à des doses de 4 g par jour agit faiblement sur la consommation plaquettaire. Cependant, une dose unique de 100 mg de Persantine par jour associée à 1 g d'acide acétylsalicylique corrige et ramène à la normale le temps de survie et la consommation plaquettaires.

Représentation schématique de
la mesure du temps de survie plaquettaire

7

8

9

10

Persantine[®] Dipyridamole Inhibiteur de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire

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

Persantine[®] dipyridamole GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATÉGORIE THÉRAPEUTIQUE OU PHARMACOLOGIQUE

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

MÉCANISME D'ACTION

Fonction des plaquettes

1) Études sur la fonction plaquettaire
Divers travaux ont démontré les effets de Persantine sur la fonction et le métabolisme plaquettaire. Des investigations portant sur l'agrégation plaquettaire "in vitro" ont démontré qu'à forte concentration, Persantine inhibe l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP ou le collagène. Par contre, aux concentrations plus faibles, Persantine potentialise les effets inhibiteurs exercés par l'adénosine et la prostaglandine 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 valvules 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 sur lequel est imprimée la tour d'Ingelheim.

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

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

La monographie Persantine est disponible, sur demande.

BIBLIOGRAPHIE

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



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

PAAB
CCPP

LA LOMBALGIE: OÙ EN SOMMES-NOUS?

Michel DUPUIS, F.R.C.P. (C), D. Phys. Med. (Eng.)¹

On a souvent dit que la lombalgie est une maladie de l'homme du XXe siècle. Le manque d'exercices physiques, le travail sédentaire et autres facteurs semblables ont conduit Krauss¹ à parler d'une maladie hypokinétique qui, selon lui, serait responsable de 80% des lombalgies. Or, les faits démontrent que la lombalgie est un problème qui a existé de tout temps. En effet, 400 ans avant Jésus-Christ, Hippocrate décrivait déjà certains aspects des lombalgies et conseillait la traction comme la meilleure forme de traitement. Deux cents ans plus tard, Galien abondait dans le même sens. Il fut suivi par différents auteurs aux Indes, en Extrême-Orient, en Italie, en France, qui signalaient la fréquence des lombalgies et décrivaient différentes thérapeutiques par traction ou torsion de la colonne vertébrale. De plus, on découvrait en 1958, lors de fouilles faites près d'un monastère au Danemark, 132 colonnes vertébrales datant du début du Moyen Âge², et on notait chez 86% d'entre elles des phénomènes de dégénérescence discale et d'arthrose, tout comme on en observe aujourd'hui.

La sédentarité est donc un facteur, mais il est loin d'être le seul. Il faut dire cependant que nous sommes beaucoup plus alertés maintenant aux problèmes de la lombalgie et à ses incidences économiques, et c'est peut-être ce qui nous donne cette impression que la lombalgie est une maladie des temps modernes. Des études épidémiologiques nous donnent des renseignements très intéressants sur ce sujet.

Par exemple, en Angleterre, 13.2 millions de jours de travail sont perdus chaque année, à cause de la lombalgie³, et encore faut-il noter que ces statistiques ne tiennent compte que de ceux qui travaillent à l'extérieur de la maison, négligeant ainsi la plupart des femmes et des vieillards. De plus, dans l'industrie anglaise, la lombalgie cause une perte moyenne de 225 semaines de travail par 1,000 hommes chaque année. Chez les hommes âgés de 35 ans et

moins, la durée d'absence pour un traumatisme lombaire est de 15 semaines, alors qu'elle passe à 30 semaines pour les âges de 35 à 50 ans.

Le problème épidémiologique est tel que bien des entreprises exigent un examen médical de pré-emploi très sévère pour les employés affectés à des travaux lourds et certaines d'entre elles éliminent d'emblée tous ceux qui présentent des lésions radiologiques, même si elles ne s'accompagnent pas de symptômes ou signes cliniques⁴.

À l'opposé de la croyance que la lombalgie est une maladie du XXe siècle, on a émis l'opinion qu'elle est une tare de l'*homo erectus* et qu'il faut s'en accommoder pour encore plusieurs millénaires à venir. La colonne vertébrale de l'homme ne serait pas encore adaptée à la position verticale, ce qui causerait un stress constant au niveau lombo-sacré et favoriserait une dégénérescence discale précoce. Le travail de Yamada⁵, publié en 1962, appuie cette théorie. Cet auteur a amputé les pattes d'avant et les queues d'un certain nombre de rats dans la première semaine qui a suivi leur naissance. Les rats qui ont survécu ont été obligés d'adopter la position verticale et lorsqu'ils ont été sacrifiés, les études histologiques ont révélé la présence d'une dégénérescence discale, alors que les autres rats non amputés et du même âge n'en présentaient pas.

D'autres tentatives d'explications des lombalgies et lombo-sciatalgies ont été avancées au cours des derniers siècles. Par exemple, Cotunnus décrivait en 1764⁶ la sciatique comme une entité clinique et l'attribuait à une névrite. Ce ne fut que 100 ans plus tard, en 1864, que Lasègue⁷ décrivit son test, dont le mécanisme par traction sur les racines L4-L5 et S1 ne fut cependant expliqué que 50 ans plus tard^{8, 9, 10, 11}. Il fallut attendre en 1896 pour obtenir la première description d'un cas de rupture discale post-traumatique, par Kocher¹². À compter de cette date, on attribua alors deux causes à la sciatique: la compression nerveuse et une cause idiopathique. Plus tard, au cours des premières décades du XXe siècle, plusieurs auteurs dont Petren¹³, Lindstedt¹⁴, Helweg¹⁵, etc. mirent l'emphase sur l'origine musculaire des lombalgies.

Enfin, en 1934, la révolution vint sous forme d'une communication par Mixter et Barr¹⁶, qui pu-

¹ Professeur agrégé à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal. Chef du service de physique médicale et de réadaptation à l'Hôpital Notre-Dame.

S'adresser pour tirés à part à l'auteur, Hôpital Notre-Dame, 1560 est, rue Sherbrooke, Montréal, Qué. H2L 4M1.

blièrent leur travail sur la pathogénie du disque, basée sur leurs constatations opératoires au cours des discoïdectomies. Par la suite, on mit beaucoup d'emphase sur le disque, qui devint alors responsable de toutes les lombalgies. Au cours de la décade qui suivit, l'école de Schmorl publia plusieurs articles^{17, 18, 19, 21, 22}, sur le sujet, mais ce n'est qu'en 1944 que Magnuson²³ commença à dire que tous les cas de sciatique n'étaient peut-être pas dûs à un problème discal.

Les années 1945 à 1960 furent marquées par de nombreux travaux sur la structure, la nutrition et la dégénérescence du disque, de même que par des études cinétiques et dynamiques de la colonne et c'est réellement à cette époque que l'on a commencé à comprendre plus précisément ce qui se passe à ce niveau. Dès 1921, Rouvière²⁴ avait décrit la texture des disques intervertébraux, mais ce n'est qu'en 1953 que Hirsch²⁵ a complété ces observations par la description de lamelles concentriques et multidirectionnelles au niveau de l'*annulus fibrosus*. En 1930, Puschel²⁶ démontrait que le *nucleus fibrosus* contient 88% d'eau à la naissance et diminue progressivement jusqu'à 69% à 77 ans. Mais c'est Charnley²⁷ qui, en 1952, attira réellement l'attention sur l'aspect hydrique du disque, par son expérience sur l'hydrophilie discale. Il stimula plusieurs autres travaux sur le sujet^{28, 29, 30}, qui nous permettent maintenant de mieux connaître le mécanisme de nutrition du disque et sa pathologie. En effet, l'imbibition liquidienne par hydrophilie discale se traduit par une force d'expansion qui contrecarre les forces de compression et les autres contraintes exercées sur les corps vertébraux et les disques. De plus, les observations microscopiques et les altérations des propriétés chimiques et hydrophiliques du *nucleus fibrosus* ont aidé à reconstituer le cycle des changements qui constituent la lésion discale. Pour une raison encore obscure, l'élément muco-protéinique du gel nucléaire commence à se désintégrer et le complexe poly-saccharide-protéine se fragmente. Ceci change les propriétés hydrophiliques du gel nucléaire, de sorte que le noyau ne peut plus absorber autant d'eau que normalement et devient ainsi plus susceptible à la pression, qui ne se répartit plus de façon égale dans le disque. Or, la pression est un élément très important dans la provocation de l'apparition de la symptomatologie discale.

Herbert³¹ s'est efforcé de chiffrer les pressions au niveau du disque lombo-sacré dans différentes conditions et positions et Morris²² a aussi démontré que le disque L5-S1 peut être soumis à une pression allant jusqu'à 2,061 lb lorsqu'on lève un poids de 200 lb. Par contre, certains éléments peuvent favoriser une diminution de la pression que subissent les disques. Ainsi, Bartelink³³ de même que Morris, Lucas et Bresler³⁴ avaient démontré que l'on peut faire éclater une unité disque - vertèbre - disque d'un

cadavre frais par des pressions variant de 200 à 1,700 lb, selon l'âge du sujet, la rupture se produisant d'abord à la vertèbre et ensuite au disque. Or, l'on savait déjà que la colonne peut, en fait, supporter *in vivo* des pressions plus fortes. L'explication réside dans le fait que lors d'un effort, la pression abdominale augmente considérablement, en rapport direct avec la solidité de la sangle abdominale et c'est cette pression interne qui permet au disque et à la vertèbre de ne pas éclater lors d'un effort violent. Une pression intra-abdominale normale diminue de 30% la pression sur le disque L5-S1. De là l'importance d'une bonne musculature de soutien du rachis. Par la même occasion, on a compris un des mécanismes d'action du corset.

Depuis les premières observations de Duchenne de Boulogne³⁵ sur les différences morphologiques du dos, on a très bien décrit toutes les variations posturales de même que l'action de tous les muscles en cause³⁶.

Entre-temps, les travaux de Kellgren³⁷ et de Cloward³⁸, qui démontraient la possibilité d'une pseudo-sciatalgie due respectivement à l'irritation des ligaments interépineux ou du ligament longitudinal postérieur, passaient à peu près inaperçus dans cette vogue du disque.

Finalement, en 1966, le disque fut soudainement « dégonflé » par St-Clair Strange³⁹, qui écrivait « Owing to our gross lack of critical attitude towards it, thousands of unnecessary operations have been done on patients' backs, hundred of thousands of physiotherapists' hours have been wasted in giving misdirected treatments, millions of pounds have been lost in totally improper compensations and millions of men-hours of work have been lost because the very mention of the work disk automatically infers permanent incapacity for more than the lightest of work ». Surtout depuis ce temps, on s'est attaché à décrire de nombreuses autres causes de lombalgie, à partir de la sténose du canal rachidien décrite par Verbiest⁴⁰ en 1949, jusqu'au manque de sommeil, qui était décrit récemment par Moldovsky⁴¹ comme cause de lombalgie et autres douleurs musculo-squelettiques. Cet accent mis sur le disque au cours d'une période de plus de 30 ans, aura au moins eu le mérite de stimuler l'intérêt de nombreux chercheurs et de faire avancer considérablement nos connaissances sur la pathologie discale.

Si ces concepts sur la cause des lombalgies ont évolué de façon plutôt erratique et parfois doctrinaire, qu'en a-t-il été de la thérapeutique?

Si l'on met de côté la mécanothérapie par traction, qui a gardé sa vogue au cours des âges, de même que les moyens simples d'application de chaleur, de massages et d'exercices, qui ont toujours reçu un assentiment assez universel, on peut souligner de nombreuses approches qui varient selon les pays et

selon les périodes. Ainsi, la discoïdectomie est encore utilisée sur une haute échelle aux États-Unis et au Canada, mais demeure un traitement plus rarement employé en Angleterre et en Europe. Les résultats varient considérablement selon les études publiées^{42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49}. La même remarque s'applique au traitement par greffe lombo-sacrée, et encore voit-on diminuer sa popularité dans notre milieu depuis quelques années, même si l'on a commencé à utiliser le test de personnalité appelé « Minnesota multiphasic personality inventory »⁵⁰, dont le but est de prévoir les résultats de la chirurgie selon la personnalité du patient.

D'autre part, depuis que Putti préconisait en 1927⁵¹ l'application de corsets du type de ceux que nous connaissons aujourd'hui, leur usage en a été sporadique. Ils étaient par exemple beaucoup plus en vogue il y a vingt ans que maintenant.

Les blocs des tissus mous par infiltration, décrits par Stender en 1951⁵², gardent cependant leur popularité et sont très utilisés dans les points de fibromyosite, surtout en milieu anglo-saxon. La prolothérapie, décrite par Hackett⁵³ en 1955, et qui consiste en injections de substances sclérosantes au niveau des ligaments sacro-iliaques et sacro-lombaires, a ses défenseurs irréductibles, mais elle demeure une technique dont l'application est limitée à certains milieux d'Angleterre et des États-Unis.

La chémonucléolyse discale par la chymopapaïne chez l'homme fit aussi l'objet d'une première communication en 1964 par Smith⁵⁴ et elle a fait l'objet de beaucoup de publicité, même dans la presse profane, au cours de la dernière décennie. Il s'agit d'une technique d'injection d'un enzyme, la chymopapaïne, pour traiter la maladie discale par dissolution du disque. Dans les premières études qui ont été publiées, de 1964 à 1973, les résultats ont été comparés à d'autres modalités thérapeutiques, telles que le repos, la chirurgie ou l'injection intradiscale d'hydrocortisone, mais les études n'ont pas été faites chez des patients assignés par hasard aux différentes modalités thérapeutiques et aucun contrôle par placebo et par la méthode à double insu n'a été fait⁵⁵. De plus, on a signalé, parmi les 15,000 cas traités par cette méthode à travers le monde jusqu'en 1976, 1 à 2% de réactions anaphylactiques dont 2 mortalités⁵⁶. Depuis décembre 1974, plusieurs chercheurs ont entrepris des études à double insu pour comparer l'effet de la chymopapaïne avec un placebo. La seule étude de ce genre publiée à ce jour a démontré qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux⁵⁷. On ne sait pas si le soulagement obtenu par le placebo est dû à l'évolution naturelle de la symptomatologie ou à une action chimique ou physique quelconque d'une injection intradiscale. À cause de ces résultats, la compagnie Travenol a cessé de recruter des patients pour d'autres études et a retiré sa demande d'acceptation de la chymopapaïne comme

médicament auprès du U.S. Department of Health, Education and Welfare⁵⁸. Malgré ceci, plusieurs chercheurs étaient et demeurent probablement convaincus que la chémonucléolyse est une alternative valable de la chirurgie.

On a même préconisé depuis 1954 l'utilisation de la vitamine C en doses de 600 à 1200 mg par jour, comme thérapeutique de la lombalgie par dégénérescence discale^{59, 60}, sur la base du rôle de la vitamine C comme facteur de guérison des tissus.

L'usage des stéroïdes par voie épидurale fut préconisée par Lièvre en 1957⁶¹, de même que par Gardner⁶², pour ne nommer que quelques chercheurs parmi les premiers. Cette thérapeutique garde encore sa faveur et fait couramment l'objet de publications^{63, 64}. Dans la sciatalgie, elle demeure une thérapeutique de choix dont les indications sont maintenant bien établies⁶⁵ et elle comporte peu de risques d'accident.

La manipulation vertébrale, toujours considérée un peu comme du charlatanisme dans certains milieux, a conservé ses adeptes depuis Hippocrate et elle a fait l'objet de plusieurs publications sérieuses, en commençant par celle de Cyriax en 1924⁶⁶. Ceux qui ont lu les travaux de Robert Maigne⁶⁷, le chef de file des adeptes de cette thérapeutique, savent qu'il s'agit d'une thérapeutique valable. Il est maintenant généralement reconnu qu'une manipulation bien faite, en présence d'une indication précise, produit des effets bénéfiques souvent impossibles à obtenir par d'autres moyens. Il reste maintenant à découvrir son mécanisme d'action. Les études pour y arriver ont enrichi de façon indirecte nos connaissances sur les douleurs rachidiennes, en particulier pour ce qui est de la dorsalgie d'origine cervicale et de la lombalgie d'origine haute^{67, 68}.

La publication récente d'une communication⁶⁹ faisant état de résultats intéressants obtenus par l'injection de corticoïdes dans les articulations interapophysaires sous contrôle fluoroscopique a ravivé notre intérêt pour le syndrome des facettes articulaires, décrit par Ghormley en 1933⁷⁰, mais qui avait peu retenu l'attention à ce moment-là. Les auteurs Mooney et Robertson, ont d'abord pratiqué des arthrographies des articulations interapophysaires et, par injection d'une solution irritante, ont pu reproduire des douleurs pseudosciatiques du genre de celles qu'avait déjà provoquées Kellgren³⁷ par irritation des ligaments interépineux et du ligament longitudinal postérieur. Les douleurs s'accompagnent de spasme des ischio-jambiers et le tout disparaît après infiltration de novocaïne. Des douleurs similaires, cliniquement attribuables à un syndrome des facettes, ont pu être soulignées par l'injection intra-articulaire de stéroïdes. Il s'agit malheureusement d'une technique peu pratique à cause de la nécessité d'agir sous fluoroscopie, mais il semble qu'on

puisse obtenir le même résultat par une infiltration périfacettaire, qui peut se faire sans contrôle fluoroscopique⁷¹. S'il s'agit d'une symptomatologie chronique, on peut évidemment songer à une mesure plus radicale, qui est la dénervation chirurgicale des facettes articulaires, prônée surtout par Rees⁷². Tout dernièrement, Shealy⁷³ proposait une dénervation par électrocoagulation, qui comporterait moins de risques et donnerait d'aussi bons résultats.

Pourquoi tant de modalités thérapeutiques avec des résultats qui varient aussi selon les époques et selon les auteurs? Je crois que ceci est partiellement dû à la confusion qui existe lorsqu'il s'agit de préciser l'étiologie d'une lombalgie, dont la symptomatologie peut être sensiblement la même avec des causes très variées, ou encore d'une sciatalgie ou d'une pseudo-sciatalgie. On en arrive ainsi à traiter de façon identique des problèmes de nature différente et c'est probablement cela qui fait varier les résultats. Une pseudo-sciatalgie due à l'irritation d'un ligament interépineux ou à un syndrome des facettes ne sera jamais guérie par une discoïdectomie, de même qu'une compression radiculaire par une rupture discale franche ne répondra pas à un traitement conservateur. Et encore, attention, car une communication récente⁷⁴ faisait état de 100 patients hospitalisés pour une lombo-sciatalgie qui durait depuis 4 jours à plusieurs mois et dont la moitié présentait des signes de déficit radiculaire. La myélographie montrait chez ces 100 patients une protrusion discale et tous présentaient une indication de discoïdectomie. Ils furent plutôt soumis à un traitement par Dexaméthasone intramusculaire pendant 7 jours, avec permission de se mobiliser normalement, pour éviter l'effet du simple repos au lit. Après une période d'observation moyenne de 15 mois, seulement 8 de ces patients ont dû recourir à la chirurgie et les résultats à long terme chez ces derniers ne sont pas meilleurs que chez les autres. Ces résultats tendent à prouver que l'inflammation d'une racine traumatisée par une hernie discale pourrait être l'unique cause de la douleur et que lorsque l'inflammation est disparue et que la racine s'est adaptée à la compression, le fait que le disque soit rupturé ou non a peu d'effet.

Il reste une autre chose à considérer, c'est que près de la moitié des *épisodes* de lombalgie de toute cause⁷⁵ s'améliorent spontanément après une semaine, alors que les autres ont besoin de traitement, et 14% traînent en longueur, en dépit du traitement. Il est donc bien certain que n'importe quelle forme de traitement appliquée à la première catégorie nous conduira vers des résultats heureux, à moins qu'elle ne déclenche une complication, et c'est sur les autres qu'il faut réellement évaluer les résultats de notre thérapeutique. Et même là, s'agit-il d'un traitement curatif ou préventif? Si 44% des *épisodes* de lombalgie s'améliorent sans traitement, il faudra tout de même s'attacher à prévenir les récurrences et c'est là

que le traitement prendra toute son importance.

Si l'imprécision du diagnostic demeure l'embûche principale dans l'évaluation du traitement et dans sa direction, nous avons quand même des espoirs pour le futur, car les moyens de diagnostic se raffinent de plus en plus. La radiographie simple a fait des progrès énormes, au point de développer même ce que l'on pourrait appeler une ostéologie vertébrale métrique, comprenant les asymétries des corps vertébraux, les altérations isthmiques, les listhésis, l'orientation des facettes articulaires, l'angle du promontoire sacré, l'indice discal lombo-sacré, les anomalies transitionnelles, les mesures de la statique et de la cinétique lombo-pelvienne, etc. Tous ces critères ont été codifiés dans l'excellent volume de Pizon⁷⁶. Encore ne faudrait-il cependant pas serrer de trop près la normalité. Delahaye et ses coll. publiaient en 1971⁷⁷ une étude comportant 1,000 examens radiologiques de préemploi chez les pilotes et on classait 900 d'entre eux comme ayant une anomalie du rachis.

La myélographie avec substance iodée, introduite par Sicard et Forestier en 1922, est utilisée couramment depuis la fin des années '40. Elle comporte ses dangers et ses limites et n'est généralement utilisée qu'en vue d'une cure chirurgicale. On a tenté de remplacer la substance huileuse iodée par différentes substances hydrosolubles (Méthiodal, Contrix 2.8, etc.) afin de minimiser les risques d'arachnoïdite. Malheureusement, tous ces produits requéraient une anesthésie rachidienne, étaient très toxiques et causaient des accidents plus graves que ne le fait la myélographie avec myélodil. Un de ces produits, le Dimer X hydrosoluble, introduit en 1968, semble cependant comporter beaucoup moins de risques de toxicité, à condition qu'on ne le laisse pas dépasser le cône terminal de L1 et il s'emploie sans anesthésie. Il n'est donc utile que pour les lésions situées sous L1, mais la technique est beaucoup mieux supportée par le patient, vu qu'on n'a pas à retirer la substance de contraste après la prise des clichés⁷⁸. Signalons aussi une autre substance hydrosoluble, le « métrizamide », que l'on expérimente actuellement en Europe. Selon les premiers rapports préliminaires, il semble très bien toléré et peut être utilisé sur toute la hauteur du rachis, contrairement au Dimer X⁷⁹. Par ailleurs, dans les cas où pour différentes raisons, on ne veut utiliser aucune substance chimique dans le rachis, il reste la possibilité d'utiliser la myélographie gazeuse, qui a ses avantages et ses inconvénients⁸⁰. Elle n'injecte que le cul-de-sac lombaire; les racines ne sont pas visibles et le contraste est moins bon qu'avec les substances chimiques. Par ailleurs, elle donne de meilleurs renseignements sur le diamètre du canal rachidien, même si elle est de moindre utilité dans l'appréciation d'une hernie discale. Son innocuité est remarquable et elle ne cause que des incidents mineurs.

La discographie par injection d'une substance de contraste dans le disque a été décrite par Lyndbloom en 1948⁸¹, comme une technique d'emploi plus limitée. Cette technique n'a cependant jamais connu une faveur très étendue, même si elle peut apporter certains renseignements tels que l'image directe d'un nucleus sain et indolore à la ponction, ou celle d'un disque fissuré dans lequel le produit de contraste s'étale ou encore celle d'un disque dont la ponction réveille la douleur dont se plaint le patient. L'interprétation de ces images donne cependant lieu à des appréciations qui varient considérablement selon les auteurs. De plus, elle comporte des inconvénients sérieux dont le moindre n'est pas celui de pouvoir précipiter la rupture d'un disque dégénéré ou, à long terme, la dégénérescence d'un disque normal ou lésé de façon mineure.

L'électromyographie, dont l'utilité dans les radiculopathies avait déjà été évoquée par Brazier en 1946⁸² et par Bauwens en 1948⁸², n'a été réellement employée de manière courante que depuis une dizaine d'années⁸⁴ et constitue maintenant un apport très valable dans l'évaluation des lombo-sciatalgies. Elle a fait l'objet de nombreuses publications au cours des dernières années et on peut en dégager certains faits. Tout d'abord, elle ne comporte aucun danger et elle permet de mettre en évidence un processus de dénervation par compression radiculaire, qui ne se traduit pas toujours par des signes cliniques. Cependant, contrairement à la myélographie, elle n'indique pas le niveau exact de la lésion. Il faut donc considérer l'électromyographie comme une technique d'appoint apte à nous renseigner sur la présence d'un défaut moteur en l'absence de signes cliniques, technique qui est alors généralement complétée par une myélographie destinée à situer exactement la lésion, si on envisage une cure chirurgicale⁸⁵.

Depuis 1973, on utilise aussi la veinographie vertébrale pour le diagnostic des protrusions discales. Elle n'a fait l'objet que de quelques publications^{86, 87, 88, 89}. Elle est basée sur le système veineux de Batson⁹⁰, dont la configuration anatomique autour du complexe disco-vertébral est telle que la moindre protrusion discale en modifie l'aspect. Il s'agit essentiellement d'introduire une canule dans la veine fémorale et d'y insérer un cathéter qu'on remontera d'abord à la veine iliaque et ensuite à la veine lombaire ascendante, sous fluoroscopie. Après l'injection de la substance de contraste et la prise des clichés, le patient peut retourner chez lui et il ne semble pas y avoir possibilité d'incidents majeurs. L'interprétation des images obtenues demeure encore difficile, les indications de l'examen demeurent imprécises, mais cette technique semble prometteuse.

Cette revue panoramique de l'évolution des concepts sur l'étiologie, l'évaluation et le traitement

des lombalgies nous permet au moins de conclure qu'il s'agit d'un problème d'intérêt considérable et qui a fait l'objet de milliers de publications au cours des dernières décades. Nous avons acquis beaucoup de connaissances sur le sujet, mais il reste un champ considérable à explorer. Comme dans bien d'autres domaines, nous aurions déjà fait un pas énorme si l'on appliquait tout simplement dans la pratique courante nos connaissances actuelles. À titre d'exemple, que de souffrances seraient épargnées si l'on répandait davantage les principes d'hygiène de la posture et du travail. Combien d'invalidités pourraient être prévues si les indications chirurgicales pourtant connues étaient mieux respectées. Malheureusement, peut-être parce qu'elle n'est pas une affection assez rare, la lombalgie ne fait l'objet que de quelques heures de cours aux étudiants en médecine, et il y a certainement une réforme à espérer de ce côté.

Résumé

L'auteur présente une revue critique des principaux concepts étiologiques et thérapeutiques des lombalgies qui ont retenu l'attention des chercheurs et des cliniciens depuis que l'on se préoccupe de ce problème. Il souligne l'importance primordiale d'étayer l'approche thérapeutique sur un diagnostic le plus précis possible, ce que nous permet de plus en plus le raffinement progressif des différentes techniques d'exploration du rachis et de ses structures avoisinantes.

Summary

The author reviews the main concepts on etiology and treatment of low back pain. He emphasizes the necessity of making a precise diagnosis before prescribing a treatment, which is now easier and easier due to better techniques for investigation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kraus, H. et Raab, W.: Hypokinetic disease. Ch. C. Thomas, éditeur, Springfield, 1961.
2. Moller-Christensen, V.: Bogen om Aebelholt Kloster. Kbh: Dansk Videnskabs Forlag 1958 (11).
3. Statistiques officielles 1974-75, Department of Health and Social Security, Great Britain.
4. Becker, W.F.: *J. Occ. Med.*, 3: 7, 329-35, 1961.
5. Yamada, K.: *Clin. Orthop.*, 25: 20-31, 1962.
6. Cotunnus, D.: De ischiade nervosa commentarius. Wien: Rud. Crffer 1770 (cit. Helweg) (11).
7. Lasègue, C.: *Arch. Gén. D. Méd.*, 4(2): 558-80, 1864.
8. Inman, V.T. et Saunders, J.B.: *Radiology*, 38: 609, 1942.
9. Falconer, M.A. et coll.: *J. Neurol. Neuros. Psych.*, 11: 13, 1948.
10. Woodhall, B. et Hayes, G.J.: *J. Bone Jt. Surg.*, 32-A: 786-92, 1950.
11. Chamley, J.: *Lancet*, 1: 186-192, 1951.
12. Kocher, T.: *Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir.*, 415-661. (cit. Barr) 1896.
13. Petren, K.: *Bibl. f. Laeger*, 113: 1-26, 1921.
14. Lindstedt, F.: *Sv. Kkaersllsk. Frh.* 281-290, 1919.
15. Helweg, J.: *Ischias*. Aarhus; Koppel 1920.
16. Mixer, W.J. et Barr, J.S.: *New England J. Med.*, 211: 210-215, 1934.
17. Schmorl, G.: *Arch. f. orthop. u. Unfallchir.*, 29: 389-416, 1931.
18. Schmorl, G.: *Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch.*, 22: 250-262, 1927.
19. Schmorl, G. et Junghanns, H.: Die gesunde and krankee Wirbelsule in Röntgenbild und Klinik. Stuttgart: B. Thieme 1961.
20. Bohmig, R.: *Arch. Klin. Chir.*, 158: 374-424, 1930.

**DIRECTEUR
MÉDICAL
Associé ou Adjoint**

Hoechst du Canada Limitée, affilié avec Hoechst AG, maison faisant partie d'une des plus importantes compagnies chimiques et pharmaceutiques au monde, recherche un médecin bilingue (français et anglais) pour travailler dans la recherche clinique à l'évaluation de nouveaux médicaments et de médicaments déjà sur le marché.

Sous la direction du directeur médical, le(la) titulaire participera à l'élaboration, à la mise en marche, la surveillance et l'analyse d'essais cliniques, préparera les soumissions pour la direction générale de la santé à Ottawa et établira et maintiendra un système d'information scientifique sur certains médicaments.

La personne choisie devrait être médecin, préférentiellement avec de l'expérience dans la recherche clinique et capable d'établir des relations efficaces avec les praticiens, les universités, et les centres de recherche. Des notions de biostatistiques, et/ou une formation en médecine interne seraient un atout.

Ce poste est disponible aux hommes et aux femmes.

Prière d'envoyer les résumés en toute confiance à:

R. E. KEE
Directeur du service personnel
(514) 333-3783

Hoechst



Hoechst du Canada Limitée
4045 Côte Vertu
Ville St-Laurent, Québec H4R 1R6

21. Guntz, E.: Scherzen und Leistungsstörungen bei Erkrankungen der Wirbelsäule. *Stuttgart* 1927, 17: 104-110, 141.
22. Junghanns, H.: *Arch. F. Klin. Chir.*, 267: 393-417, 1951.
23. Magnuson, P.B.: *Ann. Surg.*, 119: 878-891, 1944.
24. Rouvière, H.: *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 85: 156-57, 1921.
25. Hirsch, C. et Schajowicz, F.: *Acta Orthop. Scand.*, 22: 184-231, 1953.
26. Puschel, J.: *Beitr. Path. Anat.*, 84: 123-30, 1930.
27. Charnley, J.: *Lancet*, 1: 124-127, 1952.
28. Naylor, A. et Smare, D.L.: *Brit. Med. J.*, 4883: 975-76, 1953.
29. Bush, H.D. et coll.: *Brit. Med. J.*, 2: 81-83, 1956.
30. Hendry, N.G.C.: *J. Bone Jt. Surg.*, 40-B: 132-144, 1958.
31. Herbert, J.J.: *Rev. Rheum.*, 5: 295-336, 1953.
32. Morris, J.M. et coll.: *J. Bone Jt. Surg.*, 43-A: 329-351, 1961.
33. Bartelink, D.L.: *J. Bone Jt. Surg.*, 34-B: 718-725, 1957.
34. Morris, J.M. et coll.: *J. Bone Jt. Surg.*, 43-A: 327-351, 1961.
35. Duchenne de Boulogne: Physiologie des mouvements. Baillière éd. 1867.
36. Keegan, J.J.: *J. Bone Jt. Surg.*, 35-A: 589-603, 1953.
37. Kellgren, J.H.: *Clin. Sc.*, 3: 175-190, 1938.
38. Cloward, R.B.: *J. Neur. Neurosurg. Psych.*, 23: 321-6, 1960.
39. St. Clair-Strange, F.C.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 40: 952-956, 1966.
40. Verbiest, H.: *J. Bone Jt. Surg.*, 36-B: 230-237, 1954.
41. Moldovsky, H. et coll.: *Psychosomatic Med.*, 38: 35-44, 1976.
42. Barr, J.J. et coll.: *Surg. Gynec. Obst.*, 125: 250-267, 1967.
43. De Palma, A.F. et Prabhakar, M.: *Clin. Orthop.*, 47: 165-171, 1966.
44. De Palma, A.F. et Rothman, R.H.: *Clin. Orthop.*, 59: 113-18, 1968.
45. Hirsch, C.: *J. Bone Jt. Surg.*, 47-A: 991-1004, 1965.
46. Young, H.H. et coll.: *Instruct. Course Lect.*, 16: 213-216, 1959.
47. Scoville, W.B. et Corkill, G.: *J. Neurosurg.*, 39: 203-208, 1973.
48. Spurling, R.G. et Thomas, C.C.: Lesions of the lumbar intervertebral disc. Springfield, 1953, p. 148.
49. Raaf, J.: *Am. J. Surg.*, 97: 388-99, 1959.
50. Wiltze, Leon L.: *Orth. Clin.*, 6(1): 317-18, 1975.
51. Putti, V.: *Lancet*, 2: 53-60, 1927.
52. Stender, A.: *J. Neuropath. & Clin. Neur.*, 1: 301-308, 1951.
53. Hackett, G.S. et Henderson, D.G.: *Am. J. Surg.*, 89: 968-973, 1955.
54. Smith, L.: *J.A.M.A.*, 187: 137-140, 1964.
55. Discase: Clinical and Research Dossier, Travenol Laboratories, Morton Groves, Illinois, 1974.
56. Di Maio, V.J.M.: *J. For. Sc.*, 21: 187-190, 1976.
57. Schwetschenau, P.R. et coll.: *J. Neurosurg.*, 45: 622-627, 1976.
58. Communication personnelle — U.S. Dept. Health, Education and Welfare, janvier 1977.
59. McCormick, W.J.: *Arch. Ped.*, 71: 29, 1954.
60. Greenwood, J.: *Med. Ann. District of Columbia*, 33: 274, 1964.
61. Lièvre, J.A.: *Bull. Soc. Med. Hôp., Paris*, 73: 1110-1118, 1957.
62. Gardner, W.J. et coll.: *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, 86: 214-15, 1961.
63. Hartman, J. et coll.: *Orth. Rev.*, 12: 21-24, 1974.
64. Winnie, A. et coll.: *Anesth. & Analg.*, 51: 990-1003, 1972.
65. Troisier, O.: Sémiologie et traitement des algies discales et ligamentaires du rachis, Masson, éd., 1973.
66. Cyriax, E.: Collected papers on mechano-therapeutics. Lond.: Bale & Danielsson 1924.
67. Maigne, R.: Les manipulations vertébrales. L'Expansion éd. 1968.
68. Maigne, R.: *Union Méd. Can.*, 104: 1676-1684, 1975.
69. Mooney, J. et Robertson, J.: *Clin. Orthop. Rel. Res.*, 115: 149-156, 1976.
70. Ghormley, R.K.: *Jama Ci.*: 1773, 1933.
71. Rageot, E.: *Cinésiologie*, 47: 129-135, 1973.
72. Rees, W.E.S.: *Ann. Gen. Prac.*, 26: 126, 1971.
73. Shealy, C.N.: *Clin. Orthop. Lel. Res.*, 115: 157-164, 1976.
74. Green, L.N.: *J. of Neur. Neuros. & Psych.*, 38: 1211-17, 1975.
75. St. J. Dixon, A.: *Rheum. & Rehab.*, 12: 155-175, 1973.
76. Pizon, P.: La colonne lombo-sacrée. Ed. Doin, Paris, 1972.
77. Delahaye, R. et coll.: *Revue Méd. Agron.*, 38: 99-102, 1971.
78. Selby, D.K. et coll.: *Orthop. Clin. North Am.*, 8(1): 79-83, 1977.
79. Skalpe, I.O. et Amundsen, P.: *Radiology*, 116: 101-106, 1975.
80. Chaouat, Y.: *Ann. Med. Phys.*, 14: 275-284, 1971.
81. Lyndbloom, K.: *Acta Orthop. Scand.*, 17: 231-39, 1948.
82. Brazier et coll.: *Arch. Neurol. Psych.*, 56: 651-58, 1946.
83. Bauwens, P.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 49: 291-298, 1948.
84. Rosselle et coll.: *Electromyog.*, 5: 284-91, 1965.
85. Leclair, R.: *Union Méd. Canada*, 105: 728-733, 1976.
86. Bucheler, E. et Janson, R.: *Brit. J. Rad.*, 46: 655-661, 1973.
87. Lepage, J.R.: *Rad.*, 111: 337-339, 1974.
88. Gargano, F. et coll.: *Rad.*, 111: 329-336, 1974.
89. Mace, B.E.W.: *Proc. Roy. Med.*, 69: 433-38, 1976.

LA CHIMIOTHÉRAPIE DU PSORIASIS

Giles-P. RAYMOND¹, Claire TÉTRAULT², MARIE A. FRANCOEUR²,
Gérard DECROIX³, Antranik BENOHANIAN³

INTRODUCTION

L'évolution du psoriasis chez un malade et sa réponse à un traitement sont imprévisibles. Certaines formes de cette maladie peuvent produire une incapacité complète ou presque. Dans ces cas, le médecin traitant se trouve forcé de recourir à la chimiothérapie systémique. Par contre, il existe aussi un nombre considérable d'expressions cliniques du psoriasis qui répondent très bien aux traitements locaux traditionnels.

L'efficacité de la plupart des substances employées dans le psoriasis est proportionnelle à une atteinte toxique des cellules de l'épiderme. Le mécanisme d'action de ces médicaments se dirige plutôt sur la multiplication cellulaire que sur la fonction cellulaire. Comme les cellules épidermiques réagissent à l'application locale de ces préparations, le psoriasis devrait être traité d'abord par des moyens

conservateurs: les corticostéroïdes topiques, la chrysarobine et ses dérivés, les goudrons, les quinolines, l'acide salicylique et le soufre. Ce n'est que lors de l'échec de ces traitements dans un psoriasis sévère que l'on peut considérer un des agents systémiques à notre disposition. Dans tous les cas où l'on choisit cette option, on doit évaluer sérieusement si le risque en vaut vraiment la peine. Une revue des principaux agents de chimiothérapie utilisés dans le psoriasis sera discutée en soulignant les avantages et les inconvénients de ceux-ci.

I LES ANTIMÉTABOLITES

1) *Le Méthotrexate*

Les composés antifoliques ont été utilisés depuis une vingtaine d'années dans les cas sévères de psoriasis. Le méthotrexate est l'agent antifolique le plus accepté de nos jours. Il se joint à l'enzyme dihydrofolate réductase et prévient la formation de coenzymes dans la synthèse des purines, bloquant ainsi la synthèse d'ADN. L'administration de ce médicament ne devrait être faite que suivant les directives émises par le Programme National de Dermatologie.¹ Trois formes d'administration peuvent être utilisées: la prise quotidienne, avec interruption périodique de quelques jours, la dose unique hebdomadaire ou, ce qui semblerait minimiser davantage certains effets secondaires, trois doses à douze heures d'intervalle ou quatre doses à huit heures d'intervalle chaque semaine. Dans tous les cas, plusieurs paramètres de laboratoire doivent être évalués, tels que le taux des plaquettes et des globules blancs toutes les semaines pendant deux mois, puis tous les mois par la suite. Le taux d'hémoglobine ainsi que les fonctions hépatique et rénale doivent être contrôlés tous les trois ou quatre mois et la «clearance» de la créatinine annuellement¹.

On recommande de faire une biopsie du foie lorsqu'il y a des signes d'atteinte hépatique. Par contre, la décision de la faire dans les cas où la fonction hépatique semble être normale doit être prise selon le cas, en considérant le risque relatif de cette biopsie. Depuis 1968, il y a eu plusieurs rapports sur l'hépatotoxicité du méthotrexate et sur l'induction possible d'une cirrhose^{2,3}. Par contre, certains au-

TABLEAU DES ABRÉVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ARN	: Acide ribonucléique
nm	: Nanomètre (1 nm = 10 unités Angstrom)
UVB	: Ultraviolets de type B (rayons de 290 nm à 320 nm)
UVA	: Ultraviolets de type A (rayons de 320 nm à 400 nm)
PUVA	: Photochimiothérapie utilisant des ultraviolets de type A
Phase «S»	: Cette partie de l'interphase du cycle cellulaire où il y a synthèse de l'ADN.
Phase «G ₁ »	: Cette partie pré-synthèse mais post-mitose du cycle cellulaire.

¹ Chef du Service de Dermato-Syphiligraphie, Département de médecine, Hôpital Saint-Luc, Montréal; Professeur adjoint de clinique, Département de médecine, Université de Montréal.

² Médecins associés, Service de Dermato-Syphiligraphie, Département de médecine, Hôpital Saint-Luc; Chargés d'enseignement clinique, Département de médecine, Université de Montréal.

³ Médecins associés, Service de Dermato-Syphiligraphie, Département de médecine, Hôpital Saint-Luc; Professeurs adjoints de clinique, Département de médecine, Université de Montréal.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au: Docteur Giles P. Raymond, Secrétariat de Dermato-Syphiligraphie, Hôpital Saint-Luc, 1058 Saint-Denis, Montréal H2X 3J4.

teurs suggèrent que plusieurs anomalies hépatiques rencontrées chez les malades atteints de psoriasis font partie intégrante de leur maladie⁴. Dans l'attente d'une réponse définitive sur ce sujet, on recommande la plus grande prudence dans l'administration de ce médicament afin d'éviter la possibilité d'une atteinte hépatique secondaire.

Les autres réactions indésirables du méthotrexate sont nombreuses et incluent notamment une stomatite ulcéreuse, une alopécie, une dépression des éléments de la moelle, des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, des ulcérations gastro-intestinales, une nécrose avasculaire de la tête fémorale, une diminution de la résistance aux infections, une néphropathie et des atteintes du système nerveux central. Le méthotrexate est tératogénique et en raison de cette propriété, une méthode anti-conceptionnelle doit être prescrite⁵.

2 La Pyriméthamine

La Pyriméthamine est un autre antagoniste de l'acide folique qui est efficace dans le psoriasis. Toutefois, ce composé n'offre pas plus d'avantages que le méthotrexate et ses effets nocifs surtout au niveau gastro-intestinal et hématopoïétique, sont d'emblée plus marqués⁶.

3) Acide Mycophénolique

L'acide mycophénolique, substance découverte dans les cultures de *Penicillium Stoloniferum*, offre peu de propriétés antifongiques ou antibactériennes⁷, mais représente un antimétabolite naturel ayant une activité antitumorale⁸. Il agit au niveau de la synthèse des purines comme inhibiteur de l'inosine monophosphate déhydrogénase et de la guanosine monophosphate synthétase. Après administration orale, il est rapidement transformé en glucuronide par le foie et il est excrété par le rein en deçà de 24 heures⁹. Sous forme de glucuronide, le seul métabolite décelé chez l'homme⁷, il ne peut traverser les membranes cellulaires et sa concentration intra-cellulaire dépend de son hydrolyse par la Bêta-glucuronidase, dont on a pu démontrer la présence au niveau cutané¹⁰. L'effet bénéfique se manifeste en quelques semaines et les récurrences environ quatre semaines après son arrêt. Son utilisation pour les cas de psoriasis en est encore au stade expérimental.

Plusieurs effets secondaires ont été rapportés¹¹. À de fortes doses, certains patients se plaignent de faiblesse, de fatigue et parfois d'insomnie si l'ingestion a lieu au coucher. De l'anorexie et des nausées se sont manifestées¹². De la diarrhée, proportionnelle au dosage, peut survenir entre la première et la troisième semaine de thérapie. Des cas d'infection virale (herpès zoster, herpès simplex et syndrome grippal) ont été observés et soulèvent la question d'une influence possible sur le système immunitaire. Les analyses de laboratoire ont révélé à date des anomalies réversibles telles une baisse de l'hémoglo-

bine sans anémie importante, une leucopénie, une thrombocytopénie et une légère augmentation de la phosphatase alcaline. Il ne semble pas y avoir de toxicité rénale, ou hépatique significatives.

4) Azathioprine

Ce produit est un dérivé de la mercaptopurine. Il bloque la conversion de l'inosinate en adényl succinate et en xantylate et empêche ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN. On a pu prouver son efficacité dans les cas les plus rebelles de psoriasis^{13,14}. Les effets secondaires peuvent être mentionnés: des nausées et des vomissements, des ulcères des muqueuses, des infections causées par le développement de bactéries opportunistes et parfois l'apparition de néoplasies réticulo-sarcomateuses. Raab a tenté d'expliquer son rendement inférieur par rapport au méthotrexate par l'hypothèse d'inhibition plus marquée des enzymes du «shunt» des pentoses observée avec ce dernier¹⁵.

5) 6 - Mercaptopurine

La 6 - mercaptopurine a été utilisée pour quelques cas rebelles avec arthrite marquée. Les succès sont inconstants et on observe soit une diminution de l'atteinte cutanée, soit un amendement des signes articulaires¹⁶. Un surdosage peut provoquer des nausées, des vomissements et une perte d'appétit. On peut noter également des ulcérations des muqueuses et des anomalies biologiques témoignant d'une dépression de la moelle osseuse.

6) Azaribine

L'azaribine est dérivée de l'azauridine. Elle est inhibitrice d'ADN par son action au niveau de l'enzyme orotidilate décarboxylase, empêchant ainsi la formation de l'acide thymidilique^{17,18,19}. Un traitement d'azaribine de 6 à 8 semaines entraîne une amélioration dans 66% des cas environ et la période de rémission dure environ 12 mois.

Les effets toxiques sont nombreux. L'atteinte digestive fréquente est mineure, se manifestant par des malaises épigastriques et de la diarrhée. L'anémie observée dans le tiers des cas est de type normochrome, normocytaire ou mégalo-blastique. Elle serait liée à une diminution de la production des globules rouges et se corrige par l'administration d'uridine. Des manifestations neurologiques toxiques d'ordre variable sont observées et sont reliées à l'azauracil qui, formé dans l'intestin, passe la barrière hémoméningée. Un effet similaire à celui de l'antabuse a été noté. Un syndrome d'hyperthermie-oedème et douleurs arthritiques aiguës peuvent se manifester chez les malades souffrant d'arthrite rhumatoïde. Des phénomènes thrombo-emboliques ont été remarqués de façon plus nette chez les malades traités que chez la moyenne des psoriasiques pourtant prédisposés aux maladies occlusives. C'est à cause de ces phénomènes thrombo-emboliques que

l'azaribine a été officiellement retirée du marché américain en 1976.

7) 5 - Fluorouracil

Ce médicament, analogue à la pyrimidine n'a pas été prescrit de façon systémique dans le psoriasis; son emploi et ses effets lors de l'application locale méritent qu'on en fasse une brève mention. C'est un inhibiteur de la thymidilate synthétase, bloquant la formation de la thymidine, et la synthèse de l'ADN. Nurse en 63,¹⁹ Tsugi en 72²¹ ont utilisé la crème de fluorouracil à 2.5% ou à 5% sous occlusion sur des plaques de psoriasis. Les résultats sont inconstants et parfois décevants.

II LES AGENTS ALKYLANTS

La plupart des agents alkylants sont très toxiques lors de leur administration systémique. Ainsi, dans le but de minimiser ces effets, plusieurs de ces produits ont été utilisés dans le psoriasis de façon locale.

1) La Méchloréthamine

Bien que la moutarde azotée ait été synthétisée en 1954, son action vésicante au niveau de la peau, des yeux et du tractus respiratoire n'a été observée que durant la première guerre mondiale. Plus tard on a découvert des intoxications systémiques sévères caractérisées par une leucopénie, une aplasie de la moëlle osseuse et une fonte des tissus lymphoïdes^{22,23}. Ainsi, à cause de ses effets secondaires notables, la méchloréthamine a été utilisée de façon locale plutôt que systémique dans le traitement du psoriasis²⁴. Cependant, la dermatite de contact qui se développe chez la plupart des patients à la suite de son application locale constitue un problème majeur. Une technique a été mise au point par Van Scott dans le but d'induire une tolérance à la méchloréthamine chez les malades souffrant de Mycosis Fungoïde⁴, mais cette méthode a presque totalement échoué dans le cas du psoriasis. La Norméchloréthamine, aussi efficace et moins sensibilisante, offrirait des avantages supérieurs.

2) Les Nitrosourées

Plusieurs composés de nitrosourées, en particulier la lomustine et la carmustine, employés localement, améliorent les plaques de psoriasis d'une façon spectaculaire. Les effets secondaires locaux sont minimes et consistent en l'hypopigmentation et l'apparition de télangiectasies²⁷. Toutefois, leur usage est très limité dans le psoriasis, vu les cas rapportés de dépression de la moëlle osseuse à la suite d'application locale de ces produits²⁸. Comme pour la méchloréthamine, les effets secondaires dangereux empêchent l'utilisation de ces produits de façon systémique pour le psoriasis.

3) Le Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (parfois en association avec

la méchloréthamine ou avec la 6-mercaptopurine) a été essayé de façon systémique dans le traitement du psoriasis pustuleux ou du psoriasis accompagné d'arthrite²⁹. Il est utilisé surtout dans des cas de psoriasis résistant aux autres agents systémiques. On le donne *per os* ou par voie parentérale. Son administration avec les barbituriques peut causer une toxicité sévère. La leucopénie et la thrombocytopénie sont fréquentes d'où la nécessité de contrôler la formule sanguine toutes les semaines. La dose journalière est de 1 à 3mg/kg³⁰. Le cyclophosphamide n'a pas d'effet irritatif non plus que d'efficacité lorsqu'appliqué directement sur la peau.

III LES AGENTS DIVERS

1) Hydroxyurée

On a pu démontrer cliniquement l'efficacité de l'administration systémique de l'hydroxyurée dans le psoriasis^{31,32,33} dans les deux tiers des cas traités. Une régression sensible des lésions requiert, en moyenne, six semaines de thérapie³²⁻³⁴. Ses propriétés cytotoxiques seraient sélectives, n'atteignant pas les cellules normales de la peau³⁵. Cependant les rechutes sont fréquentes et il peut se développer une résistance au médicament³².

Les effets toxiques sont nombreux. La dépression du système hématopoïétique, fréquente³³, se manifeste par une leucopénie, une anémie mégalo-blastique et parfois une thrombocytopénie³¹⁻³⁴. Toutefois, la récupération est rapide, lorsque le traitement est cessé. Une réaction particulière, la plus commune (5%), est un syndrome grippal³⁶ qui ne survient que durant les six premières semaines de traitement et disparaît quarante-huit heures après arrêt de la médication. On peut aussi mentionner des céphalées, des nausées, de la distension abdominale, des ulcérations buccales, des hémorragies rectales, des épistaxis, de l'hématurie, des vertiges, de la lassitude³⁶, de l'alopecie³⁴ et une réaction médicamenteuse fixe³². On n'a pas rapporté de toxicité hépatique chez les patients.

L'hydroxyurée inhibe la synthèse de l'ADN³⁷ sans atteinte significative de l'ARN, ni de la synthèse protéinique³⁸. Elle agit au niveau de l'enzyme ribonucléoside diphosphate réductase et serait spécifique pour la phase S du cycle cellulaire³⁴. Elle bloque ou ralentit de façon marquée la progression des cellules prolifératives de la phase G₁ à la phase S au niveau cutané^{39,40}. Elle est rapidement excrétée dans l'urine mais aussi métabolisée de façon significative. L'absorption intestinale est rapide³¹.

En conclusion, l'hydroxyurée ne doit être utilisée que dans les cas très sévères et résistants à toute autre modalité. Ce n'est pas un médicament de premier choix et son indication pourrait se justifier dans le cas où le méthotrexate est inefficace ou est contre-indiqué à cause d'une atteinte hépatique³³. Par

contre, l'administration combinée à demi-dose d'hydroxyurée et de méthotrexate pourrait apporter une solution aux effets toxiques⁴¹.

2) Antibiotiques

La place de l'antibiothérapie dans le psoriasis se situe au niveau des formes suivantes: le psoriasis en goutte et le psoriasis pustuleux.

La forme en goutte peut être précipitée par un épisode infectieux dont l'organisme causal le plus important serait le streptocoque hémolytique. Des virus ou d'autres bactéries peuvent aussi agir comme facteurs déclenchants. Ainsi, dans certains cas, une thérapie basée selon le résultat des cultures peut être appropriée. Toutefois, il faut se rappeler que le psoriasis goutteux est une forme aiguë de la maladie dont la résolution spontanée a été maintes fois observée avec ou sans antibiothérapie.

La question du psoriasis pustuleux est plus complexe et assez floue. Certains auteurs croient que l'antigène streptococcique pourrait être en cause⁴². D'autres ont pu obtenir des cultures de staphylocoque à coagulase positive, résistant aux antibiotiques et ont utilisé une combinaison de cloxacilline et de céphaloridine⁴³. Mais les exacerbations ou les rémissions spontanées de cette forme de psoriasis rendent l'évaluation de la thérapie très difficile.

Les Corticostéroïdes

Les stéroïdes, administrés de façon systémique ou locale ont une action antimittotique⁴⁴. Mais ils sont une arme à double tranchant. À bonnes doses, ils peuvent nettoyer rapidement une éruption de psoriasis, comme ils peuvent l'aggraver, ce qu'on observe surtout à l'arrêt de la médication. Une poussée catastrophique, sous forme de plaques plus nombreuses, d'une érythrodermie, ou plus grave, d'un psoriasis pustuleux, est toujours à craindre. Par ailleurs, la nécessité pour obtenir le contrôle de cette maladie chronique, de prolonger indéfiniment le traitement et même d'augmenter peu à peu les doses expose le malade à des complications injustifiées. Donc, le consensus est quasi général quant à la contre-indication des stéroïdes systémiques dans le traitement des cas ordinaires de psoriasis^{45,46}.

Dans les cas de psoriasis pustuleux généralisé ou d'érythrodermie sévère, les avis sont partagés. Pour certains auteurs, les stéroïdes pour un temps limité peuvent être salvateurs, si le méthotrexate ou l'hydroxyurée sont inefficaces ou contre-indiqués. Pour d'autres, ils sont inopérants et très dangereux⁴⁷.

4) L'Arsenic

L'arsenic, le meilleur des médicaments traditionnels, a été quasi abandonné à cause de ses dangereux effets et des complications qu'il entraîne à long terme⁴⁸. Citons les cancers tardifs, les dermites de toutes sortes (exfoliatrices, bulleuses, gangréneuses, généralisées, localisées, eczématoïdes, psoriasiformes

etc. . .) les kératodermies, l'hyper et l'hypopigmentation, les anomalies des phanères⁴⁹. Il a été employé sous de multiples formes, dont la liqueur de Fowler, l'arsylène et l'énésol. L'arsenic doit être pris à fortes doses et de façon prolongée pour contrôler le psoriasis. Aujourd'hui, certains dermatologues réservent encore cette forme de traitement pour les poussées sévères de la maladie, chez les personnes très âgées.

5) Les Antimalariens

Ils sont à éviter car ils peuvent, outre leurs effets toxiques, aggraver la maladie, sans toutefois provoquer d'érythrodermie⁵⁰. Les antipaludéens de synthèse comme la chloroquine, l'hydroxychloroquine, ou leurs dérivés comme la quinidine sont peu ou pas efficaces⁵³. La quinacrine, par contre, quoique très toxique, le serait.

6) Les sulfones

La diamino - diphényl - sulfone (dapsone), donnée en doses assez fortes et au terme d'une période variant de quatre à huit mois, a donné des résultats satisfaisants. Elle serait dans certains cas indiquée dans les formes pustuleuses de psoriasis⁵².

7) La vitamine D et autres produits

Des psoriasiques ayant subi une parathyroïdectomie bilatérale accidentelle, au cours d'interventions sur la thyroïde, ont vu leur maladie cutanée s'aggraver avec la chute de leur calcémie. Le calciférol, dans le traitement de ces cas, en normalisant le taux du calcium sanguin, a amélioré l'éruption⁵³.

Au cours des années, de très nombreuses substances ont été essayées, avec un succès douteux, comme traitement du psoriasis. La cyanocobalamine en injections a été regardée comme efficace par certains⁵⁶. Le disulfirame a paru prometteur à un moment, même si les malades devaient s'abstenir d'alcool⁵⁵. La lévopoda, plus récemment, a permis de faux espoirs^{56,57}. À l'époque où l'arsenic était roi, des substances comme le cacodylate de soude et le soufre, tentaient de le supplanter⁴⁸. Le zinc et l'iproniaszide⁵⁸ se sont avérés de francs échecs.

IV LA PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE

On définit la photochimiothérapie comme un traitement basé sur l'interaction d'un médicament avec les ultraviolets. Plusieurs traitements traditionnels tels que les techniques de Goeckerman ou d'Ingram ou une modification de celles-ci associaient l'application locale de goudron ou d'anthralin ou des deux avec l'exposition à des ultraviolets érythémogéniques de type U.V.B. (290 nm à 320 nm). Les effets bénéfiques de ces préparations avec les rayons U.V.B. seraient probablement secondaires à une inhibition de la division cellulaire. Ces traitements sont en général, très efficaces dans le contrôle du

psoriasis mais plusieurs malades s'objectent à employer des préparations locales qui tachent. Par ailleurs, les résultats d'un traitement aux rayons U.V.B. artificiels sans ces préparations locales sont très décevants⁵⁹.

Une nouvelle forme de traitement du psoriasis est apparue en 1974 consistant en l'ingestion de 8-méthoxypsoralène et l'exposition, deux à trois heures après, à des ultraviolets de type U.V.A. (320 nm à 400 nm). Ce traitement se donne sur une base ambulatoire même dans les cas très sévères, alors que les techniques d'Ingram ou de Goeckerman nécessitent souvent quelques semaines d'hospitalisation. Le mécanisme d'action des psoralènes avec les rayons U.V.A. est similaire au méthotrexate et à d'autres agents cytotoxiques en ce sens qu'il inhibe la phase «S» du cycle cellulaire des kératinocytes. La molécule photo-excitée du psoralène peut transférer l'énergie de l'ultraviolet absorbée au niveau cutané en formant une photo-addition aux bases thymiques de l'ADN et en formant des liens croisés entre les bases pyrimidiques opposées⁶⁰. Cette réaction inhiberait la synthèse de l'ADN ainsi que la division cellulaire nettement augmentée du psoriasis. Les résultats démontrent qu'environ 90% des malades ont leur psoriasis effacé complètement ou presque; un autre 9% requièrent un traitement local ou systémique supplémentaire; 1% ne répond pas à la thérapie.

Les effets secondaires immédiats sont très limités et se résument à du prurit, de la nausée ou de l'érythème dans certains cas. Bien que ces résultats soient prometteurs, si on les compare aux autres méthodes, il n'en demeure pas moins que cette forme de traitement comme toutes les autres n'offre qu'un contrôle du psoriasis. La plupart des personnes doivent continuer un traitement d'entretien toutes les semaines, ou deux ou trois semaines. Ce problème de devoir continuer à traiter presque indéfiniment un malade inquiète plusieurs observateurs au sujet des effets secondaires possibles à long terme notamment le vieillissement prématuré de la peau, le risque théorique d'oncogénicité et d'induction de cataractes. Par contre, plusieurs dermatologistes se sont servis depuis plus de 25 ans de l'interaction des psoralènes avec des ultraviolets pour induire une mélanogénèse dans les cas de vitiligo et aucun d'entre eux n'a noté d'effets sérieux à long terme⁶³. Toutefois, certaines études sur les souris albinos ont démontré le développement de néoplasies cutanées à l'exposition continue ou séquentielle de 12 heures par jour pendant 1 an d'U.V.A.⁶² mais l'irradiation sporadique n'a induit aucune tumeur cutanée chez ces souris⁶³. Il est donc possible qu'une exposition continue aux rayons U.V.A. interfère avec la réparation de l'ADN alors qu'une exposition irrégulière ne le fait que peu ou pas. Ainsi, aussi longtemps qu'il y aura une possibilité théorique d'effets retardés, cette méthode devra être réservée à des cas très spéciaux.

CONCLUSION

Dans le traitement systémique du psoriasis, le PUVA est actuellement le plus efficace dans la majorité des cas. Si ses effets à long terme devaient s'avérer nuls ou peu dangereux, il représenterait une forme presque idéale de traitement systémique du psoriasis étendu. Malheureusement, le statut expérimental dans lequel il se trouve constitue, pour le moment, de puissants obstacles à sa diffusion.

Les psoriasis extensifs ou pustuleux, ou les éruptions modérément sévères entraînant une souffrance psychologique absolument intolérable, peuvent être améliorés par des médicaments systémiques, dont surtout le méthotrexate et l'hydroxyurée. L'administration doit se faire sous surveillance médicale étroite par des médecins expérimentés dans ces médicaments.

Résumé

Les auteurs décrivent les différentes formes de traitements systémiques du psoriasis. Ils soulignent en outre les effets bénéfiques et les effets secondaires notables de ceux-ci. Ces agents devraient être réservés à des psoriasis généralisés qui ne répondent plus à des traitements locaux.

Summary

An appraisal of current systemic chemotherapy for psoriasis was done by the authors. They have stressed the positive and the side effects of those drugs. In view of those important side effects, these agents should be reserved for extensive psoriasis where topical therapy is no longer effective or feasible.

REMERCIEMENTS

Les remerciements des auteurs s'adressent à Madame Rolande Ryan pour sa précieuse collaboration et au docteur Camille Dufault pour sa révision attentive de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Psoriasis Task Force of the National Program for Dermatology: Guidelines Methotrexate Therapy for Psoriasis, Nov, 1972.
2. Epstein, E.H. jr., Kraft, J.A. Jr.: Cirrhosis following methotrexate administration for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 100: 531-534, 1969.
3. Tobias, M., Auerbach, R.: Hepatotoxicity of long term methotrexate therapy for psoriasis. *Ann. Intern. Med.* 132: 391-396, 1963.
4. Shapiro, H.A., Trowbridge, J.O., Lee, J.C., et coll.: Liver disease in psoriatics — an effect of methotrexate therapy? *Arch. Dermatol.* 110: 547-551, 1974.
5. Schein, P.S., Wenokur, S.H.: Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: The long term complication. *Ann. Intern. Med.* 82: 84-85, 1975.
6. BiBella, N.J., Nuss, D.D., Aeling J.L., et coll.: Treatment of severe psoriasis with Pyrimethamine. *Arch. Dermatol.* 113: 172-174, 1977.
7. Sweeney, M.J., Hoffman, D.H., Esterman, M.A.: Metabolism biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Res.* 32: 1803-1809, 1972.
8. Sweeney, M.J., Gerzon, K., Harris, P.N., Holmes, R.E., Poore, G.A., Williams, R.H., Experimental antitumor activity and pre-clinical toxicity of mycophenolic acid. *Cancer Res.* 32: 1795-1802, 1972.
9. Lintrup, J., Hyltoft-Peterson P. Knudtzons, et coll.: Metabolic studies in man with mycophenolic acid (NSC-129185), a new antitumor agent: *Cancer Chemothera.* 56: 229-235, 1972.

10. Mesirow, S.H., Stoughton, R.B.: Demonstration of B. glucuronidase in human skin. *J. Invest. Dermatol.* 23: 315-316, 1954.
11. Marinari, R., Fleischmajer, R., Schragger, A.H., Rosenthal, A.L.: Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis: long term administration. *Arch. Dermatol.* 113: 930-932, 1977.
12. Jones, E.L., Epinette, W.W., Hackney, V.C. et coll.: Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid, abstracted. *J. Invest. Dermatol.* 60: 246, 1973.
13. Gordon, H., Burgess, M.: Recalcitrant psoriasis responding to azaribine and topical triamcinolone. *Cutis* 15: 562-566, 1975.
14. Greaves, M.W.: Azathioprine in psoriasis. *Br. Med. J.* 2: 237-238, 1970.
15. Raab, W.: In vitro evaluation of methotrexate and azathioprine for antipsoriatic activity. *Arch. Dermatol.* 253: 77-84, 1975.
16. Higgins, L.C. pr.: Psoriasis with arthritis: Chemotherapy with Cyclophosphamide, Nitrogen mustard and 6-mercaptopurine. *South. Med. J.* 59: 1191-1193, 1966.
17. MacDonald, C., Cornell, R.: Sub Committee of the Task Force on Psoriasis. Guidelines for use of Azaribine in Treatment of Psoriasis. *Arch. Dermatol.* 112: 388-390, 1976.
18. Milstein, G., Cornell, R.C.: Azaribine in treatment of psoriasis. A low dosage — Double blind evaluation. *Arch. Dermatol.* 108: 43-47, 1973.
19. Dantzig, P.I.: Low dose Azaribine in treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 91: 573-577, 1974.
20. Nurse, D.S.: Effect of Antimetabolite on epidermal structures. *Arch. Dermatol.* 87: 258-265, 1963.
21. Tsuji, T., Sufai: Topically administered fluorouracil in psoriasis. *Arch. Dermatol.* 105: 208-212, 1972.
22. Holland, J.F., Frei, E. (eds): *Cancer Medicine: the chemotherapeutic agents.* New York, MacMillan Publishing Co. p. 729-859, 1975.
23. Goodman, L.S., Gilman, A., Gilman, A.G., et coll. (eds): *The Pharmacologic Basis of Therapeutics.* New York, MacMillan Publishing Co: p. 1254-1307, 1975.
24. Mandy, S., Taylor, J.R., Halprin: Topically applied Mechlorethamine in treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 103: 272-276, 1971.
25. Van Scott, E.J., Kalmanson, J.D.: Complete remission of Mycosis Fungoides lymphoma induced by topical Nitrogen Mustard (HN₂). *Cancer* 32: 18-30, 1973.
26. Vonderheid, E.C., Van Scott, E.: Topical Chemotherapy and immunotherapy of mycosis Fungoides. *Arch. Dermatol.* 113: 454-462, 1977.
27. Frost, P., De Vitra, V.T.: Pigmentation due to a new antitumor agent: Effects of topical application of BCNU. *Arch. Dermatol.* 94: 265-268, 1966.
28. Peck, G.L., Guss, S.B., Key, D.J.: Topical Lomustine in the treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 106: 172-176, 1972.
29. Higgins, L.C. Jr., Thompson, J.R.: Psoriasis with arthritis: Chemotherapy with Cyclophosphamide, Nitrogen Mustard and 6-mercaptopurine. *South. Med. J.* 59: 1191-1193, 1966.
30. Dantzig, P.I.: Immunosuppressive and Cytotoxic drugs in dermatology. *Arch. Dermatol.* 110: 393-403, 1974.
31. Leavell, V.W., Jr., Yarbrow, J.W.: Hydroxyurea: A new treatment for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 102: 144-150, 1970.
32. Moschella, S.L., Greenwald, M.A.: Psoriasis with hydroxyurea: An 18 month study of 60 patients. *Arch. Dermatol.* 107: 363-368, 1973.
33. Dahl, M.G.C., Comaish, J.S.: Long term effects of hydroxyurea in psoriasis. *Br. Med. J.* 4: 585-587, 1972.
34. Goodman, L.S., Gilman, A., Gilman, A.G., et coll. (eds): *The Pharmacological Basis of Therapeutics,* MacMillan Publishing Co. Inc.: 5^e edition, p. 1294, 1975.
35. Smith, C., Gelfant, S.: Effects of methotrexate and hydroxyurea on psoriasis epidermis. *Arch. Dermatol.* 110: 70-72, 1974.
36. Leavell, V.W., Merpack, I.P., Smith, C.: Survey of the treatment of psoriasis with hydroxyurea. *Arch. Dermatol.* 107: 467, 1973.
37. Singer, R.M., Gelfant, S.: Continuous inhibition of DNA synthesis in mouse ear epidermis using hydroxyurea. *Expt. Cell. Res.* 73: 270-271, 1972.
38. Young, C.W., Hodas, S.: Hydroxyurea: Inhibitory effect on DNA metabolism. *Science* 146: 1172-1174, 1964.
39. Malkinson, F.D., Griem, M.L., Marianovic, R.: Effects of hydroxyurea and radiation on hair matrix cells. *Cell & Tissue Kinetics* 6: 395-405, 1973.
40. Smith, H.C., et coll.: Effects of hydroxyurea on DNA and RNA synthesis in normal skin, liver and thymus. *Cancer Res.* 28: 2217-2227, 1968.
41. Sauer, C.S.: Combined methotrexate and hydroxyurea therapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 107: 369-372, 1973.
42. Shelley, W.B., Wood, M.G., Beerman, H.: Pustular psoriasis elicited by streptococcal antigen and localized to the sweat pore. *J. Invest. Dermatol.* 65: 466-471, 1975.
43. McFadyen, T., Lyell, A.: Successful treatment of generalized pustular psoriasis (Zumbusch) by systemic antibiotics controlled by blood cultures. *Br. J. Dermatol.* 85: 274-276, 1971.
44. Fisher, L.B. et coll.: The effects of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch. Dermatol.* 103: 39-44, 1971.
45. Rook, A. et coll.: *Textbook of dermatology,* Blackwell Scientific Publications, p. 1215-1217, 1968.
46. Domis, D.J. et coll.: *Clinical Dermatology,* Harper & Row Publishers p. 16-17, 1976.
47. Ryan, T.: Systemic corticosteroids in the treatment of general pustular psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 81: 134-145, 1969.
48. Benech, J.: Arsenic et psoriasis. *Bul. Soc. Franc. Derm. Syph.* 34: 50-53, 1927.
49. Thorne, B. et coll.: Arsenic findings in dermatological conditions. *N.Y. State J. Med.* 27: 757-763, 1927.
50. Baker, H.: The influence of chloroquine and related drugs on psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 78: 161-166, 1966.
51. Huriez et coll.: Etude du métabolisme de la quinacrine au cours des traitements du psoriasis. *Bul. Soc. Franc. Derm.* 62: 321-323, 1955.
52. Pereira, C.A.C.: O emprêgo da sulfona na psoríase. *Hospital Rio* 66: 197-204, 1964.
53. Vickers, H.R.: Psoriasis and hypoparathyroidism. *Br. J. Dermatol.* 75: 419-421, 1963.
54. Cohen, L.C.: Some new treatments for psoriasis. *Practitioner* 181: 618-620, 1958.
55. Temine, P. et coll.: A propos du traitement du psoriasis par le disulfirame. *Bul. Soc. Franc. Derm. Syph.* 66: 541-543, 1959.
56. Barbeau, A., Giroux, J.M.: Levodopa and Psoriasis. *Lancet*, 1: 204-205, 1972.
57. Barbeau, A.: L'emploi de la levodopa en dehors de la maladie de Parkinson. *Union Med. Can.* 101: 849-852, 1972.
58. Beckman, H. et coll.: Some new ventures in systemic therapy for psoriasis. *Wisconsin Med. J.* 59: 374, 1960.
59. Marsico, A.R., Eaglstein, W.H., Weinstein, G.D.: Ultraviolet light and tar in the Goeckerman treatment of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 112: 1249-1250, 1976.
60. Wolf, K., Fitzpatrick, T.B., Parish, J.A., et al.: Photochemotherapy of psoriasis with oral 8-methoxypsoralen. *Arch. Dermatol.* 112: 943-950, 1976.
61. Parish, J.A.: Photochemotherapy of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 112: 35-36, 1976.
62. Zigman, S., Fowler, E., Kraus, A.L.: Black light induction of skin tumors in mice. *J. Invest. Dermatol.* 76: 723-725, 1976.
63. Hakim, R.E., Griffin, A.C., Knox, J.M.: Erythema and tumor formation in methoxysalen — Treated mice exposed to fluorescent light. *Arch. Dermatol.* 82: 572-755, 1960.

L'HÉPATITE CHRONIQUE

Pierre MEUNIER¹, Jacques BOILEAU² et Roger MOUSSEAU³

INTRODUCTION

L'hépatite chronique est une entité rencontrée relativement fréquemment. Dans le présent article, nous individualisons l'hépatite chronique de la «maladie hépatique chronique active» («CALD» = «chronic active liver disease») pour ensuite en préciser les aspects étiologiques, pathogéniques et thérapeutiques.

Depuis quelque temps, la littérature nous fournit plusieurs études thérapeutiques et pronostiques portant sur les «CALD». Cette entité toutefois prise au sens strict du mot signifie toute hépatopathie avec une «certaine» activité inflammatoire doublée d'un élément temporel de chronicité; par conséquent, elle comprend la cirrhose biliaire primitive et secondaire, la maladie alcoolique du foie, la maladie de Wilson, l'hémochromatose . . . Ici, nous allons discuter de l'hépatite chronique proprement dite.

Notre façon d'envisager le problème de l'hépatite chronique en est une parmi plusieurs; par conséquent, d'autres auteurs y trouveront matière à discussion tant du point de vue classification que pathogénie ou autre.

DÉFINITION

L'hépatite chronique se définit comme une atteinte hépatitique chronique dont l'étiologie apparente peut être multiple. Cette notion suppose donc une donnée temporelle et une autre histo-pathologique.

Sur le plan temporel, précisons d'abord que l'hépatite virale aiguë à résolution lente pourrait être confondue avec une hépatite chronique. En effet, une biopsie hépatique pratiquée par exemple de façon prématurée pourrait représenter des caractères histologiques semblables à une hépatite chronique; d'où, la difficulté d'établir une base de traitement

et un pronostic. Par ailleurs, certaines formes d'hépatite chronique peuvent progresser rapidement¹ et alors, un diagnostic précoce et une thérapie adéquate pourront freiner cette progression. Bien que ce critère «temps» ne rencontre pas l'unanimité dans la littérature, il semble établi à un an chez un malade ayant présenté une histoire bien établie d'hépatite aiguë, et à 6 mois lorsque aucun épisode ne peut être retracé dans l'anamnèse.^{1,3,8}

Sur le plan histologique, on distingue l'hépatite chronique persistante de l'hépatite chronique active^{5,7,8}. Dans le type «persistante», l'architecture lobulaire est préservée; la lésion est confinée aux espaces portes qui sont le siège, à divers degrés, d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire. Les plaques limitantes sont sensiblement intactes et le lobule ne présente pas de fibrose, ni nécrose sinon, de façon discrète. L'hépatite chronique «active» peut se rencontrer de façon simple ou greffée sur une cirrhose¹. Dans la forme simple, il existe trois modèles⁵. D'abord, à l'inflammation portale lymphoplasmocytaire, s'ajoutent la nécrose parcellaire de la plage limitante et, à des degrés variables, des septa inflammatoires qui pénètrent le lobule hépatique à partir des espaces portes; dans ces septa, on retrouve souvent un excès de collagène. En deuxième lieu, on a la nécrose hépatique avec «ponts» («Bridging hepatic necrosis» ou «Subacute hepatitis» ou «Subacute hepatic necrosis»). La nécrose est ici peu extensive, mais des «ponts» nécrotico-inflammatoires dominant, soit porto-portaux ou porto-centrolobulaires. Enfin, il y a l'association des deux premières formes, à savoir la nécrose parcellaire avec «ponts». Lorsque l'hépatite chronique est greffée sur une cirrhose, cette cirrhose est dite active, c'est-à-dire qu'en plus des nodules de régénération, il y a des zones de nécrose plus récente et/ou de collapsus soit du type nécrose parcellaire, nécrose avec «ponts» ou encore nécrose multilobulaire⁷. Certains utilisent aussi l'expression hépatite chronique active «inactive» lorsque la cirrhose est inactive, ce qui pourrait correspondre par exemple à la cirrhose appelée cryptogénique quand l'étiologie est obscure.

En pratique, soulignons qu'il est parfois très difficile de catégoriser un malade dans l'une ou l'autre des classes ci-haut mentionnées⁸. En effet, les don-

¹ Résident IV en gastro-entérologie, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, Canada.

² Professeur adjoint de clinique, service d'hématologie, département de médecine, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, Canada.

³ Professeur adjoint de clinique, service de gastro-entérologie, département de médecine, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal, Montréal, Canada.

nées histologiques tout comme les autres aspects du problème peuvent varier dans le temps chez un même malade et aussi, d'un cylindre de tissu hépatique à un autre, sans compter parfois les différences d'interprétation des biopsies d'un pathologiste à un autre. C'est alors que d'autres critères peuvent être utiles comme la manométrie portale par cathétérisme sus-hépatique³, un essai de trois mois de corticothérapie^{3,5} ou encore la simple observation de l'évolution du malade sans traitement⁷⁻¹¹.

TABLEAU I
DÉFINITION

-
- 1) *Déterminant temporel*
 I- \geq 6 mois si pas d'épisode hépatitique aigu à l'histoire
 II- \geq 12 mois si épisode hépatitique aigu à l'histoire
- 2) *Déterminant histologique*
 I- Hépatite chronique persistante
 II- Hépatites chroniques actives
 A) Sans cirrhose
 1) Hépatite chronique active simple
 2) Nécrose hépatique avec ponts
 3) Nécrose parcellaire + ponts
 B) Avec cirrhose
 1) Cirrhose active
 ↓
 ?
 2) Cirrhose inactive
-

ÉTIOLOGIE

Une classification de l'hépatite chronique active basée sur l'étiologie nous apparaît très valable car simple, elle correspond à l'observation clinique et comporte une dimension pronostique et thérapeutique. Nous distinguons l'hépatite chronique active virale, auto-immune ou lupoïde, médicamenteuse et enfin, idiopathique³.

TABLEAU II
CLASSIFICATION

-
- 1) Virale
 2) Auto-immune
 3) Médicamenteuse
 4) Idiopathique
-

1) Virale:

Compte tenu des moyens diagnostiques à notre disposition, l'hépatite chronique active virale est du type «B» ou du type «non-B».

Dans le groupe d'hépatites virales «non-B», il existe plusieurs virus connus pouvant donner une hépatite aiguë comme le virus de l'hépatite «A», le cytomégalovirus⁵⁶, l'herpès⁵⁵ . . . Toutefois, il n'est pas établi avec certitude à l'heure actuelle que ces hépatites aiguës évoluent vers la forme chroni-

que active⁴. En effet, pour certains auteurs⁴⁵, 5.8% des hépatites virales aiguës non «B» évolueraient vers une forme chronique active (11%) ou persistante (89%). De plus, on a récemment rapporté la progression d'hépatite aiguë post-transfusionnelle non «B» vers une forme chronique non «B», possiblement «C»^{46,54}.

Quant au type «B», son évolution vers la chronicité a été établie de plusieurs façons: les études prospectives de Redeker aux États-Unis ont démontré qu'environ 10% des hépatites virales aiguës de type «B» évoluent vers une forme chronique³. Ce même auteur et Nielsen croient que la persistance de l'antigène HB dans le sang du malade au-delà de la treizième semaine après le début de la phase aiguë entraîne dans près de 100% des cas, une hépatite chronique soit du type «persistante» dans 70% soit du type «active» dans 30%^{3,48}. Il est évident que ces données ont une valeur bien relative quand on songe que la majorité des hépatites virales aiguës sont sub-cliniques, pouvant donc passer inaperçues⁴ et que l'évolution vers la chronicité est inversement proportionnelle à la sévérité de la phase aiguë³⁷; aussi, les variations selon le pays d'où proviennent ces données soulignent leur caractère incomplet. Exemple: à Melbourne, 2% des hépatites aiguës «B» évoluent vers la forme chronique⁴. En second lieu, l'association virus «B»-hépatite chronique a été démontrée par des études histologiques de porteurs asymptomatiques d'antigène «B». En effet, Ville-neuve et coll., dans une étude récente faite à Montréal, établissaient que 83% de ces porteurs présentaient une hépatite chronique à la biopsie hépatique soit du type persistante (92%), soit du type active (8%)²³. Enfin, la recherche chez les malades atteints d'une hépatite chronique de stigmates sérologiques d'un contact antérieur avec le virus «B» aboutit à des résultats très variables: ex.: 3.5% en Australie versus 78% en Europe centrale^{1,8,9}. L'écart entre ces résultats peut être imputable aux variations régionales connues, à la sensibilité de la méthode utilisée pour la détection de l'antigène «B» et aussi, à l'imprécision de la population étudiée soit «CALD» versus hépatite chronique proprement dite.

2) Auto-immune

L'hépatite chronique active auto-immune a plusieurs synonymes dans la littérature: «hépatite lupoïde» de Mackay, «cirrhose dysprotéïnémique d'origine inconnue chez la femme» de Cattani, «cirrhose juvénile active» de Sherlock, «hépatite chronique active immuno-agressive» de Mackay, «hépatite à plasmocytes» de Good, «chronic liver disease in young women» du Rockefeller University Group, «chronic liver disease in young people» de Willcox . . . Ces appellations soulignent un aspect particulier de cette entité dont certains mettent en doute l'existence en tant que type distinct d'hépatite chro-

nique active. Ici, dans la majorité des cas, il y a exclusion mutuelle des marqueurs de l'antigène «B» et des autres marqueurs auto-immunologiques^{3,8}; cette exclusion mutuelle se retrouve dans 50 à 60% des cas, les deux groupes de marqueurs peuvent co-exister dans environ 10% des cas seulement et sont complètement absents dans 20% à 30% des cas⁸. L'hépatite chronique active lupoïde se distingue aussi par d'autres aspects. Par exemple, l'hépatite chronique active de type viral B est une maladie touchant principalement les mâles, surtout entre 20 et 50 ans, avec une distribution géographique variable. Les malades ont rarement une atteinte pluri-systémique, sont rarement porteurs d'auto-anticorps, n'ont en général, qu'une hypergammaglobulinémie modérée et ont une distribution quasi normale des antigènes HLA 1 et 8. Leur réponse au traitement n'est pas encore bien établie, tout comme le pronostic à long terme^{1,9}. Par contre, l'hépatite chronique active à antigène HB négatif, du type auto-immun, est une entité qui frappe surtout les femmes (70%) à un âge plus jeune (environ 50% ayant entre 10 à 30 ans lors de leur présentation) avec une distribution géographique probablement universelle et uniforme. On y retrouve souvent une atteinte pluri-systémique^{1,38}: le syndrome de Sjogren dans 2 à 42% des cas et des manifestations rhumatismales dans 25 à 28% des cas. Ces malades ont habituellement une splénomégalie même sans hypertension portale et présentent parfois une polyadénopathie généralisée comme second volet de l'atteinte du système réticulo-endothélial. Les atteintes rénales y sont fréquentes, telle l'acidose tubulaire rénale retrouvée dans 5 à 30% des cas (selon qu'on pratique ou non des épreuves de provocation)³⁹; une glomérulo-néphrite chronique avec parfois des dépôts nodulaires d'IgG, d'IgM et de complément au niveau de la membrane basale peut aussi s'y retrouver. Vingt à 40% de ces sujets ont aussi une atteinte pleuro-pulmonaire essentiellement caractérisée par des pleurésies inflammatoires mais rarement aussi par, soit des infiltrats pulmonaires transitoires, soit des fibroses alvéolaires ou enfin une réduction isolée du TLCO ou une hypertension pulmonaire primaire associée. Ces malades ont parfois une pyrexie soutenue. Les manifestations endocriniennes associées sont l'aménorrhée, ce qui est habituelle, les traits cushingoïdes parfois, la gynécomastie rencontrée chez les garçons. L'atteinte thyroïdienne est aussi documentée dans 6 à 17% des cas, le plus souvent du type thyroïdite d'Hashimoto; ont aussi été rapportés, dissociés de la thyroïdite d'Hashimoto, des cas d'hyperthyroïdie, de myxoedème et de goitre simple. Selon les séries, on y rencontre des manifestations cutanées dans 2 à 35% des cas, soit du type vergetures cushingoïdes, du type capillarite allergique ou encore du type urticaire. Sur le plan hématologique, ces malades ont souvent une anémie dite des maladies chroniques et parfois, soit une anémie hé-

molytique à Coombs positif, soit une neutropénie auto-immune ou une pancytopenie hypersplénique. Enfin, il fut rapporté, associés à l'hépatite chronique active du type auto-immun, des cas de myasthénie grave, de colite ulcéreuse dont l'évolution est indépendante de l'hépatopathie, des diarrhées chroniques non spécifiques et aussi certaines diarrhées fulminantes du type cholérique. Dans l'hépatite chronique active du type auto-immun, l'hypergammaglobulinémie est en général marquée, les antigènes HLA 1 et 8 s'y trouvent en proportion accrue et on retrouve fréquemment la présence d'auto-anticorps soit: l'anticorps antimuscle lisse dans 76 à 80% des cas, l'anticorps antinucléaire du type moucheté ou du type diffus dans 30 à 50% des cas et l'anticorps antimitochondrie dans environ 28% des cas; l'anticorps antiglobulaire (Coombs) s'y retrouve dans une proportion non encore bien établie^{1,8,29}. La présence de cellules L.E. est rapportée dans 12 à 15% des cas. Le R.A. test est souvent positif comme dans d'autres hépatopathies chroniques surtout avec hypergammaglobulinémie. Ces marqueurs sont, bien sûr, non spécifiques.

3) Médicamenteuse

La liste des médicaments pouvant provoquer une forme d'hépatite chronique active ne cesse de s'allonger^{1,3,5,8,25,26,27,51,52}. L'atteinte hépatique serait due à un mécanisme d'hypersensibilité bien que certains médicaments comme l'INH auraient une hépatotoxicité plutôt du type «toxique» («acétylateur rapide versus acétylateur lent»)⁵³. Donc, en général, la cessation du médicament «agressif» entraîne la guérison; toutefois, dans le cas de l' α -méthildopa par exemple, la cessation précoce du médicament serait un facteur important dans la réversibilité de la lésion hépatique²⁵. Comme dans la majorité des cas, il s'agit d'une hypersensibilité, on y retrouve parfois des marqueurs immuno-sérologiques tels cellules L.E., Coombs, anticorps antinucléaire...; l'antigène «B» est absent. Sur les plans clinique, histologique et biologique, cette entité peut par ailleurs être identique aux autres types d'hépatite chronique active.

4) Idiopathique

Il est parfois impossible de retrouver ici les marqueurs sérologiques de l'antigène «B», les auto-anticorps, une histoire d'hépatite ou d'ingestion de médicaments. Ces malades sont alors classés dans le type d'hépatite chronique active idiopathique. Cette quatrième classe devrait diminuer de plus en plus en importance à mesure que les méthodes de détection des causes d'hépatite se raffinent.

ÉTIOPATHOGÉNIE

L'étiopathogénie de l'hépatite chronique constitue un chapitre complexe qui n'est encore qu'au stade des hypothèses.

1) Virulence du virus

On s'est interrogé sur la relation établie entre le virus «B» et l'hépatite chronique: pourquoi certains malades développent-ils une hépatite aiguë «B» simple et d'autres, évoluent vers la forme chronique? Il ne semble pas que la virulence d'une souche de virus «B» soit en cause. En effet, on note une relation inverse entre les titres sériques d'antigène «B» et le degré d'activité de la lésion hépatique^{8,49}. De plus, il n'y a aucune relation entre un sous-type quelconque d'antigène «B» et la chronicisation de l'hépatite⁹.

2) Facteur génétique

Il ne semble pas non plus qu'un facteur génétique soit responsable de l'évolution vers la chronicité. Cette hypothèse est venue à la suite d'études faites chez des familles de patients porteurs d'hépatite chronique active, où 73% des parents asymptomatiques avaient des auto-anticorps dans leur sérum ou des anomalies des immunoglobulines⁵⁰. L'hypothèse de «l'hérédité nationale» est rejetée aussi; en effet, les variations dans la prévalence des porteurs d'antigène «B» selon les pays ne reflètent qu'une contribution du milieu environnant et des normes d'hygiène respectives. Quant à l'hérédité liée au sexe, elle constitue une hypothèse peu attrayante; elle découle de l'observation que l'incidence de porteurs d'antigène «B» est supérieure chez les mâles qui, d'ailleurs font davantage que les femmes des hépatites «B» aiguës et chroniques²⁰; les femmes élimineraient davantage leur antigène «B» après la phase aiguë⁹. Enfin, les études des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité n'ont pas démontré suffisamment l'importance du facteur génétique⁵⁷. En effet, les études de Galbraith en 1974²⁸, si elles ont établi une relation entre les phénotypes HLA 1 et 8 et l'hépatite chronique active du type «non-B», ont aussi révélé que les hépatites chroniques actives du type «B» portaient des phénotypes HLA 1 et 8 dans une proportion identique ou inférieure aux sujets contrôles. De plus, Szmuness conclut dans ses études, que l'hépatite chronique active du type «B» ne s'associait de façon significative à aucun antigène du complexe majeur d'histo-compatibilité²⁰. Toutefois certains auteurs par ailleurs croient encore que les associations de phénotypes HLA génétiquement déterminés, avec l'hépatite «B», peuvent constituer la base des différentes incidences d'antigène «B» rencontrées parmi les populations et suggèrent ainsi que la susceptibilité à l'hépatite «B» peut être en partie génétiquement déterminée⁵⁸.

3) Statut immun

Après avoir considéré le virus lui-même dans sa virulence, l'aspect génétique, on en arrive au statut immun du sujet.

a) Immunité cellulaire non spécifique:

Au début, Dudley émit l'hypothèse qu'à une immunité cellulaire forte dirigée contre l'antigène «B» s'associait une hépatite aiguë sévère alors qu'une hépatite chronique se développait lorsque l'immunité lymphocytaire T était déficiente⁴². Cette hypothèse était basée sur deux types d'observation: expérimentale et circonstancielle. Des expériences avec la phytohémagglutinine A avaient révélé une diminution de la transformation blastique des lymphocytes T chez les malades porteurs d'hépatite chronique tout comme leur réponse diminuée aux intra-dermo-réactions¹¹. Notons toutefois que ces expériences n'étaient pas spécifiques pour l'antigène «B» ni spécifiques au foie. Par ailleurs, l'incidence accrue de porteurs d'antigène «B» chez les immuno-déprimés tels les hémodialysés, les mongols, les lépreux, les leucémiques et les porteurs de lymphome ainsi que la sévérité moindre de l'épisode aigu après contact avec le virus «B» constituaient l'argument circonstanciel²⁰.

Aujourd'hui, les études sur la réactivité lymphocytaire sont plus spécifiques, soit: immunité dirigée spécifiquement contre l'antigène «B» et immunité dirigée spécifiquement contre le foie.

b) Immunité cellulaire spécifique à l'antigène «B»:

Dans les formes aiguës d'hépatite «B», il existe une hypersensibilité cellulaire spécifique contre l'antigène «B»⁹. Ceci a été démontré par les études de transformation lymphocytaire sous antigène «B» et par la production de MIF en présence d'antigène «B». Cependant, cette hypersensibilité n'est pas démontrée dans les cas d'hépatite chronique persistante⁴⁰ ni chez les porteurs asymptomatiques d'antigène «B»⁹ qu'on sait d'ailleurs être en majeure partie constitués d'hépatite chronique persistante^{9,23}. Quant aux hépatites chroniques actives «B», Smith a retrouvé cette même hypersensibilité chez plus de 50% de ses sujets¹¹; Tong et coll. rapportent des résultats semblables en 1976³⁴, alors que Lee et coll. ont même retrouvé cette hypersensibilité chez près de 60% de leurs hépatites chroniques actives avec antigène «B» négatif¹¹.

Donc, à date, il semble que l'hypersensibilité lymphocytaire spécifique contre l'antigène «B» soit importante dans la «clearance» de cet antigène «B», que cette «clearance» de l'antigène «B» ne soit toutefois pas une garantie de non-progression vers la chronicité d'une hépatopathie déjà établie⁸ et enfin, qu'une hyposensibilité cellulaire spécifique contre l'antigène «B», si elle peut s'associer aux hépatites chroniques persistantes⁴⁰ et aux porteurs asymptomatiques d'antigène «B»⁹, ne semble pas être le déterminant de la chronicisation d'une hépatite virale aiguë «B».

Ce déterminant serait plutôt l'hypersensibilité cellulaire spécifique au foie, sans toutefois connaître la cause déclenchante de cette sensibilisation anor-

male retrouvée autant dans les hépatites chroniques actives du type «B» que «non-B»¹⁸.

c) *Immunité cellulaire spécifique au foie:*

Ainsi, il s'agirait d'une hypersensibilité lymphocytaire spécifiquement dirigée contre un antigène «foie-spécifique», c'est-à-dire la lipoprotéine membranaire hépatocytaire (LPF, LPI ou HLP); cette réaction serait du type anticorps dépendant. Meyer Zum Buschenfeld jetait les bases de cette hypothèse en 1972¹². Il identifiait alors un antigène foie-spécifique, constituant normal de la membrane hépatocytaire appelé LPS¹² ou LP1⁴⁰ et doté d'un pouvoir sensibilisant envers la population lymphocytaire après injections répétées chez l'animal, joint à l'adjuvant de Freund. Par la suite, Reed en 1974 et Smith en 1975 démontraient par la production de MIF que, respectivement 58 et 90% des hépatites chroniques actives chez l'humain étaient sensibilisées à la LPF¹¹. Plus tard, Thompson et Cochrane relevaient respectivement 90 et 70% d'hépatotoxicité lymphocytaire chez les patients porteurs d'hépatite chronique active¹¹; Paronetto¹⁵ et Cochrane¹⁸ obtenaient des résultats semblables d'hépatocytotoxicité lymphocytaire dans les hépatites chroniques actives du type B et non-B. Enfin, Thompson et coll. établissaient la corrélation chez l'humain porteur d'une hépatite chronique active entre le degré d'hépatotoxicité de ses lymphocytes et le degré de sensibilisation lymphocytaire à la LPF¹⁷. En bloquant l'hépatotoxicité lymphocytaire par l'adjonction d'un excès de LPF au bain de lymphocytes, ce même groupe apportait la contre-preuve de cette assertion¹⁷. Aussi, notons que Smith et coll. rapportent, chez les porteurs d'hépatite chronique active traités par corticoïdes, une amélioration clinique et biologique qui survient de façon concomitante avec la réduction de la production de MIF par leur population lymphocytaire exposée à la LPF¹¹. Récemment, Cochrane et coll. impliquaient le «Killer» lymphocyte comme agent de l'hépatotoxicité lymphocytaire qui est du type anticorps-dépendant¹⁷. Cette hypothèse du type anticorps-dépendant s'est, par ailleurs, vu récemment appuyée par les études de Hopf et coll. qui ont mis en évidence des dépôts d'IgG en membranes hépatocytaires chez les hépatites chroniques actives si, et seulement si, celles-ci présentaient une évidence histologique et biologique d'activité⁴¹; ces dépôts d'IgG seraient du type granulaire dans les hépatites chroniques actives du type B, alors qu'ils seraient du type linéaire dans les hépatites chroniques actives du type non-B⁴¹. Même si la spécificité idiotypique de ces immunoglobulines n'a pas encore été déterminée, il plaie quand même à l'esprit de croire, en attendant son identification, qu'elle est LPF dirigée.

En résumé donc, l'hypothèse pathogénique actuelle stipule que dans l'hépatite chronique active, il y a recrutement, par sensibilisation de la LPF, de popu-

lations lymphocytaires du type «Killer-cells». Ces derniers, grâce à la présence d'un anticorps en membranes hépatocytaires (anticorps dont on ignore toujours l'idiotype mais qui pourrait être du type «LPF-dirigé») seraient les médiateurs de l'hépatocytotoxicité et donc, les artisans même de la maladie. Toutefois, trois points restent encore à élucider, à savoir d'abord, la ou les causes de la perte de tolérance antigénique à la LPF, l'idiotypie de l'anticorps en membranes hépatocytaires et enfin, si l'hépatite chronique active du type B et du type non-B ont des évolutions si différentes, comment peuvent-elles sourdre de la même pathogénie? Enfin, notons aussi la possibilité d'une lymphocytotoxicité hépatocytaire («Killer-cells» LPF dirigé) par réaction croisée comme étant alors responsable des atteintes extra-hépatiques. D'ailleurs, ceci fut démontré quant à l'acidose tubulaire rénale parfois rencontrée dans l'hépatite chronique active, qui serait due à une parenté antigénique entre la LPF et la protéine de Tham Horsfall¹⁴. Finalement, il semble bien que la majorité des manifestations extra-hépatiques de l'hépatite chronique active, du moins pour le type B, semble pouvoir relever de la présence de complexes immuns circulants avec activation complémentaire; ces complexes immuns peuvent se retrouver dans le système HB_s et peut-être aussi dans les systèmes e, LPF et HB_c^{10,21,22,43,44,59}.

ÉVOLUTION

1) *Hépatite chronique persistante:*

Il semble bien établi aujourd'hui que l'hépatite chronique persistante constitue une entité bénigne, dont l'évolution se fait la plupart du temps vers la guérison complète spontanée. Toutefois à cause de la difficulté que comporte le diagnostic différentiel entre l'hépatite chronique persistante et l'hépatite chronique active dans certains cas, il importe de bien suivre ces malades. En effet, il peut arriver que la détérioration du malade oblige une réévaluation et même une seconde biopsie hépatique; ainsi, certains cas dits «classiques» d'hépatite chronique persistante étaient de fait déjà, ou encore ont évolué vers une cirrhose biliaire primitive ou une hépatite chronique active^{7,11}.

De plus, comme nous l'avons vu au début, la majorité des porteurs asymptomatiques d'antigène «B» appartiennent à la catégorie des hépatites chroniques persistantes^{5,25}. Or, ces malades pourraient développer une maladie à complexe immun et doivent donc être suivis quant à leur système cardiovasculaire, pulmonaire, rénal et articulaire.

Enfin, Prince a démontré que l'antigène «B» pouvait être oncogénique en soi, c'est-à-dire que le développement d'un hépatome peut se faire sans passer par le stade de cirrhose^{36,60}; autre raison donc justifiant un bon «follow up» de ces malades.

2) Hépatite chronique active:

D'une façon générale, sans tenir compte des quatre classes étiologiques, l'hépatite chronique active évoluerait spontanément vers la guérison dans 15 à 25% des cas, vers la cirrhose dans 60 à 80% des cas et vers le décès dans 25 à 45% des cas, la mort survenant surtout dans les deux années suivant l'établissement du diagnostic^{8,30}.

Si l'on tient compte du stade histologique, l'évolution de l'hépatopathie est influencée par l'image histologique initiale⁷. Ainsi, le pronostic de l'hépatite chronique active simple est relativement bon avec une progression vers la cirrhose dans 8% des cas environ⁷. Dans le stade d'hépatite sub-aiguë avec «ponts», 27% évolue vers la cirrhose et, dans l'hépatite sub-aiguë avec nécrose multilobulaire, 40%⁷. La thérapie peut bien sûr modifier l'évolution de la maladie; en effet, dans une série de 100 malades, 80% des patients traités avec stéroïdes seuls ou stéroïdes avec azathioprine, et qui ont survécu 6 mois et plus, ont montré une amélioration de leur tableau histologique en dedans de 2 ans⁷. Lorsque le traitement était cessé, 50% retrouvait un stade plus avancé d'hépatite en dedans de 6 mois de l'arrêt du traitement⁷. Enfin, vu sous l'angle de l'étiologie, le pronostic semble excellent pour la variété médicamenteuse, des auteurs rapportant le plus souvent une guérison après retrait du médicament^{1,25,26,27}. Quant aux deux variétés auto-immune et antigène «B» associé, les opinions sont partagées. D'une part, Sherlock¹⁸ et Reynolds³³, basé sur une étude actuellement en cours, croient que la variété auto-immune répond davantage aux corticoïdes que la variété antigène «B» associé; Summerkill et coll. d'autre part, appuyés sur une série clinique regroupant 74 patients ne voient aucune différence entre les deux groupes mentionnés, que ce soit en ce qui concerne la rémission biologique ou histologique après respectivement 1 et 2 ans de thérapie²⁹. Pour S.W. Schalm et coll., environ 20% des malades traités ne montrent aucun signe d'amélioration ni même de détérioration en dépit du traitement mais sans égard toutefois à la classe concernée⁴⁷.

Quant à la variété étiologique dite idiopathique, il n'existe pas actuellement de série dans la littérature quant à son pronostic d'une façon individualisée.

TRAITEMENT

Le traitement de l'hépatite chronique concerne le type hépatite chronique active, puisque le type hépatite chronique persistante, de par sa bénignité, ne requiert pas de traitement.

Dans la plupart des cas d'hépatite chronique active médicamenteuse, le retrait du médicament responsable s'avère suffisant pour entraîner la restitution ad integrum comme nous venons de le mentionner.

Quant aux autres classes d'hépatite chronique

active, le consensus n'est pas établi dans la littérature. Certains préconisent sans distinction de classes, l'emploi de l'immuno-suppression sous forme de stéroïdes avec ou sans azathioprine²⁹; plusieurs posologies sont alors proposées^{1,29,30}. Ainsi, la mortalité après 3 ans de traitement aux stéroïdes passerait de 30% à 10% selon une étude rapportée par Mistilis³⁰. Sherlock pour sa part note une réduction de 55% à 13% après 6 ans de recul¹. De plus, non seulement la mortalité mais aussi la morbidité de la maladie serait réduite sous traitement. D'autres auteurs font une distinction de classe en plus de considérer la présence ou non d'une cirrhose. Il semblerait que la variété auto-immune répondrait davantage au traitement aux stéroïdes par rapport à la variété virale «B» (Telfer B. Reynolds; commentaire personnel). Ainsi donc les séries rapportées dans la littérature pourraient souffrir de cette non-distinction des classes d'hépatite chronique active dans leur évaluation du pronostic et du traitement. Enfin, plusieurs hésiteront à traiter aux stéroïdes une hépatite chronique active lorsque la cirrhose est constituée. En effet, le but visé par le traitement pèsera lourdement dans la balance des effets bénéfiques versus les effets indésirables.

Par ailleurs, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la Prednisolone était plus efficace que la Prednisone dans l'hépatite chronique active à cause de la transformation obligatoire, par le foie, de la Prednisone pour être active⁶¹. Toutefois, plus récemment Schalm et coll. ont démontré dans une étude qu'il n'y avait pas de différence dans l'efficacité de la Prednisone versus Prednisolone⁴⁷.

D'autres modalités thérapeutiques sont aussi rapportées dans la littérature. Il s'agit de l'utilisation du facteur de transfert^{31,34}, de l'interféron leucocytaire ou fibroblastique³²; ces deux modalités sont toutefois au stade embryonnaire et impliquent des séries si courtes qu'aucune conclusion valable ne peut encore en être tirée. L'immunisation active contre l'antigène HB a aussi été mise de l'avant récemment dans la littérature; des vaccins antivirus de l'hépatite B sont actuellement à l'essai mais il semble bien que le problème pratique rencontré est celui de l'efficacité versus l'infectiosité du produit injecté⁶².

Résumé

L'hépatite chronique est une entité confuse dans la littérature, que nous avons tenté ici d'éclaircir en apportant une classification étiologique basée sur l'évolution clinique, biologique et histologique. Vue sous cet angle, l'hépatite chronique active en particulier devient une entité facile à reconnaître et à observer; son traitement avec une dose d'attaque de Prednisone ou Prednisolone à 40 mg par jour avec une dose d'entretien de 20 mg par jour que l'on tend à diminuer à la dose minimale, produisant une régression totale sur le plan biologique, associée ou non à l'azathioprine selon les cas, semble le traitement de choix à l'heure actuelle. Certaines variétés d'hépatites chroniques actives sont traitées alors que d'autres variétés ne sont pas traitées

avec ce régime; l'incertitude actuelle laisse place au jugement personnel dans ce domaine. La littérature est à suivre de près sur ce sujet car elle bouge constamment de nouvelles données.

Summary

Chronic hepatitis is a disease entity which differs from chronic active liver disease (CALD) that comprises Wilson disease, alcoholic liver disease . . . Chronic persistent hepatitis is a benign lesion with a good prognosis without treatment while chronic active hepatitis (CAH) is a serious problem. We distinguish four types of CAH based on its etiology: viral type B, lupoid (autoimmune), drug-associated and of unknown cause.

Chronic active hepatitis would be an immunologic problem with hypersensitivity of the Killer-T-cells directed against LPS 1.

Cortisone with or without Imuran is the treatment of choice; we distinguish between those who would benefit more of this regimen than others in the different types of CAH.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont à Mlle Yolande Drouin, secrétaire.

BIBLIOGRAPHIE

- Sherlock, S.: Chronic hepatitis. *Gastroenterology*, Bockus, tome III, chap. 107, pp 268-287, 3e éd., W.B. Saunders, 1976.
- Mosley, J.W., Galambos, J.: Viral hepatitis. *Diseases of the liver*, Schiff, 18: pp 500-593, 4e éd., Lippincott, 1975.
- Redeker, A.G.: Chronic hepatitis. *Med. Clin. of North Am.*, 59: pp 863-867, 1975.
- Mackay, I.A.: Chronic active hepatitis. *Front. Gastrointest. Res.* 1: pp 142-187 (Karger, Basel, 1975)
- Boyer, J.L.: Chronic hepatitis — A perspective on classification and determinants of prognosis. *Gastroenterology* 70: 1161-1171, 1976.
- Mackay, I.R.: Etiology of chronic hepatitis. Shaffner, Sherlock, Leevy «The liver and its diseases», 2e éd., IMB, New York, 1974, pp 191-198.
- Baggenstoss, A.H., Summerskill, W.H.J., Ammon, H.V.: The morphology of chronic hepatitis. Shaffner, Sherlock, Leevy «The liver and its diseases», 2e éd., IMB, New York, 1974, pp 199-206.
- Thaler, H.: The natural history of chronic hepatitis. Shaffner, Sherlock, Leevy «The liver and its diseases», 2e éd., IMB, N.Y. 1974, pp 207-215.
- Wright, R., Rassam, S.: The immunology of acute and chronic hepatitis. *Clinics in gastroenterology* 5: pp 387-417, 1976.
- Plotz, P.H.: Autoimmunity in hepatitis. *Med. Clin. of North America* 59: (4), pp 869-876, 1975.
- Smith, M.G.M., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: Immunological factors in the evolution of ACH and other autoimmune liver diseases. *Clin. in Gastroenterology* 4: (2), pp 297-313, 1975.
- Meyer Zum Büschenfelde, K.H., Hopf, U.: Studies on the pathogenesis of experimental CAH in Rabbits. *Diseases of the liver & biliary tract*, Karger, Basel, pp 18-22, 1976.
- Jain, S., Thomas, A.C., Sherlock, S.: The effect of lymphocytic transfer factor on HB_sAG + chronic liver disease. *Gut* 16: p 836, 1975.
- Cochrane, A.M.G., Tsantoulous, P.C., Moussouros, A., Farlane, I.G.M.C., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: Lymphocyte cytotoxicity for kidney cells in the RTA of autoimmune liver disease. *Gut*: 16: p 828, 1976.
- Paronetto, F., Vernace, S.: Immunological studies in patients with chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 19: 99-104, 1975.
- Cochrane, A.M.G., Thompson, A.D., Moussouros, A., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: Antibody dependent cell mediated (K-cell) cytotoxicity against isolated hepatocytes in CAH. *Lancet*, fev., pp 441-444, 1976.
- Thompson, A.D., Cochrane, M.A.G., McFarlane, I.G., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: Mechanism of liver injury in chronic active hepatitis, demonstration of lymphocyte cytotoxicity to isolated hepatocytes and identification of the membrane Ag involved. *Diseases of the liver and biliary tract*, Karger, Basel, pp 32-36, 1976.
- Sherlock, S.: Viral hepatitis and cirrhosis. *Clinics in Gastroenterology* 4: (2): pp 281-296, 1975.
- Popper, H.: Clinical pathologic correlation in viral hepatitis: the effect of the virus on the liver. *Am. J. Pathol.* 81: 609-628, 1975.
- Szmuness, W.: Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am. J. Pathol.* 81: 629-650, 1975.
- Sergent, J.S., Lockshin, M.D., Christian, C.L., Gocke, D.J.: Vasculitis with hepatitis B antigenemia, long term observation in 9 patients. *Medicine* 55: (1), pp 1-18, 1976.
- Duffy, J., Lidsky, M.D., Sharp, J.T., Davis, J.S., Person, D.A., Hollinger, F.B., Young-Whan-Min, K.: Polyarthrititis, polyarteritis and hepatitis B. *Medicine* 55: (1), pp 19-37, 1976.
- Villeneuve, J.P., Richer, G., Côté, J., Guévin, R., Marleau, D., Joly, J.G., Viallet, A.: Chronic carriers of HB_sAG; histological, biochemical and immunological findings in 31 voluntary blood donors. *The American Journal of Digestive Diseases* 21: pp 18-25, 1976.
- Holland, P.V., Alter, H.J.: The clinical significance of HBV AG and AB. *Med. Clinics of N.A.* 59: (4), pp 849-855, 1975.
- Rodman, J.S., Deutch, D.J., Gutman, S.I.: Methylodopa hepatitis; a report of 6 cases and review of the literature. *Am J. of Med.* 60: 941-948, 1976.
- Tolman, K.G., Hammar, S., Sannella, J.J.: Possible hepatotoxicity of Doxidan. *Ann. Int. Med.* 84: 290-292, 1975.
- Fagrell, B., Strandberg, I., Wengle, B.: A nitrofurantoin-induced disorder simulating CAH; a case report. *Acta Med. Scand.* 199: 237-239, 1976.
- Galbraith, R.M., Eddleston, A.L.W.F., Smith, M.G.M., William, R., McSween, R.N.M., Watkinson, G., Dick, H., Kenedy, L.A., Batchelor, J.R.: HLA in active chronic hepatitis and P.B.C. *Br. Med. J.* 3: 604-605, 1974.
- Summerskill, W.H.J., Ammon, H.V., Baggenstoss A.H.: Treatment of chronic hepatitis. Shaffner, Sherlock, Leevy: *The liver and its diseases*, 2e éd., IMB, N.Y., 1974, pp 216-226.
- Mistilis, S.P.: Chronic active hepatitis. Schiff: *Disease of the liver*, 4e éd., Lippincott, Chap. 24, pp 787-814, 1975.
- Jain, S., Thomas, H.C., Sherlock, S.: The effect of transfer factor on HB_sAG and HGA. *Gut*, 16: 836, 1975.
- Greenberg, H.B., Dollard, R.B., Lutwick, L.I., Gregory, P.B., Robinson, W.S., Merigan, T.C.: Effect of human interferon on hepatitis B virus in pts with HCA. *N.E.J.M.* 295: 517, 1976.
- Reynolds, T.B.: Treatment of chronic viral hepatitis. Symposium on viral hepatitis. AASLD, Congrès, Nov. 1976, Chicago.
- Tong, M.J., Nystrom, J.S., Redeker, A.G., Marshall, G.J.: Failure of transfer factor therapy in CAH. *N.E.J.M.* 295: 209-211, 1976, July.
- Geubel, A.P., Baggenstoss, A.H., Summerskill, W.H.J.: Responses to treatment can differentiate CALD with cholangitic features the CBP syndrome. *Gastroenterology* 71: p 444, Sept. 76.
- Prince, A.M.: The possible role of HBV infection in the etiology of primary liver cancer. Postgraduate symposium on viral hepatitis. Congrès AASLD, Nov. 1976, Chicago.
- Redeker, A.G., Peters, R.L.: Clinical histologic correlations and dis correlations of acute and chronic viral hepatitis. Post grad. symposium on viral hepatitis. Congrès AASLD, Nov. 1976. Chicago.
- Buffet, E., Etienne, J.P.: Manifestations extrahépatiques cliniques des hépatites chroniques et des CBP. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.* 64: 539-543, 1975.
- Cochrane, A.M.G., Tsantoulous, P.C., Moussouros, A., Farlane, I.G.M.C., Eddleston, A.L.W.F., Williams, R.: Lymphocyte cytotoxicity for kidney cells in the renal tubular acidosis of autoimmune liver disease. *But* 16: 828, 1976.
- Edginton, T.S.: Immunologic aspects of viral hepatitis. Postgrad. Symposium on viral hepatitis. Congrès AASLD, Nov. 1976, Chicago.
- Hopf, U., Meyer Zumbuschfeld, K.H., Arnold, W.: Detection of a liver membrane autoantibody in HB_sAG — CAH. *N.E.J.M.* 294: 578-582, 1976.
- Dudley, F.J., Sherlock, S., Fox, R.A.: Cellular immunity and hepatitis associated, Australia antigen liver disease. *Lancet*: 723-726, 1972.
- Alpert, E.: Extrahepatic manifestations of viral hepatitis (immune complex and syndromes). Postgrad. symposium on viral hepatitis, AASLD, Chicago, 1976.
- Trepo, C., Zukerman, A.J., Bird, R.C., Prince, A.M.: The role of circulating HB_sAG-Ac immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in PAN. *J. Clin. Pathol.*, 1974, 27, 863-868.
- Naccarato, R., Farini, R., Chiaramonte, M., Pagliaro, L., Filippazzo, G., Dardone, L., Spano, C.: A comparison of pair-matched cases of HAA positive and HAA negative hepatitis: observation on acute phase and follow up. 7th Meet Europ. Assoc. for the Study of the Liver, Arnhem 1972.
- Knodell, Robert G., Conrad, Marcel E., Ishak, Kamal G.: Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, 72: no 5, part 1, May 1977, pp 902-909.
- Schalm, S.W., Summerskill, W.H.J. and Go, V.L.M.: Prednisone for chronic active liver disease: pharmacokinetics, including conversion to Prednisolone. *Gastroenterology*, 72: no 5, part 1, May 1977, pp 910-913.
- Nielsen, J.O., Dietrichson, O., Elling, P., Christoffersen, P.: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: Development of chronic hepatitis. *New Engl. J. Med.* 285: 1157-1160, 1971.
- Dudley, F.J., Fox, R.A., Sherlock, S.: Relationship of hepatitis associated antigen (HAA) to acute and chronic liver injury. *Lancet* 2: 1-3, 1971.
- Galbraith, R.M., McKenzie, R.M., Smith, M.G.M., Tee, D.S., Doniach, D., William, R.: Immunological abnormalities in the relatives of patients with active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. 7th Meet Europ. Assoc. for the Study of the Liver, Arnhem, 1972.
- Reynolds, T.B., Peters, R.L., Yamada, S.: Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. *New Engl. J. Med.* 285: 813-820, 1971.
- Dahl, M.G.C., Gregory, M.M., Scheuer, P.J.: Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis. *Brit. Med. J.* 1: 625-630, 1971.
- Mitchell, Jerry R., Zimmerman, Hyman J., Ishak, Kamal G., Thorgeirsson, Unnur P., Timbrell, John A., Suodgrass, Wayne R., Nelson, Sidney D.: Isoniazid Liver Injury: Clinical Spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann. of Int. Med.* 84: 181-192, 1976.
- Koretz, Ronald L., Suffin, Stephen C., Gitnick, Gary L.: Post-transfusion chronic liver disease. *Gastroenterol.* 71: no 5, pp 797-803, 1976.
- Eron, L., Kosinski, K. and Hirsch, M.S.: Hepatitis in an adult caused by herpes simplex virus type 1. *Gastroenterol.*, 71: no 3, pp 500-504, 1976.
- Diseases of the liver. Edited by Leon Schiff. Oth édition. J.B. Lippincott Company, pp 598-600.

TRAITEMENT DES CENT PREMIERS CAS DE CHIRURGIE À COEUR OUVERT DE L'UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE (21 SEPTEMBRE 1976 AU 31 MARS 1977)

Gilles RAYMOND,¹ F.R.C.S.(C), J. TEIJEIRA,² Ph.D. et Pierre DEMERS³

INTRODUCTION

Le présent article a comme but, d'abord, de présenter l'expérience chirurgicale des cent premiers cas de circulation extra-corporelle (c.e.c.) pratiquée à l'Université de Sherbrooke et, ceci, par une équipe chirurgicale nouvellement formée et intégrée dans un Centre Universitaire avec des services connexes déjà bien organisés. (soins intensifs, anesthésie et cardiologie).

Du 21 septembre 1976 au 31 mars 1977, cent cas de chirurgie à coeur ouvert ont été pratiqués. (Fig. 1). Avec la maladie artériosclérotique comme première cause de décès au Canada, il n'est pas surprenant de voir que 66% des opérations à coeur ouvert consistent en des pontages aorto-coronariens (PAC). En second lieu suivent les pathologies valvulaires avec 21%. Il y a une mortalité totale de 6%.

Les pontages totalisent une moyenne de 2.8 greffons par patient. (Fig. 2). Tous étaient incapacités grade III à IV selon la classification du New York Heart Association. Une technique standardisée de préservation myocardique per-opératoire a été utilisée, soit: une hypothermie systémique à 28°C,

TABLEAU 1.

100 Cas de C.E.C.	(21-09-76 au 31-03-77)	
P.A.C.:	66	+
Valvulaire:	21	2
P.A.C. / Valvulaire:	7	2
Autres:	6	1
	100	6

¹ Professeur adjoint, Département de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke.

² Professeur adjoint, Département de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke.

³ Pierre Demers, résident, Département de Chirurgie, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, P.Q., Canada.

Pour tirés à part, s'adresser au docteur Gilles Raymond, F.R.C.S.(C), Département de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, P.Q., J1H 5N4.

TABLEAU II

P.A.C. 66 Cas			+
Simple:	4		} 1,5%
Double:	38	1	
Triple:	21		
Quadruple:	3		

assistée d'une perfusion coronarienne sélective variant de 12 à 16°C; la circulation extra-corporelle avec oxygénateur à membrane (type Travenol)* est primée de 2000 cc de solution de plasmalyte 56 avec Dextrose 5% (Baxter), contenant en plus 1 gm de chlorure de calcium et 44.6 mEq de bicarbonate de sodium. Nous avons à déplorer un cas de décès après pontage aorto-coronarien à la suite d'une anoxie cérébrale, conséquence d'une tamponade post-hémorragique.

Quant aux maladies valvulaires, Fi(3, aortiques ou mitrales, la technique de préservation myocardique consiste en l'utilisation de refroidissement péri-cardique¹ avec solution de lactate Ringer à 4°C lors de clampage aortique. Il est associé, aussi, une hypothermie systémique à 24°C. Par contre, dans trois cas de remplacement de valve mitrale et dans un cas d'annulo-plastie mitrale, il a été possible de faire la chirurgie sans clampage aortique. L'ensemble des corrections valvulaires représente une mortalité de 10%. Il y a eu huit remplacements aortiques avec prothèse de BJORK sans mortalité; par contre huit remplacements mitraux se sont soldés de deux mortalités. Ces deux patients étaient porteurs d'une maladie mitrale calcifiée avec hypertension pulmo-

* Travenol Membrane Oxygenator Cat. No 5 M1425.

TABLEAU III

Valvulaires: 21 Cas			+
R.V.A.	8		} 10%
R.V.M.	8	2	
R.V.A. / R.V.M.	1		
R.V.M. / Tric Plastie	1		
C.M.O.	1		
C.P.O.	1		
Mitrale (Plastie)	1		

TABLEAU IV

P.A.C. / Valve: 7 Cas		+	
R.V.A.	3	1	} 29%
R.V.M.	3	1	
C.I.A. (Ostium 1)	1		

TABLEAU V.

Divers: 6 Cas		+	
C.I.A. (Secundum)	2		} 1
C.I.V.	1		
Anévrisme Ventriculaire	2		
Péricardectomie	1		

TABLEAU VI

Mortalité: 6	
Tamponade:	P.A.C. Double
Déchirure Anneau Mitral:	P.A.C. / R.V.M.
Infarctus Per. Op. / Thrombose de Prothèse:	R.V.M.
Infarctus per Opérateur:	R.V.A. / P.A.C.
Choc ??:	R.V.M.
Low Output:	C.I.V.

naire; ils ont présenté un état de choc avec «low output» résistant à tout traitement médical. Chez l'un, il n'y a pas eu d'autopsie pratiquée, pouvant expliquer la cause du décès. Par contre, le second présentait une thrombose aiguë de la prothèse et de plus une lésion sévère du tronc commun entraînait un infarctus aigu post-opératoire avec «low output» suivi de décès au deuxième jour post-opératoire. La maladie coronarienne fut une découverte d'autopsie, aucune coronarographie n'ayant été pratiquée chez ce patient de 39 ans. Quant aux autres interventions conservatrices, nous retrouvons un cas d'annuloplastie mitrale et tricuspidiennne avec anneau flexible. Il y a seulement un cas de commissurotomie mitrale ouverte (CMO).

La mortalité la plus élevée (29%) (Fig. 4) se rencontre dans l'association de PAC avec un remplacement valvulaire soit mitrale (RVM) soit aortique (RVA). Non sans intérêt, nous avons procédé à un PAC sur la descendante antérieure chez un patient de 68 ans, porteur d'un canal a-v partiel qui a été corrigé. Quelques cas de maladie congénitale sont rapportés. (Fig. 5). Les différentes causes de mortalités sont énumérées dans le Tableau 6.

De ces cent cas de circulation extra-corporelle (c.e.c.), cinq patients ont dû être réexplorés à cause d'hémorragie ou de tamponade.

DISCUSSION

La mortalité totale des cent premiers cas représente ...%. Dans les cas de PAC, il y a un cas de mortalité sur 66 donnant un pourcentage de 1.5%; ce qui est avantageusement comparable aux publi-

cations antérieures. (Favaloro² 3.5%, Cooley³ 7.1%, Kouchoukos⁹ 3.5%, Hutchison⁵ 2.3%, Najmi⁶ 12%, Sheldon⁷ 1.7%). Toutefois il faut reconnaître une amélioration des statistiques depuis 2 ans, Wisoff⁸ et Kouchoukos⁹. D'après un relevé, 8 de 14 Centres effectuant cent cas de PAC et moins par année, nous retrouvons une mortalité moyenne d'environ 11.9%; ce qui est nettement inférieur dans le cas présent. Comme il avait été montré par le groupe de Cleveland¹¹, le nombre de greffons n'augmente pas nécessairement le risque opératoire ce qui va à l'encontre de l'opinion déjà émise par Ruel².

L'association du pontage aorto-coronarien avec une chirurgie valvulaire augmente le risque opératoire et ceci avait déjà été démontré par Cooley³. Il rapporte une mortalité de 23.8% chez 84 patients lorsqu'il y a association d'un remplacement valvulaire avec PAC. L'expérience de la Clinique Mayo¹³, avec un pontage aorto-coronarien et une valve mitrale insuffisante, montre une mortalité de 33%; Oldham¹⁴ a démontré que la mortalité augmentait surtout avec l'insuffisance mitrale. Il rapporte 249 remplacements mitraux avec une valve compétente s'accompagnant d'une mortalité de 8% comparativement à une mortalité de 32% chez 25 patients avec une régurgitation mitrale. Dans l'insuffisance mitrale, l'association d'une mauvaise fonction ventriculaire gauche serait la cause de cette mortalité élevée. Dans le cas présent, l'association du pontage aorto-coronarien avec remplacement de valve aortique et mitrale montre une mortalité de 29%. On ne croit pas que ce petit nombre soit d'abord statistiquement valable et il ne correspond pas aux critères déjà mentionnés, étant donné que le cas de décès de RVM est dû, non à un problème de mauvaise fonction ventriculaire, mais bien à une déchirure de l'anneau, alors que dans le cas de RVA, il s'agit d'un problème de préservation myocardique per-opératoire.

Résumé

Nous croyons que la mortalité de 6% dans les cent premiers cas de chirurgie à coeur ouvert de l'Université de Sherbrooke se compare aux autres Centres de chirurgie cardiaque surtout en ce qui concerne les pontages aorto-coronariens avec une mortalité de 1.5%. De plus, l'opinion émise par le Comité Canadien sur la maladie coronarienne¹⁵, à savoir que le taux de mortalité dans la chirurgie coronarienne diminue avec l'expérience de l'équipe chirurgicale, nous apparaît, dans le cas présent, non significatif.

Summary

This is a review of the first one hundred cases (100) of open heart surgery performed at the University of Sherbrooke (the 21st of September 1976 to the 31st of March 1977).

The overall mortality is 6%. The coronary graft bypass with a mortality of 1.5%, was 66% of all open heart.

There is a brief discussion of the mortality.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shumway, N.E. and Lower, R.R.: Topical Cardiac Hypothermia for Extended Periods of Anoxic Arrest. *Sur. Forum* 10: 563, 1960.
2. Favalaro, R.: Direct and Indirect Coronary Surgery. *Circulation* 46: 1197-1202, 1972.
3. Cooley, D.A., Dawson, J.J., Hallman, C.L. and al.: Aorto-coronary Saphenous Vein Bypass: Results in 1492 patients with particular reference to patients with complication features. *Ann Thorac Surg* 16: 380-390, 1973.
4. Kouchoukos, N.T., Kirklin, J.W., Oberman, A.: An Appraisal of Coronary Bypass Grafting. *Circulation* 50: 11-16, 1974.
5. Hutchison, J.E. III, Green, G.E., Mekhjian, H.A. et al.: Coronary Bypass Grafting in 476 Patients Consecutively Operated on. *Chest* 64: 706-710, 1973.
6. Najmi, M., Ushijama, K., Blaco, G. et al.: Results of Aorto-coronary Artery Saphenous Vein Bypass Surgery for Ischemic Heart Disease. *Am. J. Cardiol* 33: 42-48, 1974.
7. Sheldon, W.C., Rincon, G., Effler, D.B., et al.: Vein Graft Surgery for Coronary Artery Disease: Survival and angiographic results in 1000 patients. *Circulation* 48: suppl 3: 184-189, 1973.
8. Wisoff, B.G., Hartstein, M.L., Aintablian, A. and Hamby, R.I.: Risk of Coronary Surgery. Two hundred consecutive patients with no hospital deaths. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 69: 669-673, 1975.
9. Kouchoukos, N.T., Abeaman, A., Karp, R.B. and Russel, R.A.: Coronary Bypass Surgery: Assessment of current operative risk. *Amer. J. Cardiology* 39: 285, 1977 (Abstract)
10. Chalmers, T.C.: Randomization and Coronary Artery Surgery, *Ann Thorac Surg* 14: 323-327, 1972.
11. Sheldon, C.W., Loop, F.D.: Direct Myocardial Revascularization. *Cleveland Clinic Quarterly* 43: 97-108, 1976.
12. Ruel, G.J., Morris, G.C., Howell, J.F., et al.: Experience with Coronary Artery Bypass Grafts in the Treatment of Coronary Artery Disease. *Surgery* 71: 586-593, 1972.
13. Mevin, G., Giulian, E.R., Pluth, J.R., et al.: Surgery for Mitral Valve Incompetence after Myocardial Infarction. *Am J. Cardiol* 32: 322-324, 1973.
14. Oldham, H.N. Jr, Kong, Y., Barte, A.G., et al.: Risk Factors in Coronary Artery Bypass. *Surgery Arch Surg* 105: 918-923, 1972.
15. Anderson, R., Baird, R. Campeau, L., Cohen, M., Dagenais, G., Morgan, R., Taylor, R. *La Chirurgie Coronarienne, nion Médicale du Canada*, 109: 1225-1237, Sept. 1977.

Dalmane[®] Roche[®] (flurazépam)

Résumé posologique:

Indications Insomnies de tout genre, caractérisées par l'endormissement difficile, de fréquents réveils nocturnes et des réveils précoces. Le 'Dalmane' peut être administré sans aucun inconvénient pendant une brève période ou comme traitement intermittent à des patients souffrant d'insomnie récurrente ou ayant des heures irrégulières; cependant, son innocuité et son efficacité lors de traitement prolongé n'ont pas encore été établies.

Contre-indications Sensibilité connue au médicament. Faute de données cliniques, il est aussi déconseillé chez les personnes de moins de 15 ans.

Mise en garde L'innocuité du 'Dalmane' chez les femmes enceintes ou pouvant le devenir n'a pas encore été établie; on devra alors mesurer les effets bénéfiques de ce médicament contre les dangers possibles pour la mère et l'enfant.

Précautions *Personnes âgées*: il est recommandé de limiter la dose d'attaque à 15 mg chez les personnes âgées et fragiles afin d'éviter l'hypersédation, les étourdissements et l'ataxie qui ont été signalés à l'occasion.

Troubles émotifs: observer les précautions habituelles chez les patients fortement déprimés ou en phase de dépression latente. Des mesures de protection s'imposent chez les malades présentant des tendances suicidaires.

Potentialisation de l'action médicamenteuse: les patients doivent s'abstenir de consommer des boissons alcooliques ou de prendre d'autres agents déprimeurs du SNC, lors d'un traitement au 'Dalmane'.

Assuétude physique et psychologique: le 'Dalmane' comme tout autre agent hypnogène doit être administré prudemment aux personnes prédisposées à l'accoutumance ou portées à accroître la posologie d'elles-mêmes.

Mesures générales: On devra mettre en garde les patients de redoubler de vigilance dans toute situation exigeant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides, immédiatement après la prise du médicament. Si le 'Dalmane' est administré pour une période prolongée, il convient de contrôler régulièrement la formule sanguine et les fonctions rénale et hépatique. Les précautions habituelles s'imposent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Les réactions au médicament peuvent varier selon la dose et la susceptibilité individuelle.

Effets secondaires Etourdissements, somnolence, sensations ébrieuses et ataxie. Ces réactions sont tout spécialement courantes chez les personnes âgées et fragiles (voir précautions). On a aussi signalé des cas d'hypersédation, de léthargie et de désorientation qui sont probablement imputables à une intolérance ou un surdosage.

Posologie et administration Afin d'obtenir les effets bénéfiques optimaux, il importe d'établir une posologie individuelle. La posologie normale pour adultes est de 30 mg au coucher. Chez les personnes âgées et fragiles, on recommande une dose d'attaque de 15 mg jusqu'à l'établissement de la dose efficace.

Présentation 'Dalmane' 15: capsules à 15 mg (orange et ivoire), 100 et 500.
'Dalmane' 30: capsules à 30 mg (rouge et ivoire), 100 et 500.

Renseignements complets sur demande

®Marque déposée



Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec



De nouvelles preuves scientifiques établissent une nouvelle norme dans le traitement de l'insomnie.

Après **28** nuits consécutives,

seul **Dalmane**[®] s'est révélé encore efficace.^{1,2}

De récentes études dans un laboratoire de recherche sur le sommeil ont confirmé l'efficacité première de DALMANE contre l'insomnie et prouvé ses effets continus lors de traitement prolongé. Au cours de travaux de recherche identiques d'une durée de 47 nuits, comprenant 18 jours de médication, les effets de 30 mg de DALMANE (flurazépam) et de 100 mg de pentobarbital ont été comparés en laboratoire. Après 14 jours, le pentobarbital a commencé à perdre de son efficacité, tandis que DALMANE a continué de se révéler efficace même après les quatre semaines de traitement et ce, avec une phase de latence moindre, une durée totale de réveil diminuée et une période totale de sommeil augmentée.

Paramètres calculés	DALMANE			Pentobarbital		
	Point de référence			Point de référence		
Jours	2-4	16-18	30-32	2-4	16-18	30-32
Phase de latence (min.)	38.8	16.8	24.7	29.4	29.9	27.7
Durée totale de réveil (min.)	67.1	29.3	38.5	62.2	61.2	55.6
% de temps de sommeil	86.0	93.9	92.0	87.0	87.2	88.4

Classification: hypnotique

®Marque déposée
Informations additionnelles sur demande

Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudeuil, Québec



1. Kales A. et coll: *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18: 356-363, sept. 1975
2. Kales A. et coll: *Arch. Gen. Psychiatry*, 23:226-232, 1970

APPRENDRE ET ENSEIGNER LA MÉDECINE

Gilles CORMIER¹ et Claude BÉLANGER²

Apprendre et enseigner: voilà certes les buts essentiels de toute activité pédagogique et de toute rencontre étudiant-enseignant.

Les processus psychophysiologiques complexes qui sous-tendent les actions *d'apprendre et d'enseigner* ont fait l'objet d'études fouillées depuis plusieurs décennies tout comme d'ailleurs l'action *d'évaluer* l'apprentissage et l'enseignement.

Leur application à la pédagogie médicale n'est pas non plus une chose nouvelle: il suffit de se rappeler que le *Journal of Medical Education* en est à sa 52^{ième} année de parution!

Les facultés de médecine ont naturellement été amenées à s'interroger sur la qualité de leurs programmes d'études et d'enseignement. Pour ce faire, plusieurs ont formé des groupes qui ont fini par se transformer en entités administratives, souvent appelées Le Bureau de pédagogie médicale. Cet article veut faire connaître les buts poursuivis par le Bureau de pédagogie médicale de la Faculté de médecine de l'Université Laval. En raison de la nouveauté relative d'une telle structure au Québec, il importe de bien situer son champ d'action. Ce faisant, il faut espérer que ses interventions seront plus efficaces et que son expérience pourra profiter à ceux qui, dans d'autres facultés, tentent d'implanter un appareil analogue.

Nous avons choisi de présenter ici un bref historique du développement de ce Bureau suivi des rôles qu'on lui a confiés et des structures à l'intérieur desquelles il opère. La deuxième partie de l'article traite de quelques réalisations et projets.

HISTORIQUE

C'est aux États-Unis, à l'Université de Buffalo, que le premier Bureau de pédagogie médicale fut établi voilà plus de vingt ans.¹ Les pionniers d'un mouvement qui s'est progressivement étendu à la presque totalité du continent nord-américain ont fait ressortir, pour justifier leur projet, deux situations

qu'ils jugeaient pour le moins paradoxales. D'une part, contrairement à toute entreprise industrielle ou commerciale, les facultés de médecine ne consacraient pas la moindre parcelle de leur budget à l'évaluation de la qualité de leurs diplômés et, le cas échéant, à la recherche des moyens d'améliorer leur compétence. D'autre part, alors que pour leurs activités professionnelles liées au soin des malades les médecins faisaient spontanément et fréquemment appel à l'aide de collègues spécialistes, ils ne percevaient pas, dans le domaine pourtant fort complexe de la formation médicale, le besoin de consulter quiconque.

Au prix d'efforts soutenus et d'un zèle parfois qualifié d'apostolique, ces pionniers² ont réussi à donner à leurs exhortations un souffle tel, qu'en moins d'un quart de siècle, plus de soixante pour cent des facultés de médecine nord-américaines s'étaient dotées d'un Bureau de pédagogie médicale³. Ce mouvement a rapidement envahi les autres continents sous l'impulsion, dans bien des cas, de l'Organisation mondiale de la santé.

À la Faculté de médecine de l'Université Laval, l'établissement d'un Bureau de pédagogie médicale s'est effectué en quatre étapes. Le 1^{er} août 1972, la Faculté engageait un professeur ayant une double formation médicale et psychopédagogique et lui confiait la responsabilité de préparer le dossier de développement d'une telle structure. Le 14 mars 1974, le Conseil de la Faculté adoptait une résolution approuvant la création d'une Section de pédagogie médicale rattachée provisoirement au Département de médecine sociale et préventive. Le 6 juin 1975, le Conseil de la Faculté recommandait que la Section de pédagogie médicale devienne le Bureau de pédagogie médicale et que ce Bureau soit sous l'autorité immédiate du Doyen. Cette recommandation était acheminée au Conseil exécutif de l'Université qui, après une large consultation auprès de toutes les instances universitaires intéressées, l'approuvait à sa séance du 29 mars 1976.

ROLES

De façon générale et globale, la mission du Bureau de pédagogie médicale est de veiller à l'amélioration progressive et constante de la formation pro-

¹ Gilles Cormier: Ph.D. (éducation), professeur agrégé, directeur du Bureau de pédagogie médicale.

² Claude Bélanger, F.R.C.P.(C), professeur titulaire, vicedoyen à l'enseignement, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, G1K 7P4.

fessionnelle et scientifique des médecins. Ce rôle ne lui est évidemment pas exclusif, mais le Bureau doit cependant concourir à le remplir avec des moyens différents de ceux utilisés par les autres structures facultaires.

On peut regrouper les activités du Bureau de pédagogie médicale en quatre secteurs: l'animation et l'assistance pédagogique, le développement de services pédagogiques, le perfectionnement pédagogique des enseignants, la recherche en pédagogie médicale.

ANIMATION ET ASSISTANCE PÉDAGOGIQUE

L'animation pédagogique se fait auprès d'individus ou au sein de groupes d'individus. Elle consiste à faire prendre conscience — au plus grand nombre possible d'administrateurs, de professeurs et d'étudiants — des principes, normes et règles qui gouvernent la planification systémique et la psychopédagogie.

L'assistance pédagogique est offerte à ceux qui désirent dépasser le stade des intentions et pousser leur démarche jusqu'à la réalisation de projets d'innovation ou d'amélioration de ce qui existe déjà. L'objet de cette assistance est varié; si elle peut se situer au niveau de la planification pédagogique, de l'implantation ou de l'évaluation de programmes, elle peut être aussi plus spécifique. Détermination de besoins, définition d'objectifs, choix de situations d'apprentissage et d'interventions pédagogiques, sélection de ressources didactiques, choix et validation d'instruments d'évaluation sont autant de champs d'action.

Mais il importe de bien noter qu'il n'est pas dans les fonctions du Bureau de pédagogie médicale d'assurer la gestion de programmes à quelque niveau que ce soit. L'intervention du Bureau doit en principe cesser dès que tous les éléments nécessaires au bon fonctionnement d'un programme ont été réunis. Il appartient alors à la Direction du programme d'en contrôler l'implantation, le déroulement et l'évaluation.

DÉVELOPPEMENT DE SERVICES PÉDAGOGIQUES

Le Bureau de pédagogie médicale de la Faculté de médecine de l'Université Laval s'est développé selon les priorités de sa Faculté. Bien qu'un tel énoncé semble aller de soi, il faut réaliser que le modèle américain le plus couramment rencontré a procédé à l'inverse, développant d'abord la recherche avant de s'attacher aux besoins les plus pressants de sa Faculté. Cette approche présente un avantage certain, au moins à court terme, pour le recrutement des professionnels nécessaires au fonctionnement du Bureau. Elle comporte cependant l'inconvénient d'une absence d'intégration des membres au reste de la Faculté, l'intégration se faisant d'autant plus difficilement qu'elle tarde davantage à se faire.

Après une première période d'animation dans le milieu, et après avoir identifié un certain nombre de lacunes au niveau de l'infrastructure pédagogique, le Bureau a entrepris de se doter d'outils appelés, faute d'un meilleur terme, services pédagogiques.

La mise en place de ces services visait à assurer une coordination dans le choix des moyens d'apprentissage et d'évaluation pour les rendre conformes aux objectifs et priorités de la Faculté. Elle voulait aussi favoriser le développement rationnel de ces moyens en respectant les progrès effectués dans les domaines de la technologie de l'enseignement et de l'évaluation, et finalement, cherchait à canaliser les initiatives des établissements cliniques en leur fournissant un cadre commun de référence qui soit fondé sur les développements en cours à l'Université et dans les autres facultés de médecine.

L'infrastructure pédagogique projetée comprenait un Centre des ressources d'apprentissage, un Laboratoire d'évaluation et un Centre de documentation en pédagogie médicale.

CENTRE DES RESSOURCES D'APPRENTISSAGE

En janvier 1974, lorsque la Faculté adoptait les objectifs généraux de son programme de formation médicale, elle acceptait en même temps deux axes majeurs de développement comme lignes de force de son nouveau pédagogique: l'individualisation de l'enseignement et l'intégration des connaissances.

Le projet d'implantation d'un Centre des ressources d'apprentissage a été conçu pour permettre l'actualisation de ces orientations.

Le Centre des ressources d'apprentissage comprend trois unités distinctes mais complémentaires dont les objectifs sont décrits plus bas.

1. *Un laboratoire d'auto-enseignement qui veut:* favoriser la modularisation des cours et le développement d'un enseignement programmé; assurer la qualité du matériel produit en aidant les enseignants dans le choix du medium et le montage des documents; participer à un réseau de production et de diffusion du matériel pédagogique audio-visuel; tenir un inventaire des documents audio-visuels, en fonction des objectifs qu'ils concourent à faire atteindre, pour fins de traduction, d'adaptation et d'utilisation; coordonner le développement et l'utilisation des espaces; coordonner l'acquisition et l'entretien des équipements.
2. *Un laboratoire de simulation qui sert à:* développer, avec les professeurs intéressés, les instruments les plus simples de simulation (dits de «faible fidélité»),⁴ c'est-à-dire des textes écrits résumant la symptomatologie d'un malade fictif ou réel à partir desquels l'étudiant identifie la cause la plus probable (solution de problèmes) ou détermine la meilleure conduite à suivre (prise de décisions); favoriser l'utilisation de ces instru-

ments pour les fins de l'apprentissage et de l'évaluation en assurant leur production selon des normes reconnues et leur diffusion en nombre suffisant; tenir à jour un inventaire du matériel produit sur place et des objectifs qu'il concourt à faire acquérir; analyser le matériel produit ailleurs, déterminer sa concordance avec les objectifs de notre programme et, le cas échéant, l'adapter à notre situation; déterminer, parmi ces instruments, ceux qui auraient avantage à être incorporés à l'ordinateur; étudier la possibilité de faire partie d'un réseau nord-américain de simulation sur ordinateur et contribuer à l'établissement d'un réseau francophone au Québec; développer, avec les professeurs intéressés, un niveau de simulation plus complexe (dit de «haute fidélité») pour faciliter l'apprentissage aux aspects affectifs de l'art médical selon une technique éprouvée et utilisée dans d'autres milieux; tenir à jour un inventaire des bandes magnétoscopiques produites et favoriser l'utilisation de cette technique pour fins d'apprentissage et d'évaluation; faire l'inventaire et la sélection du matériel produit et éprouvé ailleurs pour faciliter le développement d'une meilleure discrimination visuelle, auditive et tactile chez l'étudiant, avant son premier séjour en milieu clinique.

3. *Un laboratoire de photographie et d'illustration médicales qui:* coordonne la production du matériel audio-visuel léger (diapositives, illustrations, graphiques) en collaboration avec les professeurs et à partir d'objectifs pédagogiques spécifiques; assure l'intégration du matériel visuel léger aux instruments d'apprentissage et d'évaluation développés par les enseignants; permet aux professeurs intéressés de développer eux-mêmes le matériel visuel léger et simple dont ils ont besoin afin de favoriser une autonomie souhaitable dans ce domaine.

LABORATOIRE D'ÉVALUATION

La Faculté de médecine de l'Université Laval a mis sur pied, en 1974, un Comité permanent d'évaluation et lui a donné le mandat d'élaborer les politiques devant servir à l'évaluation des étudiants, des cours, des stages et des programmes. Il s'agit d'un Comité consultatif chargé de faire des recommandations au Conseil de la Faculté sur toute question relative à l'évaluation. On s'est rendu compte que pour exercer son mandat, ce Comité devait pouvoir s'appuyer sur des études qu'il n'aurait pas le temps lui-même d'effectuer. Ainsi est-ce pour permettre l'application des résolutions du Conseil émanant des recommandations du Comité permanent d'évaluation que le Bureau de pédagogie médicale a créé un Laboratoire d'évaluation.

Le Laboratoire d'évaluation poursuit notamment les objectifs suivants: fournir aux personnes impliquées l'assistance technique requise pour l'éla-

boration d'instruments de mesure des étudiants, des cours, des stages et des programmes, et pour l'analyse des résultats de l'évaluation et faire les études nécessaires sur tout instrument de mesure ou mode d'évaluation en usage à la Faculté pour permettre aux instances facultaires responsables de juger de la qualité du système d'évaluation de la Faculté.

CENTRE DE DOCUMENTATION EN PÉDAGOGIE MÉDICALE

Toujours au chapitre des services pédagogiques, le Bureau de pédagogie médicale devait se donner un instrument pour stimuler les innovations en favorisant les échanges entre enseignants de disciplines différentes sur les expériences en cours à l'Université Laval et dans d'autres milieux. C'est dans cet esprit qu'a été conçu son Centre de documentation en pédagogie médicale dont les objectifs sont de:

fournir rapidement aux intéressés une synthèse des derniers développements en pédagogie médicale, à l'intérieur d'une discipline donnée (anatomie, biochimie, etc.), ou dans le cadre d'un thème plus global (admission, simulation, intégration, etc.) et de coordonner les publications du Bureau de pédagogie médicale dont, en particulier, un bulletin d'information à l'intention des enseignants et des étudiants sur les expériences pédagogiques en cours à l'Université Laval.

FORMATION PÉDAGOGIQUE

Un des aspects les plus importants de la mission du Bureau de pédagogie médicale est celui de la formation pédagogique des enseignants. Plusieurs facteurs justifient une intervention systématique dans ce domaine. Qu'il suffise de rappeler que, traditionnellement, à la Faculté comme dans les hôpitaux affiliés, la fonction d'enseignement n'a pas toujours été valorisée autant qu'elle aurait dû l'être, les critères habituellement utilisés pour le recrutement et la promotion des professeurs étant l'expertise en soins et recherche. Par ailleurs, les défis qui se présentent aux enseignants dans cette époque de remise en cause perpétuelle de postulats jadis acceptés sans trop de peine sont de taille. Il appartient à un Bureau de pédagogie médicale de leur fournir les outils nécessaires, qu'il s'agisse de techniques éprouvées d'enseignement, de situations nouvelles d'apprentissage, ou de modalités appropriées d'évaluation.

Le programme de formation pédagogique des enseignants a été conçu pour répondre à des besoins exprimés par les enseignants eux-mêmes, qui recourent et débordent les préoccupations soulignées plus haut. Pour être efficace et rentable à long terme, ce programme devait comporter deux volets. Un premier volet serait centré sur les enseignants déjà en poste et constituerait donc un sous-programme de «perfectionnement» plutôt que de «formation» pédagogique. Un deuxième volet s'adresserait da-

vantage aux étudiants en médecine, dans le cadre de cours à option, pour permettre à ceux qui démontrent un intérêt pour la carrière d'enseignant de pouvoir en saisir les rudiments au cours même de leur propre formation médicale. À cet égard, il n'est pas inutile de rappeler que le troisième objectif pédagogique général de la Faculté s'énonce ainsi:

«Contribuer à la formation du personnel dans le domaine de la santé: participer, le cas échéant, à la formation des médecins, dans le cadre de ses activités professionnelles et participer à l'apprentissage en cours d'emploi des professionnels de la santé avec lesquels il partage des responsabilités. »

Pour assumer pleinement sa mission à ce chapitre, le Bureau de pédagogie médicale s'est donc fixé les objectifs suivants: organiser, à l'intention de groupes choisis d'enseignants et à partir de besoins prioritaires, des colloques, séminaires et stages de courte durée sur des thèmes pédagogiques préalablement identifiés, développer, à l'intention des étudiants en médecine et dans le cadre du programme de cours à option, des séminaires et stages pratiques sur les thèmes pédagogiques les mieux adaptés à leurs besoins, établir des liens étroits avec la Faculté des sciences de l'éducation pour l'élaboration d'un programme de maîtrise en pédagogie qui soit souple et accessible aux enseignants en médecine du Québec et d'ailleurs, désireux de parfaire leur formation, dans le but d'améliorer leur propre enseignement ou pour assumer un leadership pédagogique au sein de leur propre Faculté de médecine.

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le quatrième aspect de la mission du Bureau de pédagogie médicale est celui de la recherche et du développement. Pour insuffler un dynamisme de bon aloi chez ceux qui consentent à faire carrière dans un domaine relativement peu connu, il est apparu sage de planifier dès le départ le développement progressif d'activités de recherche greffées à un programme à long terme. Il aurait été beaucoup moins stimulant de préconiser une attitude de passivité et de simple réceptivité à l'endroit des travaux de recherche effectués dans d'autres milieux. Un thème central a été identifié. Il s'agit des moyens propres à optimiser l'acquisition, la rétention et l'application des processus complexes qui composent le jugement clinique. En plus des projets qui s'élaboreraient autour de ce thème, le Bureau devrait collaborer à la découverte des moyens de résoudre les problèmes qui confrontent toutes les facultés de médecine: sélection des étudiants, identification des facteurs déterminants dans le choix d'une carrière, détermination des variables critiques composant la qualité professionnelle de la pratique médicale, etc.

Ainsi, le Bureau de pédagogie médicale s'est donné les objectifs suivants: élaborer un programme de recherche axée sur le jugement clinique et explorer les sources possibles de financement; participer à l'élaboration et la validation d'un modèle général d'évaluation du programme de médecine et favoriser la réalisation de chacun de ses éléments; assurer, à l'intention des professeurs qui s'engagent dans des innovations pédagogiques, un service de consultation sur la méthodologie de la recherche pédagogique; favoriser l'obtention d'octrois de recherche auprès d'organismes privés et publics pour les professeurs qui désirent promouvoir des projets de recherche ou de développement en pédagogie médicale; constituer une équipe multidisciplinaire de recherche chargée de l'élaboration et de la conduite d'une étude longitudinale permanente de nos gradués.

STRUCTURES

Les facultés de médecine qui ont mis sur pied un organisme chargé de réaliser des objectifs semblables à ceux décrits plus haut ont suivi des modèles fort différents les uns des autres. Dans certains cas, on retrouve soit un véritable département, soit une section d'un département. Dans d'autres cas, c'est à l'intérieur d'un cadre plus souple, celui d'un programme par exemple, qu'oeuvrent les professionnels de la pédagogie médicale. À la Faculté de médecine de l'Université Laval, la structure qui encadre les activités de la pédagogie médicale se nomme un Bureau, mais le mandat de l'organisme se compare à celui d'un département.

Ces aspects d'organisation et de structure sont, en somme, secondaires. Le succès de la mission décrite ci-avant dépend beaucoup plus d'un certain nombre de conditions d'opération qui doivent se retrouver à la Faculté et à l'Université.

À la Faculté, il est indispensable qu'existent et que fonctionnent adéquatement et parallèlement une structure vouée au choix et à l'énoncé des politiques pédagogiques de la Faculté et une autre à la gestion des programmes. Le Bureau ne doit assumer ni l'une ni l'autre de ces fonctions. Il est en quelque sorte un département-ressource au service des autres départements. Il est tout aussi important que la Direction de la Faculté lui accorde un appui ferme et constant. La Faculté doit enfin lui consentir une relative autonomie budgétaire.

À l'Université, on doit être en mesure de retrouver des structures pédagogiques bien établies avec lesquelles le Bureau de pédagogie médicale puisse collaborer sans créer de conflits. Il faut en effet réaliser que la vocation du Bureau de pédagogie médicale déborde celle de toute structure pédagogique de l'Université prise individuellement et de toutes les structures pédagogiques de l'Université prises globalement. Tant par ses programmes de formation pédagogique et de recherche que par les services

qu'il offre, le Bureau de pédagogie médicale pousse sa démarche à un niveau de spécificité tel qu'une double compétence médicale et psychopédagogique doit se retrouver à l'intérieur de ses cadres pour assurer le succès de sa mission. Il doit cependant, pour éviter toute duplication inutile, utiliser de façon optimale l'ensemble des ressources pédagogiques déjà présentes à l'Université: Service de pédagogie universitaire, Service de l'audio-visuel, Centre de traitement de l'information, Bibliothèque, Faculté des sciences de l'éducation, etc. Le Bureau de pédagogie médicale s'est développé, à la Faculté de médecine de l'Université Laval, parce que toutes les conditions favorables énumérées plus haut étaient réunies, à la Faculté et à l'Université.

RÉALISATIONS ET PROJETS

On a déjà mentionné que, contrairement au modèle américain et pour répondre au vœu exprimé par la Direction de la Faculté, le Bureau de pédagogie médicale s'est développé selon une séquence bien définie, elle-même fonction des ressources octroyées, au fil des années, à celui qui en assumait la responsabilité.

Il n'est pas question de fournir ici la liste complète des réalisations du Bureau. Il importe cependant, pour mieux faire comprendre sa mission, de relever quelques-unes des activités les plus caractéristiques de son orientation.

ANIMATION ET ASSISTANCE PÉDAGOGIQUE

Au cours de la première année de son existence, le Bureau ne comptait qu'un seul membre. Il se devait, en plus de veiller à la mise sur pied d'une structure de fonctionnement, de s'insérer personnellement à tous les niveaux de discussion pédagogique susceptibles d'apporter des modifications au programme des études médicales. Il lui fallait apprendre à mieux connaître le milieu, à identifier les lacunes les plus évidentes, à percevoir les forces vives prêtes à instaurer des réformes, pour ensuite tenter de véhiculer les notions d'approche systémique et de psychopédagogie les plus aptes à canaliser les énergies dans une même direction. C'est ainsi que le Bureau a pu contribuer aux travaux d'un groupe de professeurs de la Faculté qui ont conduit à la définition des objectifs pédagogiques généraux du programme des études médicales. L'animation et l'assistance pédagogique se sont manifestées par un travail continu au sein des comités à vocation pédagogique de la Faculté et par des rencontres avec les artisans du renouveau pédagogique amorcé à la Faculté il y a plus de dix ans. Au-delà de ce type d'activité, le Bureau a organisé des séminaires et des colloques dont les objectifs correspondaient aux besoins exprimés par ceux qui en avaient souhaité la réalisation.

Avec la venue d'une deuxième personne au sein du Bureau, il fut possible d'intensifier l'assistance

pédagogique. À titre d'exemple, l'ensemble du programme de cours dit «session clinique» de troisième année fut révisé de fond en comble en fonction d'une approche systémique. Des objectifs précis furent définis, des situations d'apprentissage sélectionnées, des ressources identifiées, des modes d'évaluation arrêtés. Le Bureau est demeuré présent pendant les deux premières années d'implantation du programme pour se rendre mieux compte des obstacles et des contraintes rencontrés par son responsable et pour répondre à des besoins précis exprimés par lui. L'effort d'élaboration d'objectifs d'apprentissage s'est étendu à d'autres cours ou segments du programme des études médicales et le Bureau s'est toujours efforcé de répondre à la demande du mieux qu'il le pouvait, compte tenu de ses disponibilités.

Une fois acceptés par le Conseil de la Faculté les objectifs pédagogiques généraux du programme des études médicales, le Bureau de pédagogie médicale s'est vu confier le projet de révision des objectifs des programmes d'externat et d'internat. Cette révision a été conçue pour assurer un continuum d'apprentissage clinique entre la fin de la «session clinique» et le moment d'octroi du permis d'exercice de la médecine. Il aura fallu le travail soutenu d'un membre du Bureau pendant plus de deux ans et la contribution d'un nombre important de cliniciens, spécialistes et omnipraticiens, pour s'acquitter d'un tel mandat. Le fruit de ce travail, l'édition préliminaire d'un document intitulé «Objectifs terminaux du programme des études médicales», a été remis à la Direction de la Faculté pour fin de consultation auprès de toutes les instances impliquées.

Il est un autre champ d'action dans lequel le Bureau a été très actif, *celui de l'évaluation*. Après avoir suscité la création d'un Comité permanent d'évaluation à la Faculté, le Bureau a procédé à une vaste enquête portant sur les modalités d'évaluation des étudiants, des cours, des stages et des programmes en usage à tous les niveaux de la Faculté. Les résultats de cette étude ont été présentés dans un document intitulé «L'évaluation de l'évaluation», distribué à l'ensemble des professeurs et des étudiants pour discussion au cours de la Journée de la Faculté tenue à l'automne 1975.

Le Comité permanent d'évaluation s'est appuyé sur les données de cette étude pour soumettre au Conseil de la Faculté un projet de réforme de l'évaluation à la Faculté de médecine. L'animation dans ce domaine a contribué à l'accroissement de demandes, venues de professeurs et d'étudiants, pour que le Bureau fournisse une assistance technique au niveau de l'élaboration d'instruments de mesure adéquats.

Enfin, le Bureau de pédagogie médicale a pu, avec l'addition de ressources humaines et le développement de services pédagogiques, élargir son champ d'intervention au domaine de l'enseignement individualisé.

Le rationnel et les objectifs des services de soutien à l'enseignement projetés à la Faculté ont été exposés plus tôt. Au chapitre des réalisations, il faut souligner que le Centre des ressources d'apprentissage avec ses Laboratoires d'auto-enseignement, de simulation, de photographie et d'illustration médicales, a vu le jour selon les spécifications présentées dans un document intitulé «Projet de transformation du Laboratoire d'auto-enseignement et d'implantation d'un Centre des ressources d'apprentissage à la Faculté de médecine de l'Université Laval.» Il serait trop long d'exposer ici toutes les caractéristiques physiques des locaux et de l'équipement. En résumé, il s'agit d'une superficie totale de quelques 6500 pieds carrés dont 2500 pieds carrés réservés à l'auto-enseignement avec une capacité d'accueil de 116 étudiants à la fois.

Les ressources humaines affectées à la production ont réalisé, en six mois, près de trente modules d'auto-enseignement dans des disciplines aussi variées que la dermatologie, l'obstétrique-gynécologie, la radiologie, la pédiatrie, la pneumologie, l'ophtalmologie et l'oto-rhino-laryngologie. Au fur et à mesure de l'acquisition d'un équipement spécialisé de simulation, les étudiants inscrits au cours «Démarche clinique» se sont vus assignés, en petits groupes, aux diverses unités du Laboratoire de simulation. Les projets de développement sont nombreux dans ce secteur et correspondent aux besoins les plus pressants de la Faculté.

Quant au Centre de documentation en pédagogie médicale, il ne fait que commencer à offrir ses services. Si l'on se fie au nombre de requêtes acheminées au Bureau depuis ce temps, il est évident qu'il répond aux attentes du corps professoral de la Faculté et des hôpitaux affiliés.

Enfin, le Laboratoire d'évaluation s'est, lui aussi, efforcé de satisfaire les désirs de la Direction de la Faculté en concentrant ses efforts, en toute priorité, sur l'examen du Conseil Médical du Canada. Les études effectuées portent sur le contenu de cet examen, sur les facteurs de disparité entre les résultats des étudiants de Laval et ceux des autres facultés, et sur les progrès réalisés à Laval de 1972 à 1976. Le Laboratoire d'évaluation a aussi participé au programme annuel de préparation des étudiants à l'examen du Conseil Médical du Canada. Il s'intéresse présentement au développement d'une banque d'observations cliniques simulées («Patient Management Problems») pour fins d'apprentissage et d'évaluation.

Ces services de soutien à l'enseignement rassemblent des ressources, humaines et matérielles, capables de fournir des situations intéressantes d'apprentissage non seulement aux étudiants mais également aux enseignants désireux de poursuivre un programme de perfectionnement pédagogique.

Avec l'arrivée au Bureau d'un professeur, médecin clinicien et détenteur d'une maîtrise en pédagogie, il est devenu réaliste de prévoir la mise en place du programme de formation pédagogique précédemment décrit. Une partie de ce programme, conçue sous forme de séances de perfectionnement à l'intention des enseignants, fut inaugurée en mars 1977. Ces séances sont d'une durée de deux heures chacune et se déroulent au rythme d'une séance par semaine pendant quinze (15) semaines consécutives. Chaque module de 15 semaines sera repris annuellement et trois de ces modules ont été définis autour des thèmes majeurs suivants: planification de l'enseignement, implantation d'un programme, évaluation. En plus de ces séances, des séminaires, colloques et conférences seront organisés, sur requête des enseignants, qui porteront sur des techniques particulières d'enseignement et d'évaluation. Ces activités seront éventuellement ouvertes aux enseignants des autres facultés de médecine.

RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT

Le premier objectif de recherche poursuivi par le Bureau de pédagogie médicale est l'élaboration d'un programme axé sur le jugement clinique. Ce programme sera soumis à la Direction de la Faculté à l'automne 1977. Avec le retour, en 1978, d'un chercheur actuellement en période de formation, des projets spécifiques viendront se greffer à ce programme central. Il faut toutefois convenir que, depuis la création du Bureau, chacun de ses membres, selon son intérêt propre, a participé à des travaux de recherche et de développement. Les circonstances ont cependant voulu que les énergies consenties à ce chapitre ne l'aient pas été de façon optimale. Il s'agit donc là de l'aspect de la mission du Bureau le plus susceptible d'amélioration, dans l'avenir immédiat, en terme de productivité scientifique.

CONCLUSION

Le Bureau de pédagogie médicale fait désormais partie, à part entière, de la Faculté de médecine de l'Université Laval, peu importe les fluctuations de personnel et de budget auxquelles il sera inévitablement soumis dans la conjoncture économique présente et future. Cette situation prévaut et prévaudra tant et aussi longtemps que ses activités s'inscriront à l'intérieur des besoins, priorités et objectifs de la Faculté de médecine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Miller, G.E.: A perspective on research in medical education, *Journal of Medical Education*, vol. 45, pp. 694-699, 1970.
2. Miller, G.E.: *Teaching and learning in medical schools*, Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1962.
3. A.A.M.C. *Curriculum Directory*, Association of American Medical Colleges, Washington, 1976.
4. Ferland, J.J.: *Simulation in the medical curriculum*, Queen's University, Kingston, Ontario (Unpublished thesis), 1976.

Lorsque l'inflammation restreint les mouvements

DEPO-MEDROL

(acétate de méthylprednisolone)

restitue au patient sa mobilité



injection dans
le coude



injection dans
la gaine tendineuse



injection dans la bourse séreuse

injection dans le genou

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

Posologie et mode d'administration

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

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

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

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

Effets secondaires:

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

Monographie envoyée sur demande.

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

un produit
de la recherche
Upjohn
sur les stéroïdes

MEMBRE

ACIM

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

COMPARAISON ENTRE LE TIMOLOL, L'HYDROCHLOROTHIAZIDE ET L'ASSOCIATION TIMOLOL-HYDROCHLOROTHIAZIDE: ÉTUDE CHEZ 21 PATIENTS SOUFFRANTS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE DE LÉGÈRE À MODÉRÉE

Louis LAPLANTE m.d., F.R.C.P.(C)

L'emploi du bêta-bloqueur adrénergique représente une percée significative dans le traitement de l'hypertension artérielle. Son utilisation d'abord réservée aux hypertensions accompagnées de débit cardiaque élevé ou de sécrétion de rénine augmentée, s'est maintenant élargie. Certains auteurs utilisent même ce type d'agent pour tout degré d'hypertension artérielle essentielle¹. Plusieurs agents bêta-bloqueurs ont été mis de l'avant comme moyen de traitement de l'hypertension artérielle. Le plus connu dans notre milieu est sûrement le propranolol. Nous désirons étudier au cours de ce travail clinique l'efficacité d'un autre bêta-bloqueur, le timolol(T), et de son association avec l'hydrochlorothiazide (HCT), dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée. La rationnelle de l'association T-HCT tiendrait au fait que le timolol* préviendrait l'hypokaliémie créée par les thiazides chez le chien². Cette action se ferait par l'intermédiaire de la diminution de l'activité rénine plasmatique engendrée par le timolol chez cet animal. Toute-

fois, cette action anti-rénine plasmatique des bêta-bloqueurs serait plus discutable chez l'homme³ même si récemment l'on rapportait une amélioration par le timolol de l'hypokaliémie engendrée par les thiazides⁴.

Notre étude poursuit un double but. Dans un premier temps, nous voulons déterminer la dose efficace d'une association T-HCT administrée selon une posologie bi-quotidienne chez le malade porteur d'une hypertension artérielle essentielle de légère à modérée. Nous voulons en outre comparer cette association à l'hydrochlorothiazide et au timolol seuls. Enfin nous désirons étudier l'incidence des effets secondaires qu'entraîne chacune de ces préparations médicamenteuses.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre étude porte sur 21 malades atteints d'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée et suivis en clinique externe. Ce diagnostic n'est posé chez chacun des malades qu'après un bilan complet d'hypertension artérielle déjà standardisé dans notre milieu hospitalier. Nous définissons comme hypertendu tout malade porteur d'une tension artérielle supérieure à 140/90. L'âge des malades varie de 18 à 65 ans. Les paramètres cliniques de cette population, pour chacun des sous-groupes expérimentaux

* Maléate de timolol: Blocadren, Merck-Frosst Co.

Service de néphrologie, département de médecine, hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal.

Travail rendu possible grâce à une subvention des laboratoires Merck-Frosst du Canada.

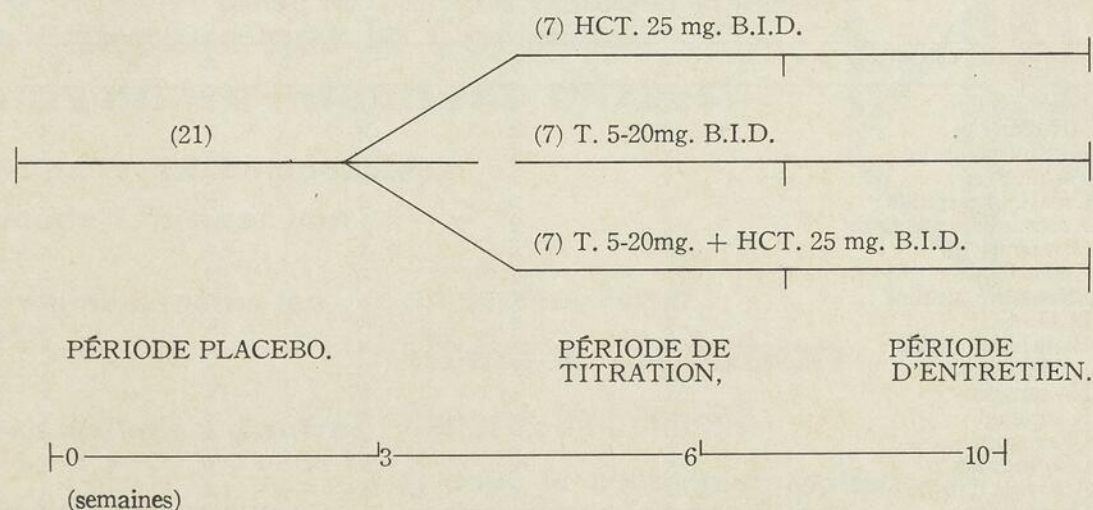


Fig. 1 — Comparaison HCT, T, T-HCT: Protocole Experimental.

TABLEAU I
PARAMÈTRES CLINIQUES

	HCT	T	T-HCT
<i>Âge</i>			
Moyenne	47.1	44.9	45.7
Extrêmes	29-65	24-55	31-58
<i>Sexe</i>			
Hommes	3	2	3
Femmes	4	5	4
<i>Poids</i> (moyenne, kilog.)	65.5	70.2	68.5
<i>Durée de l'hypertension</i> (années)			
Moyenne	6.6	3.6	6.0
Extrêmes	2-27	1-8	0.33-10

sont résumés dans le Tableau I. Nous avons effectué cette étude selon une méthode à double insu et les médicaments furent attribués au hasard à chaque malade. Le protocole expérimental est illustré à la figure I; il se divise en deux parties. Une période initiale de stabilisation et d'observation d'une durée de trois semaines où chaque patient reçoit un placebo (semaines 1-2-3). Cette période placebo est suivie de la période d'étude proprement dite qui dure sept semaines. N'y entrent que les malades ne répondant pas aux critères d'exclusion déterminés durant la première période (Tableau II). Chaque malade est alors assigné à un des trois groupes de traitement: T, HCT, association T-HCT. Les trois premières semaines (semaines 4-5-6) servent à déterminer la dose optimale de médicament, et les quatre dernières semaines (semaines 7-8-9-10) servent à maintenir la tension artérielle par l'une ou l'autre des préparations médicamenteuses.

Lors de la période placebo, le malade reçoit un comprimé deux fois par jour (B.I.D.) de forme et

TABLEAU II
CRITÈRES D'EXCLUSION DE L'ÉTUDE

1-	Hypertension artérielle secondaire
2-	Hypertension artérielle maligne
3-	Femme enceinte ou chez qui l'on pourrait présumer d'une grossesse
4-	Toute personne n'ayant pas 18 ans ou ayant plus de 65 ans
5-	Insuffisance cardiaque
6-	Infarctus ancien du myocarde ou insuffisance coronarienne
7-	Sténose ou insuffisance aortique
8-	Bloc auriculo-ventriculaire
9-	Pouls dont la fréquence au repos est supérieure à 54 battentements/minute
10-	Histoire d'accident cérébrovasculaire ou d'encéphalopathie hypertensive dans la dernière année
11-	Diabète sucré traité à l'insuline ou aux hypoglycémifiants oraux
12-	Rhinite allergique, asthme ou maladie pulmonaire chronique
13-	Intolérance reconnue aux bêta-bloqueurs ou aux thiazides
14-	Maladie systémique qui pourrait empêcher la complétion de l'étude
15-	Atteinte hépatique préexistante
16-	Insuffisance rénale
17-	Hématurie et protéinurie
18-	Malade recevant de la digitale, des anticoagulants ou des anti-arythmiques cardiaques

de couleur identiques à la préparation T-HCT, 5mg/25mg, couleur pêche. Lors de la période d'étude chaque malade est assigné au hasard et à double insu à un des groupes suivants: T,B.I.D.; HCT, B.I.D.; T-HCT,B.I.D. Tous les comprimés sont identiques quant à leur forme et grosseur, mais la quantité de timolol dans chaque comprimé peut être repérée par l'investigateur selon le code suivant:

timolod 5mg: comprimé pêche,
timolol 10mg: comprimé bleu,
timolol 20mg: comprimé blanc.

La dose initiale de l'association T-HCT est de 5mg./25mg. B.I.D. alors que la dose d'attaque de timolol seul est de 5mg. B.I.D. Les doses initiales

TABLEAU III
EXAMENS DE LABORATOIRE EFFECTUÉ AVANT L'ÉTUDE

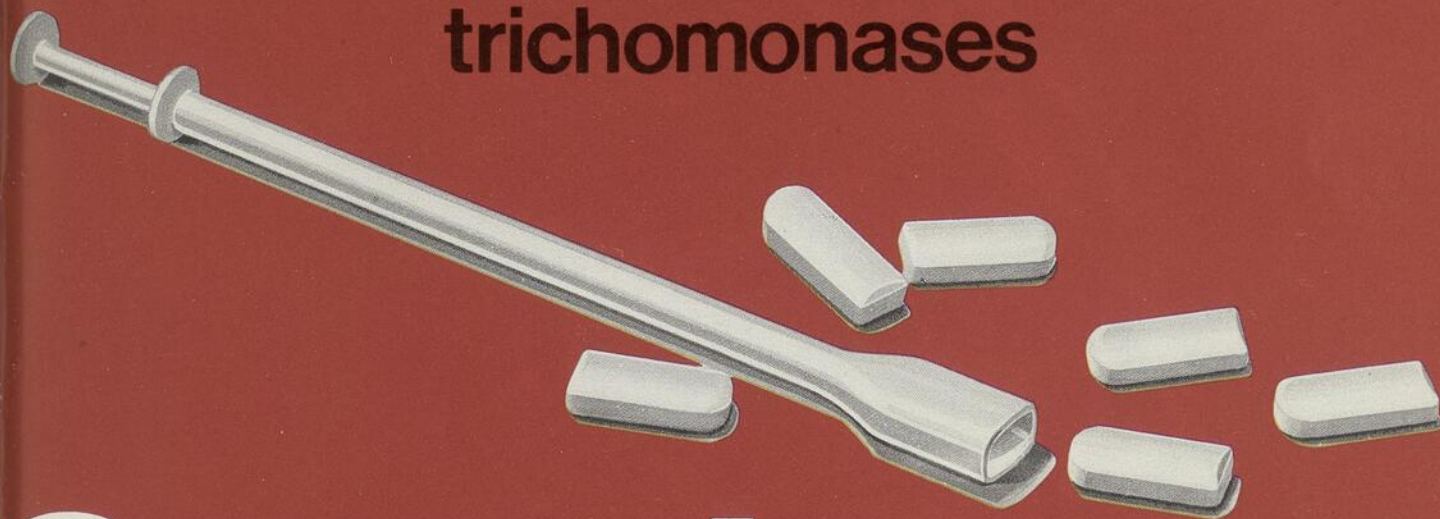
Analyses de laboratoire	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hémoglobine		x		x		x		x		x
Hématocrite		x		x		x		x		x
Formule blanche		x		x		x		x		x
Plaquettes		x		x		x		x		x
Créatinine sérique		x		x		x		x		x
Azote uréique sanguin		x		x		x		x		x
Glycémie		x		x		x		x		x
Cholestérol		x		x		x		x		x
Phosphate alcaline		x		x		x		x		x
SGO - SGP		x		x		x		x		x
Bilirubine totale		x		x		x		x		x
Acide urique		x		x		x		x		x
Na sanguin		x		x		x		x		x
K sanguin		x		x		x		x		x
Cl sanguin		x		x		x		x		x
CO ₂ sanguin		x		x		x		x		x
Analyses d'urine		x		x		x		x		x
Rx poumons (index cardio-thoracique)		x		x		x		x		x
ECC				x						x
(Examen physique)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

en gynécologie



MAINTENANT 6 jours de traitement

pour les candidoses vaginales et les trichomonases



Canesten®

comprimé vaginal

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

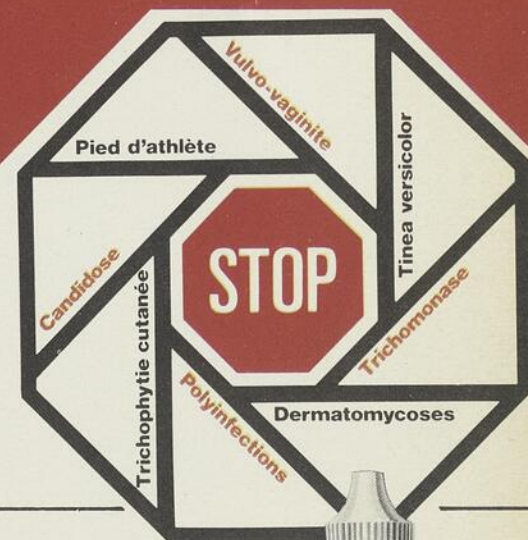
- propriétés fongicides et trichomonacides
- traitement commode 1 fois par jour pendant 6 jours
- pour toutes les femmes, même les femmes enceintes
- peu de récurrences
- aucune résistance croisée à d'autres médicaments
- aucune contre-indication connue
- très bien toléré
- satisfait aux normes esthétiques: non salissant, non gras, inodore; le comprimé vaginal se délite rapidement et complètement

en dermatologie

Crème/Solution

thérapie instantanée

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



**Maintenant —
pour vos asthmatiques**



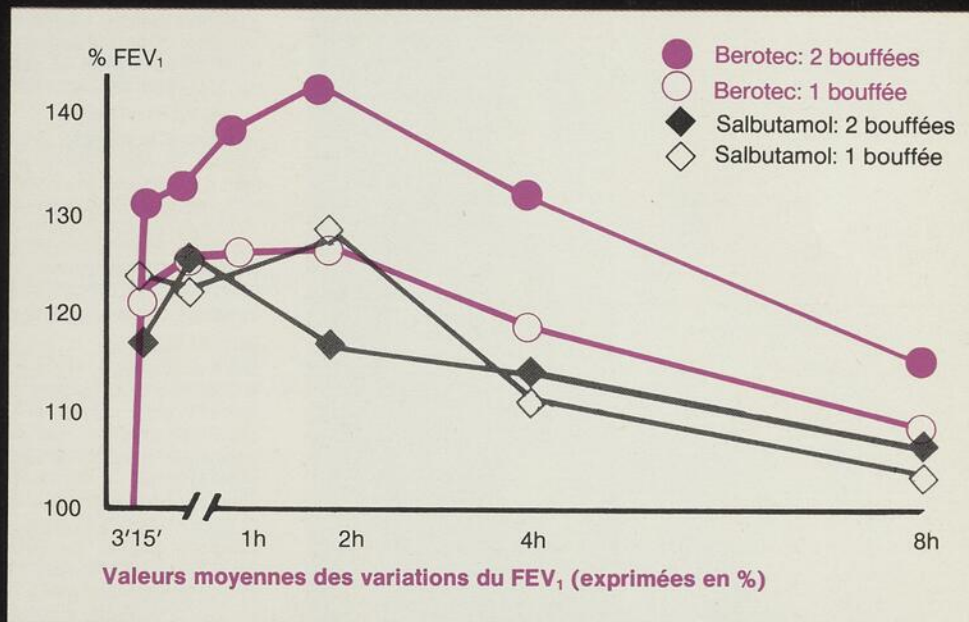
UNE NOUVEAUTÉ

Berotec®

Berotec[®]

Inhalateur

Efficacité



Durée d'action

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

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



Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

fénotérol HBr [®] Berotec[®] Inhalateur

bronchodilatateur sympathicomimétique
durée d'action prolongée.

Guide thérapeutique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

CONTRE-INDICATIONS

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

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Il faut administrer le produit avec prudence et sous surveillance étroite aux malades souffrant de myocardiopathie, d'arythmies cardiaques et de sténose aortique hypertrophique sous-valvulaire aortique, lorsqu'une augmentation éventuelle du gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte pourrait résulter en une surcharge accrue au ventricule gauche.

Administration au cours de la grossesse: Nous ne possédons pas de renseignements nous permettant de déterminer les effets ou l'innocuité du fénotérol chez les femmes enceintes.

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

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

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

Comme pour tous les autres médicaments sympathicomimétiques administrés en aérosol, lorsqu'une dose auparavant efficace s'avère insuffisante, il s'agit généralement d'une détérioration dans la condition de l'asthmatique. Le cas échéant, il faut avertir le malade de consulter immédiatement son médecin et de ne pas excéder en aucun cas les doses recommandées d'aérosol.

Une résistance paradoxale grave des voies aériennes a parfois été signalée chez quelques malades après inhalations répétées et excessives de préparation sympathicomimétiques. Des décès ont été rapportés à la suite de l'abus de médicaments contenant des amines sympathicomimétiques administrées en aérosol; cependant, la cause exacte de ces décès n'est pas connue.

EFFETS SECONDAIRES

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Berotec Inhalateur

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

PRESENTATION

Berotec inhalateur

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



BIBLIOGRAPHIE

Del-Dibbern, E., et LeBlanc, K., Int. J. Clin. Pharmacol., 4:129, 1972.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Berotec ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

clotrimazole [®] Canesten[®]

Antifongique et trichomonacide

Guide thérapeutique

INDICATIONS

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

Comprimé vaginal: 1 comprimé vaginal pendant 6 jours consécutifs, de préférence à l'inspiration. Introduire le comprimé vaginal, profondément dans le vagin à l'aide de l'applicateur. Arrêter ce traitement pendant les règles, on suggère de commencer la thérapie au moins six jours avant la période prévue des menstruations.

DUREE DU TRAITEMENT

La crème et la solution: La durée du traitement varie selon la gravité et le siège de l'atteinte. En général, on peut observer une nette amélioration, avec soulagement du prurit, au cours de la première semaine de traitement. La plupart des dermatomycoses requièrent environ 2 à 4 semaines de traitement; la candidose, par contre, cède le plus souvent à une thérapie de 7 à 14 semaines. Si aucune amélioration ne se produit après 4 semaines, on devra repenser le traitement. Pour éviter toute rechute ou si la guérison n'est pas confirmée par des examens mycologiques, le traitement devra en général se poursuivre pendant 2 semaines (surtout dans les mycoses chroniques) après disparition des symptômes.

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

REMARQUES

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

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

PRECAUTIONS À PRENDRE

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

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

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

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

EFFETS INDESIRABLES

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

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

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

PRESENTATION

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

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

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

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



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



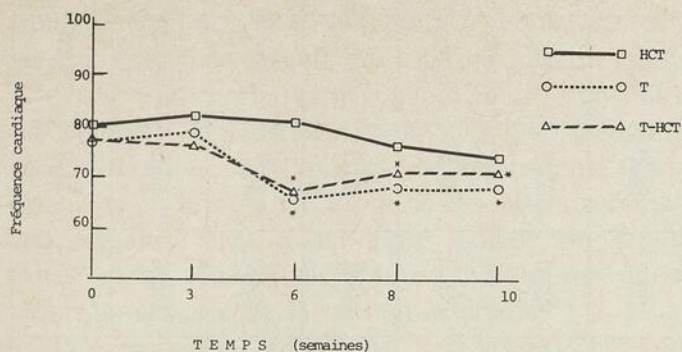


Fig. 2 — Comparaison T; HCT; T-HCT. Effet sur la fonction cardiaque (pouls).

* Statistiquement différent comparé à la semaine 3 ($P < 0.05$)

et subséquentes d'hydrochlorothiazide sont de 25mg. B.I.D. L'hydrochlorothiazide en association avec le timolol demeure toujours à 25mg. Même si la quantité d'hydrochlorothiazide seul reste fixe dans tous les comprimés, la couleur de ceux-ci varie de pêche à bleue ou blanche pour maintenir le double insu de l'étude.

Les patients furent examinés à toutes les semaines durant la période placebo. Une attention particulière fut accordée au système cardio-vasculaire: prise de tension artérielle en position couchée et debout, auscultation cardiaque et funduscopie. À la deuxième semaine et par la suite selon un horaire pré-établi, l'on effectua les analyses de laboratoire décrites dans le Tableau III. Les patients passent à la période d'étude, si la tension artérielle diastolique à la fin des trois semaines placebo se situe entre 100 et 120mm. de mercure et si la tension artérielle diastolique non traitée à la fin des semaines 2 et 3 ne différait pas de plus de 10mm. de mercure. Les épreuves de laboratoire faites à la deuxième semaine doivent aussi être normales. Les visites de contrôle se font à chaque semaine. L'on y enregistre entre

TABLEAU V

COMPARAISON ENTRE CHAQUE TRAITEMENT:

Efficacité de chacune des préparations médicamenteuses.

Efficacité	Nombre de patients		
	HCT	T	T-HCT
Normotension/ Sans effet secondaire	2	6	1
Normotension/ Avec effets secondaires mineurs	2	0	6
Normotension/ Avec effets secondaires majeurs	2	0	0
Abandon de l'étude	1	1	0

autres le poids, le rythme respiratoire, le pouls et la tension artérielle en position couchée et debout. Les malades sont aussi questionnés et les effets secondaires notés.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons résumé dans le Tableau IV, les valeurs moyennes de poids, de pouls et de tension artérielle pour chacun des groupes de traitement. Six malades reçurent HCT seul, 5, T seul et 7 reçurent l'association T-HCT. En effet, deux malades se retirèrent de l'étude à cause d'effets secondaires majeurs et un malade abandonna de son propre chef. Le Tableau IV démontre aussi l'absence de variation significative du poids des malades tout au long de l'étude. La figure 2 illustre les variations moyennes du rythme cardiaque pour chaque groupe de traitement. Cette courbe montre que le groupe HCT a un rythme cardiaque constant durant la période placebo et durant les 3 premières semaines de traitement. Par la suite le rythme cardiaque chute, de telle sorte qu'à la dixième semaine, il y a une différence de 8.4 battements/minute comparé au rythme cardiaque de la troisième semaine. Quant aux groupes T et T-HCT, le rythme cardiaque reste stable durant la période placebo et chute rapidement à son plus bas niveau lors de la troisième semaine de traitement actif. Cette valeur est statistiquement différente de la fin de la période placebo. Le rythme cardiaque augmente par la suite mais à la fin de la dixième semaine, il est encore statistiquement différent de la période placebo. Une analyse de variance montre toutefois qu'il n'y a à aucun moment de différence significative entre les trois formes de traitement. Ces résultats tendent à suggérer que T seul ou associé à HCT possède un effet chronotrope négatif.

Les résultats compilés au Tableau IV et à la figure 3 suggèrent que les trois formes de traitement sont efficaces pour entraîner une diminution de la tension artérielle systolique ou diastolique en position couchée et en position debout. Le début d'action est rapide, la plupart des patients répondant à la dose initiale du médicament sans besoin de réajustement par la suite. Une analyse des résultats à la sixième semaine (test de T apparié) révèle que les valeurs de la tension artérielle systolique et diastolique (couché et debout) sont significativement différentes de la troisième semaine pour T et l'association T-HCT. Cette différence pour le groupe HCT, acquiert une signification statistique seulement à la huitième semaine de l'étude. Cette différence significative se maintient jusqu'à la fin des dix semaines pour les trois médicaments. Une analyse de variance ne montre toujours pas de différence significative entre chacun des trois médicaments quant à leur efficacité à baisser la tension artérielle. L'efficacité de chaque médicament telle qu'évaluée par pointage par l'investigateur est décrite au Tableau V. La majorité

TABLEAU IV

COMPARAISON T, HCT, T-HCT:
valeurs moyennes pour chaque semaine de l'étude: tension artérielle, pouls, poids.

SEMAINES	POIDS			POULS			Tension artérielle											
	HCT	T	T-HCT	HCT	T	T-HCT	Couchée						Debout					
							Systolique			Diastolique			Systolique			Diastolique		
							HCT	T	T-HCT	HCT	T	T-HCT	HCT	T	T-HCT	HCT	T	T-HCT
DÉBUT	68.5	74.1	68.5	79.9	77.6	77.7	163.3	160.0	157.1	101.7	102.0	105.7	160.0	158.0	154.3	100.0	100.0	109.0
1	69.2	73.3	67.3	74.3	73.6	76.3	160.8	158.0	157.1	105.0	104.0	105.0	154.2	154.0	153.6	101.7	102.0	106.0
2	69.2	73.5	68.5	77.3	74.4	77.7	163.3	168.0	162.1	101.7	102.0	106.4	155.0	160.0	160.7	101.7	103.0	108.0
3	69.2	73.5	68.7	81.7	76.0	78.3	158.3	169.0	162.1	101.7	104.0	107.9	158.3	161.0	162.1	103.3	106.0	106.0
4	67.2	75.2	67.4	82.0	72.8	66.9	135.8	155.0	135.7	85.8	93.0	89.3	134.2	149.0	129.7	86.7	92.0	85.0
5	67.3	75.4	67.3	80.7	68.0	69.7	142.5	135.0	125.7	89.2	80.0	81.1	131.7	131.0	122.9	86.7	88.0	81.0
6	67.0	75.7	67.2	80.7	66.8	67.1	138.3	136.0	124.6	85.0	77.0	82.1	134.2	126.0	119.3	82.5	75.0	79.0
7	67.0	75.5	68.2	74.0	68.0	72.0	137.5	134.0	124.3	85.8	76.0	81.4	130.0	132.0	117.1	85.0	77.0	78.0
8	66.7	75.6	68.6	76.0	67.6	71.1	136.7	139.0	126.4	87.5	80.0	86.0	128.3	132.0	124.0	86.7	82.0	82.0
9	66.6	76.0	67.3	73.3	64.8	70.9	135.0	128.0	122.9	88.3	78.0	75.7	127.5	122.0	118.6	87.5	73.0	75.0
10	66.7	75.8	68.3	73.3	68.0	71.4	130.0	127.0	121.4	85.8	72.0	81.3	125.0	124.0	117.4	84.2	73.0	80.0

des malades (19/21) sont devenus normotendus (diastolique inférieur à 90mm. de mercure). Six des malades du groupe T sont normotendus sans effet secondaire, alors que six des sept malades du groupe T-HCT sont normotendus avec effets secondaires acceptables. Ces derniers sont la plupart du temps des altérations des valeurs de laboratoire. Deux malades du groupe HCT ont eu des effets secondaires majeurs alors qu'un autre malade du groupe HCT et un malade du groupe T n'ont pas eu un contrôle efficace de la tension artérielle.

Les réactions secondaires retrouvées chez nos malades sont résumées dans le Tableau VI. Un malade du groupe HCT et du groupe T ont dû être retirés de l'épreuve thérapeutique à cause d'effets secondaires marqués. Le malade du groupe HCT s'est retiré à cause d'une éruption cutanée avec dyspnée et palpitations et le malade du groupe T a dû cesser son traitement à cause de crampes abdominales avec diarrhées. Les anomalies de laboratoire rencontrées chez les malades recevant HCT ou T-HCT ont surtout été des problèmes d'hypokaliémie et d'hyperuricémie (Tableau VII).

Il appert donc d'après les résultats énumérés plus haut que T, HCT et T-HCT sont efficaces pour contrôler la tension artérielle chez des malades por-

teurs d'hypertension essentielle et sans complication. Le timolol ou sa combinaison avec l'hydrochlorothiazide agissent sur la pression artérielle probablement par l'intermédiaire d'une diminution du rythme cardiaque. C'est ce que tend à démontrer la réduction significative du pouls pour ces deux préparations médicamenteuses comparées à l'hydrochlorothiazide seul. Comme les anomalies de laboratoire se rencontrent plus souvent dans les groupes HCT et T,HCT, le timolol seul fut jugé plus efficace dans le traitement de l'hypertension. Par contre pour ce qui est du contrôle de la tension artérielle elle-même, la combinaison T-HCT s'est avérée plus efficace bien que les résultats chez les trois catégories de malades ne soient pas différents de façon statistique, probablement à cause du petit nombre de malades. L'association T-HCT ne semble pas causer moins d'hypokaliémie que l'hydrochlorothiazide seul.

Résumé

Le but de cette étude clinique chez 21 malades porteurs d'hypertension artérielle essentielle de légère à modérée est de comparer l'efficacité du timolol, de l'hydrochlorothiazide et de l'association timolol-hydrochlorothiazide à normaliser la tension artérielle de ces malades. Effectué

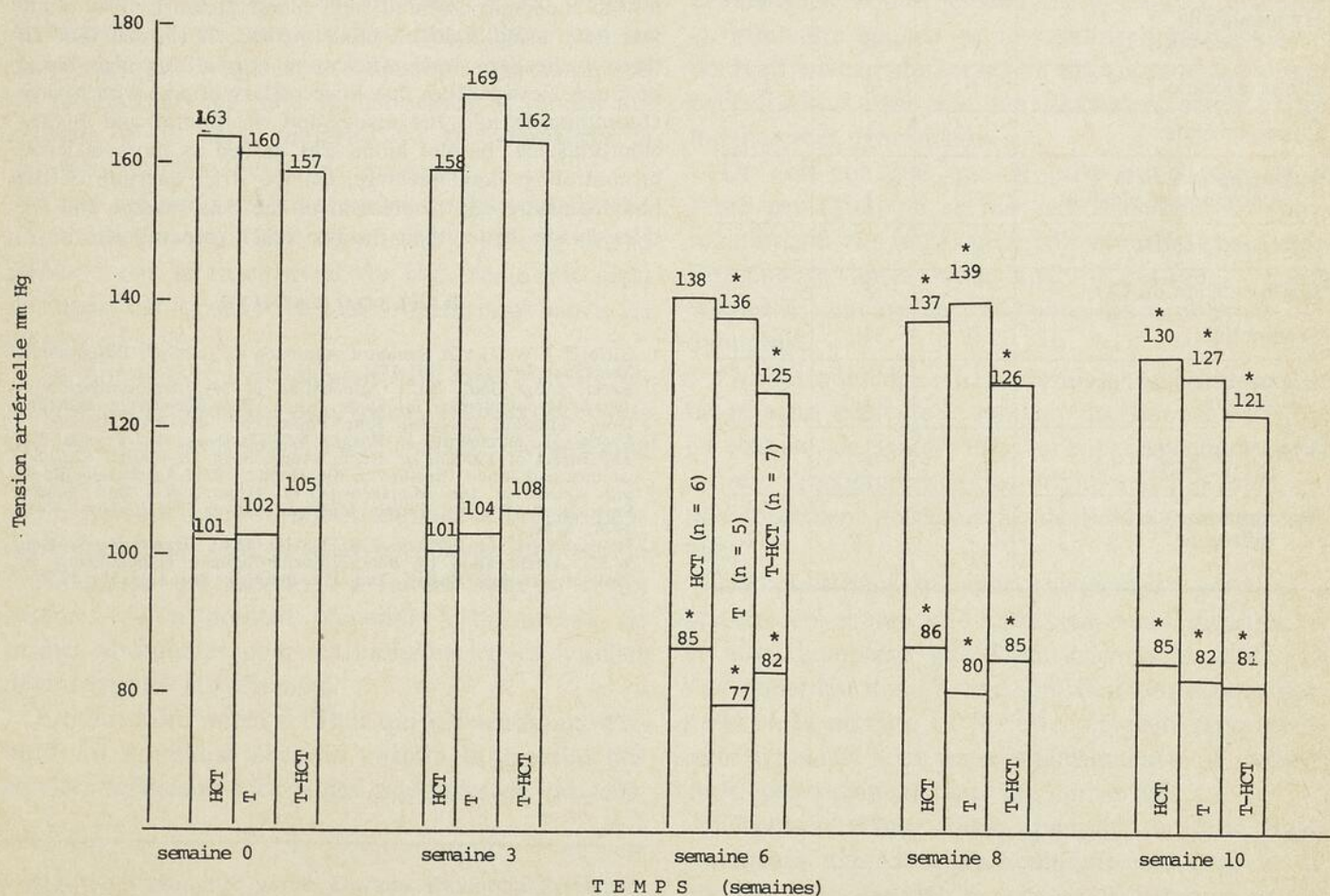


Fig. 3 — Comparaison entre T, HCT et T-HCT: tensions artérielles systoliques et diastoliques moyennes prises en fonction debout. (n: nombre de malades) (*Valeurs statistiquement différentes de la semaine 3; $P < 0.05$)

TABLEAU VI

RÉSUMÉ DES EFFETS SECONDAIRES CLINIQUES

Patient No.	Groupe	Effets secondaires	Semaine d'apparition	Durée (jour)	Intensité
247	Hydrochlorothiazide	Nausée Dyspnée Fatigue	5-6 5-6 5-6	6 6 6	Légère Légère Légère
*242	Hydrochlorothiazide	Eruption cutanée Dyspnée Palpitation	4 4 4	7 7 7	Sévère Sévère Modérée
234	Timolol	Nausée	4	12	Légère
246	Timolol	Douleurs articulaires	9	3	Légère
*243	Timolol	Diarrhées Crampes abdominales	4-5 4-5	4/3 4/3	Mod./Sévère Mod./Sévère
232	T-HCT	Hémiparésie transitoire (?)	9	quelques minutes	Légère

*Patients ont dû cesser la médication à cause de la sévérité des effets secondaires

selon une méthode à double insu, ce travail montre que les trois préparations médicamenteuses sont efficaces pour contrôler la tension artérielle. Toutefois à cause des effets

secondaires rencontrés, surtout sur le plan laboratoire, le timolol seul fut jugé plus efficace même si sur le plan strict du contrôle de la tension artérielle, l'association T-HCT s'est révélée supérieure.

TABLEAU VII

ANOMALIES DE LABORATOIRE RENCONTRÉES LORS DE L'ÉTUDE

	T-HCT	HCT	T
Hypokaliémie ($\kappa < 3.5$ mEq/l)	4	5	
Hyperuricémie	5	4	1
Hyperglycémie	1	1	
Augmentation de la phosphatase alcaline	1	1	
Chute de l'Hb-Ht	1		
Augmentation du CO ₂	1	2	
Eosinophilie	1	1	
Augmentation de l'azote uréique		1	
Augmentation des SGO - SGP		2	
Augmentation de la bilirubine			

Summary

A study of the efficacy of three drug preparations, timolol, hydrochlorothiazide and the association timolol-hydrochlorothiazide was undertaken in 21 patients with low to moderate essential high blood pressure. This study was done using a double-blind method. It showed that all three medications were efficient in normalising high blood pressure. Nevertheless, due to secondary effects with hydrochlorothiazide and the association of timolol and hydrochlorothiazide, timolol alone was graded as more efficient in controlling blood pressure. On the strict question of the blood pressure, the association of the beta-blocker and the thiazide was better than the two other preparations.

BIBLIOGRAPHIE

- Gifford, R.W. Jr.: A Standard Approach to Therapy; Postgraduate Medicine; 56: no 5; 23; 174.
- Sweet, C.S., Gaul, S.L.: Attenuation of Hydrochlorothiazide-Induced Hypokalemia in Dogs by a Beta-Adrenergic Blocking Drug: Timolol; European Jour. Pharmacol.: 32: 370-374; 975.
- Lydtin, H., Schuchard, J., Wober, W., Dahlheim, H., Thurau, K.: The Effect of Timolol on Renin, Angiotensin II, Plasma Catecholamines and Blood Pressure in the Human: Beta-Adrenergic Blocking Agents in the Management of Hypertension and Angina Pectoris; Edited by Bruno Magnani; Raven Press; New York 1974; 81-93.
- Hettiarachchi, J., Ramsay, L.E., Davies, D.L., Fraser, R., Watson, W.S.: Amelioration of Bendrofluoazide-Induced Hypokalemia by Timolol; Clinical Pharm. and Therapeutics; 22: (1); 58; 1977.

Médecine Sociale

LA SANTÉ, DÉCISION POLITIQUE, PROFESSIONNELLE OU INDIVIDUELLE

Raymond ROBILLARD¹

Jusqu'à récemment les hommes étaient relativement égaux devant la maladie et la mort. Les plus fortunés consultaient les médecins, mais les résultats n'étaient guère probants et les traitements souvent si pénibles qu'on pouvait se demander si le jeu en valait la chandelle.

À cette époque, la santé était perçue comme un don de la Providence ou du hasard, selon ses convictions, au même titre que la force physique, la beauté ou l'intelligence, et celui qui se serait avisé de réclamer la santé comme un droit eut sans doute passé pour un illuminé.

L'évolution de la médecine au vingtième siècle devait profondément bouleverser le concept hautement individuel de la santé. Les soins médicaux devinrent efficaces et recherchés. Les médecins développèrent le concept des honoraires proportionnés à la capacité de payer des individus, et ce système distributif, adapté aux services hospitaliers par les communautés religieuses, contribua puissamment, du moins dans les pays industrialisés, à rendre accessible à la vaste majorité de la population la gamme complète des soins médicaux.

Cette méthode de financement tomba toutefois en désuétude lorsque l'État commença à redistribuer la richesse par le truchement du fisc, réduisant ainsi de façon significative les écarts de revenus entre les classes sociales.

La population s'enrichissait sans doute, mais jamais assez rapidement pour permettre aux individus de faire face aux frais d'une maladie de quelque gravité.

Le système des assurances colmata la brèche pendant un certain temps, mais ne pouvait imposer la participation des individus à faibles risques, et les sommes qu'on pouvait recueillir à un niveau de primes abordables pour les individus et les familles devinrent vite insuffisantes.

Il fallut faire appel à l'État qui subventionna d'abord les hôpitaux, accorda ensuite la gratuité des services médicaux à certaines catégories de citoyens,

et rendit enfin le régime d'assurance contre les frais médicaux obligatoire et universel. Cette première étape s'achèvera avec l'adoption prochaine d'un régime d'assurance-maladie général aux États-Unis.

Il est clair toutefois que l'État ne peut s'en tenir au stade de l'Assurance-Hospitalisation et de l'Assurance-Maladie. Limité dans son pouvoir de taxation, tout gouvernement doit nécessairement évoluer vers le contrôle des dépenses. Il doit planifier la répartition la plus judicieuse possible des ressources, vérifier le bien-fondé des réclamations et rechercher des méthodes de dispenser les soins médicaux qui soient les plus économiques possible.

Parvenu à ce degré d'intervention, il semblerait que l'État soit en mesure d'assumer le contrôle absolu de la dispensation des soins médicaux et de mettre en oeuvre un système de santé hautement efficace et rationnel. Toutes les conditions requises semblent en effet être réunies pour garantir à la population un haut niveau de santé, en substituant la volonté collective aux décisions individuelles forcément fragmentaires et égocentriques.

Or l'on constate que la prise en charge de la santé par l'État ne se fait pas aisément. Les pays socialistes n'ont réussi qu'à engendrer la pénurie, et l'Angleterre après vingt ans du National Health Service est encore au prise avec des problèmes d'adaptation.

Quelles sont donc les contraintes qui limitent de façon aussi évidente le pouvoir décisionnel de l'État en matière de santé? Elles m'apparaissent de deux ordres: l'incompétence des hommes d'état et la nature forcément politique des décisions gouvernementales.

Les politiciens ne sont aucunement préparés à prendre en charge une entreprise aussi gigantesque et aussi complexe que l'industrie de la santé. Ils s'en remettent donc à ceux qui font profession d'experts en la matière, et il s'est créé pour répondre à cette demande tout un «establishment» de consultants, généralement issus des universités.

Disposant d'une faible quantité de faits, mais partageant une idéologie commune, ces experts, au premier rang desquels se situent les économistes et les sociologues, ont devisé à l'intention des gouvernements un système de santé assis sur un certain nombre de principes qui semblent avoir acquis un

Allocution présentée par le Docteur Raymond Robillard, président de la Fédération des Médecins spécialistes du Québec, à l'occasion du 10^e congrès national de l'Association des hôpitaux du Canada tenu au Québec Hilton, à Québec, le 11 mai 1977.

haut degré de crédibilité à force de répétition.

Les principaux dogmes de cette nouvelle vision quasi religieuse de la santé sont bien connus, et je me contenterai d'en faire une révision sommaire.

La médecine préventive est l'un des piliers du système. Sans faire la distinction pourtant fondamentale à tous égards entre le dépistage précoce et la prévention proprement dite des maladies, les tenants de la réforme médicale maintiennent que l'orientation curative de la médecine traditionnelle entraîne des déboursés illimités, et qu'il faut plutôt employer les fonds disponibles à empêcher la maladie de naître.

On ne peut certes s'inscrire en faux contre de telles aspirations. Personne par contre ne semble se demander comment faire disparaître les principales causes de la mortalité comme le cancer, l'athéromatose et la pneumopathie autrement que par le progrès de la science médicale. Les gouvernements procédant comme si ces maladies étaient déjà en régression, ferment les lits d'hôpitaux et rationnent les équipements, ce qui a tout simplement pour effet de rendre les services moins accessibles à la population.

La médecine d'équipe est un autre article du dogme. Conçue initialement comme une solution à l'insuffisance des effectifs médicaux, la participation d'auxiliaires médicaux à la distribution des services de santé continue d'être prônée, alors qu'on prévoit à brève échéance un surplus de médecins dans tous les pays de l'Ouest.

Alors que les médecins généralistes adoptent partout la pratique d'équipe et rendent leurs services de plus en plus accessibles au public, les experts continuent de promouvoir le Centre local de santé communautaire dont les avantages paraissent de moins en moins évidents.

L'insistance des experts de la santé sur la rémunération des médecins à salaire est un autre bon exemple d'une solution à la recherche d'un problème.

De 1970 à 1977, le gouvernement du Québec a gelé les tarifs médicaux en ne renouvelant pas les conventions médicales. Au cours de cette même période, les salaires, en général, ont augmenté de 12% par année en moyenne alors que le revenu brut moyen des médecins spécialistes n'a pas dépassé le taux d'accroissement annuel moyen de 1.5% par année et que les frais d'opération en cabinet privé ont doublé.

En somme de 1970 à 1977, le pouvoir d'achat des médecins a diminué de moitié. On continue pourtant d'affirmer que la rémunération proportionnelle au travail — la rémunération à l'acte — permet au médecin de fixer son propre revenu.

Alors que la dernière convention collective de janvier 1977 fixe un plafond au revenu des médecins du Québec, les experts continuent d'affirmer que seule la salarisation des médecins permettrait à

l'État de budgéter ses dépenses.

En somme les politiciens, dans le domaine de la santé comme dans les autres, abdiquent leurs responsabilités face à l'expertise apparente des technocrates et ne se sentent pas la compétence de remettre en question des recommandations pourtant manifestement erronées.

Cette faiblesse pourrait théoriquement être compensée par une plus large délégation de pouvoir aux autorités locales, mais ces dernières ne pourront jamais se substituer à l'État quand il s'agit de dépenser les deniers publics et sont elles-mêmes noyautées par les théoriciens experts qui ont trouvé là un débouché intéressant sur le marché du travail.

Mais le pouvoir décisionnel de l'État est limité davantage encore par le caractère forcément politique des choix à faire. Aucun gouvernement en effet ne peut prendre de décisions importantes dans un secteur sans tenir compte des répercussions de ses gestes sur l'ensemble de l'économie.

Les pays de l'Ouest font face en ce moment à un ralentissement général de l'économie et à un taux de chômage élevé. Or les gouvernements, après avoir facilité l'accès à l'éducation secondaire et universitaire, se sentent moralement obligés de fournir de l'emploi aux gradués des écoles qu'ils subventionnent. Au Canada, une récente étude du Bureau national de la Statistique conclut que la plupart des diplômés des écoles post-secondaires et universitaires ne pourront trouver des emplois pour lesquels ils sont qualifiés, et que cette situation durera jusqu'en 1990 au moins.

Le problème est particulièrement grave au Québec où les CEGEP ont formé beaucoup moins de techniciens que prévu. Un grand nombre d'étudiants se sont dirigés vers les carrières dites professionnelles et entrent en ce moment sur le marché du travail, sans débouché suffisant. Le gouvernement du Québec ne peut prendre de décision dans le domaine de la santé sans tenir compte de cette réalité.

Avec un budget annuel de \$3.5 milliards, la santé est en ce moment le seul véritable moteur économique du Québec. Comment monsieur Claude Castonguay pouvait-il dans cette conjoncture résister aux pressions des diverses catégories professionnelles de la santé lorsqu'il présenta son code des professions et les lois satellites qui gouvernent les diverses corporations. Il a fallu mettre en veilleuse la théorie de la déprofessionnalisation des occupations prônée par Me Claude-Armand Sheppard dans le rapport de la Commission Castonguay-Nepveu et permettre aux optométristes, aux infirmières, aux chiropraticiens, aux podiatres et autres d'empiéter sur le champ jusqu'alors réservé aux médecins. Il fallut par la suite amender la Loi 65 sur les services de santé et les services sociaux pour donner plus d'autonomie et partant plus de possibilités de promotion aux infirmières et aux techniciens, en milieu hospitalier.

Expliquée au début par une pénurie d'effectifs

médicaux, la formation d'un nombre croissant d'auxiliaires médicaux ne se justifie plus, puisque les effectifs médicaux dépassent déjà, nous dit-on, les besoins de la population.

À côté de cette phalange de médecins et de paramédicaux que le secteur de la santé n'est pas en mesure d'absorber, se développe une bureaucratie considérable. Il ne s'agit pas de commis ou de gratte-papier, mais de gradués des grandes écoles qui commandent des salaires de vingt à quarante mille dollars par année, sans compter les bénéfices marginaux particulièrement généreux de la fonction publique.

Pris dans cet engrenage, le gouvernement n'a pas de marge de manoeuvre. On ne voit guère, par exemple, comment le Ministre des Affaires sociales pourrait couper les dépenses en réduisant de façon sensible le nombre des fonctionnaires ou en remettant en cause certains projets comme celui des CLSC dont l'utilité paraît fort discutable.

Le seul résultat tangible de ce qu'on a appelé au Québec la réforme Castonguay-Nepveu paraît avoir été jusqu'à présent la création d'emplois ou d'espoirs d'emplois, et je ne vois pas comment le gouvernement peut s'en sortir autrement qu'en réduisant le volume et la qualité des services offerts à la population, phénomène qu'on peut d'ores et déjà observer au Québec.

Pour convaincre la population de la nécessité de ces restrictions, il est de mise d'invoquer un état de crise financière.

Au Canada, le Ministre fédéral des Finances et le Ministre de la Santé et du Bien-Être social déclaraient, il y a trois ans, que le secteur de la santé, au rythme de croissance observé, épongerait en moins de dix ans le plus clair du produit national brut et du fonds général de taxation. On savait pourtant à ce moment que la partie du produit national brut consommée par les services de santé était relativement stable depuis sept ans, et l'honorable Marc Lalonde admettait, le 2 mai dernier, qu'en fait le pourcentage du produit national brut canadien assigné à la santé était passé de 7.4 à 6.7% au cours des deux dernières années.

Il n'y a aucun doute que le financement de la santé débordait les possibilités du secteur privé de l'assurance et que le gouvernement devait intervenir. Il eut fallu cependant apprécier au départ de façon plus lucide, les limites du pouvoir décisionnel politique et notamment, l'impact financier qu'allaient avoir des mesures dont l'effet principal était prévisiblement la création de nouveaux emplois.

Dans ce contexte d'une prise en charge de plus en plus complète du secteur de la santé par l'État, les individus et les professionnels de la santé, j'entends ici les médecins, ont-ils encore un pouvoir décisionnel quelconque? Ce pouvoir à mon avis demeure important.

Au plan des affaires publiques, la population re-

çoit un flot d'information sur l'accroissement des coûts de la santé, sur le revenu des médecins, sur la médecine préventive, la médecine d'équipe, les aspirations des diverses catégories de travailleurs de la santé, etc. La population réagit nécessairement à cette information en développant une attitude plus ou moins favorable envers tel ou tel ministre ou envers un groupe plutôt qu'un autre.

Mais au niveau individuel, il s'établit un contrat tacite entre les médecins et les malades et cette entente n'a pas un caractère social. La médecine à ce niveau demeure essentiellement la rencontre d'un individu avec un médecin en vue de guérir une affection ou d'en retarder l'évolution.

Les médecins estiment que le choix des moyens à mettre en oeuvre appartient fondamentalement à celui qui a l'autorité de la connaissance et au malade qui accepte ou refuse tel examen ou tel traitement.

L'individu pour sa part, n'est généralement pas prêt à compromettre sa santé au nom du bien commun. Il faudrait être fort persuasif pour convaincre quelqu'un de ne pas demander certains types de traitements que le gouvernement jugerait trop coûteux pour la collectivité. Les individus ou les familles, face à une maladie grave que les médecins croient pouvoir traiter, sont prêts à de grands sacrifices financiers pour sauver ou prolonger une vie et chercheront même à obtenir à l'étranger les soins devenus inaccessibles chez eux.

On peut prévoir que toute augmentation du pouvoir décisionnel de l'État en matière de santé réduira davantage l'accessibilité des services et amènera le rapprochement des producteurs et des consommateurs de soins. Ce couple médecin-malade est extrêmement fort et l'expérience a montré que l'État ne peut le rompre que temporairement. Même les pays de l'Est où les médecins sont des fonctionnaires n'ont pu empêcher le développement d'une médecine privée parallèle. Il est difficile de croire que le Québec où il est maintenant question de salarier les médecins, puisse évoluer différemment.

À mesure que le ministère des Affaires sociales du Québec réduit le nombre de lits de court séjour, on voit se développer un réseau de cliniques où les médecins omnipraticiens et spécialistes offrent à la population une gamme de services de plus en plus complète. Il ne peut guère en être autrement puisque le taux d'admission hospitalier des cas de médecine dans notre province se situe à 52% de celui de l'Ontario. Il est normal dans ces conditions que les médecins et les malades cherchent une autre solution, car il est bien évident que l'État ne peut pas réussir à exorciser la maladie par un rituel législatif.

Si l'on admet au départ que le financement des services de santé dépasse les possibilités du secteur privé et que la distribution équitable des soins à chaque citoyen exige l'intervention de l'État, on devrait pouvoir en arriver aisément à un consensus sur les rôles respectifs de l'État, des professionnels

et des individus dans cette vaste entreprise collective qu'est l'amélioration du niveau de la santé de la population.

Après tant d'années d'études et d'essais, les objectifs devraient être clairement définis, les priorités fixées et l'on devrait même en être arrivé à évaluer certains résultats en vue d'améliorer le fonctionnement de notre régime de santé. On ne devrait certes pas en être à encore s'interroger dans un colloque comme celui-ci sur les structures et à se demander où se situent les responsabilités et les pouvoirs décisionnels.

Ce débat qui s'éternise, s'assimile de plus en plus à un processus révolutionnaire où de multiples groupuscules s'affrontent dans une lutte pour le pouvoir sous les yeux d'un gouvernement qui a franchement perdu le contrôle des événements.

Il serait certes rassurant de se dire que toutes ces incertitudes sont la rançon du progrès et qu'il ne faut pas en exagérer l'importance. Au cours des multiples péripéties que j'ai vécues au cours des dix dernières années, j'ai souvent eu cette réaction d'auto-sécurisation.

Mais ce serait vraiment faire preuve d'inconscience que de minimiser l'importance de la crise que traverse en ce moment la médecine au Québec. Nous n'en sommes plus, dans cette province, à discuter le revenu des médecins ou leur influence dans le processus de la réorganisation du régime de santé. Nous sommes à mettre en place ici, un régime de médecine étatisé dont le pendant n'existe que dans les pays communistes de l'Est où la population n'a absolument rien à dire sur la qualité des soins que l'État met à sa disposition. Nous sommes à la veille de conscrire la profession médicale au service de l'État et d'enlever ainsi aux médecins le choix des méthodes de traitements qu'ils jugent les plus appro-

priés à la condition des malades dont ils ont la responsabilité. Peut-on douter en effet un instant que la salarisation des médecins n'inclut pas cette subordination? Les auteurs d'une récente étude de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec sur les coûts de la santé l'énoncent de façon explicite.

Nous assistons en ce moment au Québec à une lutte de classe orchestrée selon les données classiques. Faute de protagonistes traditionnels, la population toute entière est devenue l'exploitée et les médecins les exploités. Le ministère des Affaires sociales est infiltré, les syndicats d'employés d'hôpitaux noyautés, et les CLSC sont de parfaites bases d'opération pour des agitateurs marxistes, léninistes ou maoïstes subventionnés par l'État.

Peut-il être question de dialogue, d'entente, de collaboration ou de partage des pouvoirs dans ces conditions? Il faut être ou très ignorant de l'histoire, ou fort naïf pour l'espérer.

Les médecins sont encore prêts à se battre pour préserver la dignité et l'indépendance de leur profession mais on ne peut tout de même pas leur demander de défendre indéfiniment des intérêts supérieurs si la presse et le public en sont arrivés à croire qu'ils protègent en fait des privilèges abusifs.

Si le public ne sort pas bientôt de son apathie et ne s'intéresse pas davantage aux véritables causes de la crise que traverse en ce moment le secteur de la santé, les médecins seront fatalement amenés à composer avec l'État et la médecine québécoise entrera en veilleuse pour fort longtemps.

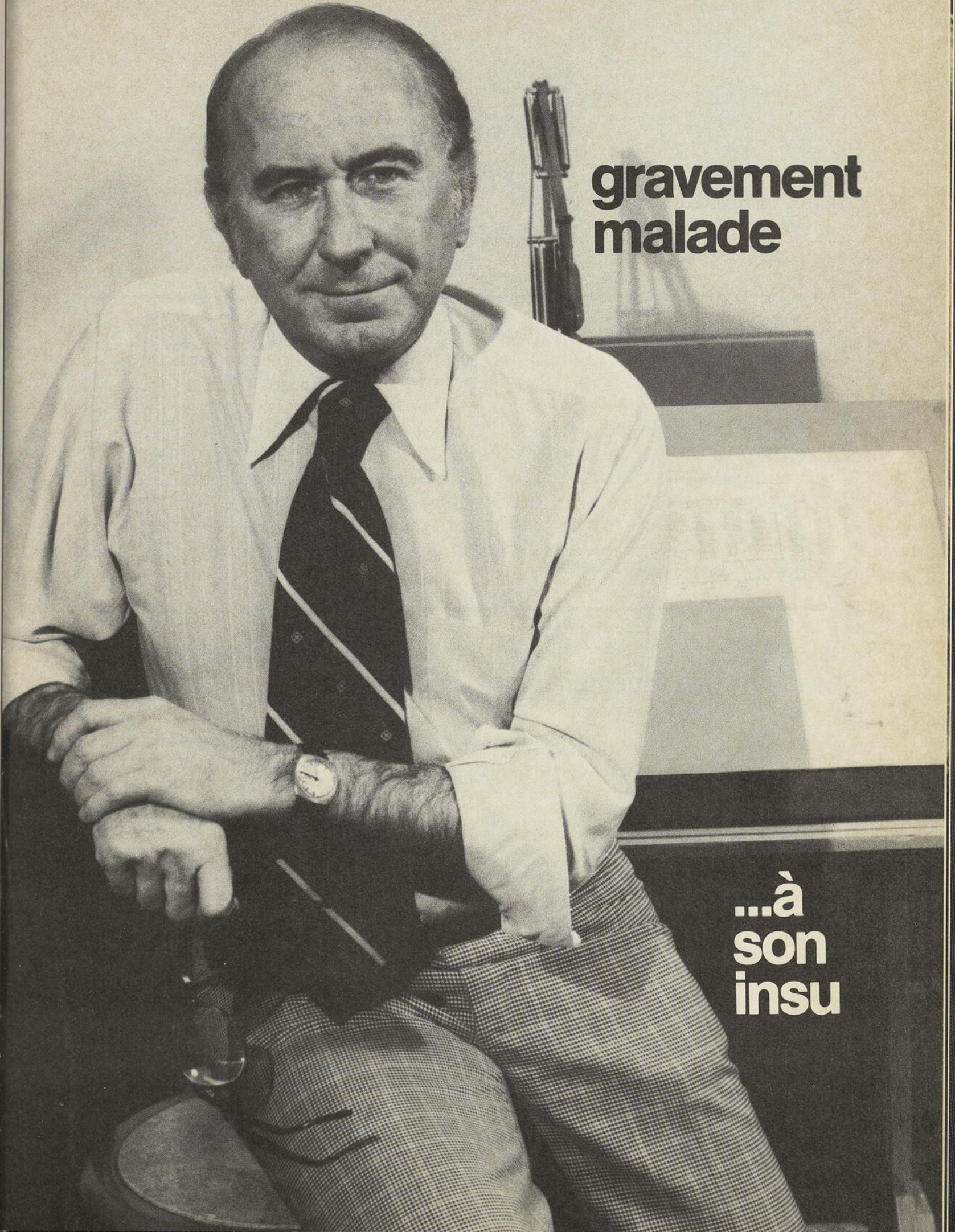
Le temps est venu de formuler cette mise en garde et j'espère que vous me pardonnerez, mesdames et messieurs, d'avoir profité de la tribune que vous m'avez offerte pour sonner l'alarme plutôt que de participer de façon plus conventionnelle à la discussion que vous aviez prévue pour cet après-midi.

res-
que
dor-
e la
les

une
ssi-
pu-
les
ires
ini-
uses
stes

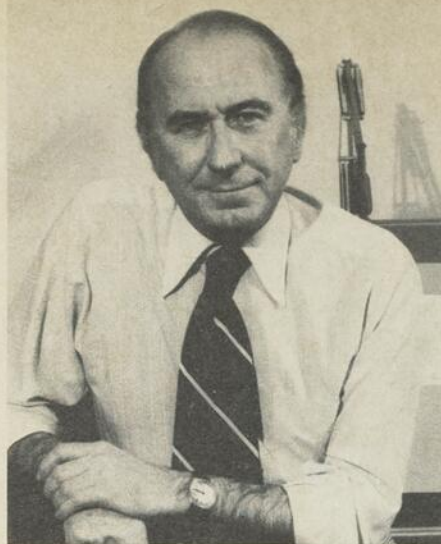
de
ces
tre,

our
ro-
cur
su-
à
s.
et
es
de
à
n-
de
et
us
le
r-



**gravement
malade**

**...à
son
insu**



ses lipides sont très élevés

Les statistiques confirment que chez les sujets même légèrement hypercholestérolémiques (taux de cholestérol se situant entre 250 et 350 mg/ml) le risque d'accidents vasculaires est de trois à cinq fois plus élevé que chez les normocholestérolémiques pendant une période de cinq ans. Le sujet dont l'hypercholestérolémie est prononcée et persistante (taux au-dessus de 350 mg/100 ml) n'échappe presque jamais aux accidents vasculaires prématurés impliquant le coeur ou le cerveau. Quant au malade dont les taux de cholestérol se maintiennent à des taux supérieurs à 500 mg/100 ml, il est aussi gravement atteint que le porteur d'une tumeur cancéreuse.¹

Devant ces faits, il est bon que le dosage des lipides sériques fasse systématiquement partie des examens de santé.

Lorsqu'une hyperlipidémie a été dépistée, logiquement, la première étape du traitement est la modification du régime alimentaire. Mais le régime seul ne réussit pas toujours à abaisser suffisamment le taux de lipidémie et d'ailleurs, qui ne s'écarte jamais d'un régime alimentaire restrictif! La deuxième étape est logiquement l'administration d'ATROMIDE-S* (clofibrate).

ATROMIDE-S, seul ou en traitement d'appoint du régime diététique s'est révélé efficace dans l'abaissement à la fois des taux de cholestérolémie et de triglycéridémie. D'autre part la réduction des taux s'est maintenue tant que l'administration d'ATROMIDE-S a été maintenue. Le traitement est efficace, simple et bien accepté — la posologie d'attaque et d'entretien est de 4 capsules par jour en prises fractionnées. L'effet hypolipidémiant d'ATROMIDE-S est ordinairement décelable durant le premier mois de cure et la réduction des taux des lipides est d'autant plus marquée que les concentrations initiales étaient plus élevées.

1. Friedman, Meyer, médecin,
Plasma Cholesterol Concentration,
JAMA, Vol. 198, No 6, 7 nov. 1966.

Atromide-S*

(clofibrate)
pour abaisser les taux de lipidémie,



*déposé
5260/1/76/F

LABORATOIRES AYERST, division de Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée, Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

Atromide-S*

(clofibrate)

l'hypolipidémiant sûr et efficace

Indications ATROMIDE-S est indiqué dans les cas où la diminution de la lipidémie est souhaitable, par exemple, en présence d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie. **Contre-Indications** La sécurité du clofibrate chez les femmes enceintes n'a pas été établie. On peut administrer le médicament aux femmes fécondes non enceintes à condition qu'elles observent très strictement les mesures anticonceptionnelles. Lorsqu'elles désirent une grossesse, elles doivent abandonner le traitement au clofibrate plusieurs mois avant la conception. On ne doit pas administrer ce médicament aux femmes allaitantes. On ne peut en indiquer l'usage chez les enfants, les essais pertinents n'ayant pas été pratiqués. ATROMIDE-S ne doit pas être employé en présence d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mesures de prévoyance** L'ATROMIDE-S doit être administré avec prudence lorsque ce traitement s'ajoute à une thérapeutique anticoagulante. On réduira celle-ci du tiers et même de la moitié (selon le cas individuel) afin de maintenir le temps prothrombinique au taux souhaitable pour prévenir toute complication hémorragique. On doit procéder à de fréquentes déterminations prothrombiniques jusqu'à ce qu'il ait été établi avec certitude que les niveaux en sont stabilisés. Les mesures de prévoyance et les réactions anormales sont consignées dans la brochure scientifique sur le produit. **Posologie et mode d'emploi** Pour usage chez les adultes seulement — La dose est d'une capsule (500 mg) quatre fois par jour. **Présentation** No 3243 — La capsule renferme 500 mg de clofibrate et le conditionnement est en flacons de 100 et de 360. Bibliographie et renseignements supplémentaires sur demande.

Il n'y a pas de substitut
pour la qualité

Ayerst

LABORATOIRES AYERST,

division de
Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée,
Montréal, Canada

Fabrication canadienne selon accord avec
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.

*dépôtée

NÉCROLOGIE

LE DOCTEUR ROLAND DUCHESNE

Le docteur Roland Duchesne est décédé le 19 août 1977, à l'âge de 64 ans. Diplômé de l'Université Laval en 1942, il exerça sa profession à titre d'anesthésiste.

Il obtint son certificat de spécialiste en anesthésie-réanimation en 1951.

LE DOCTEUR FERNAND DUSSAULT

Le docteur Fernand Dussault est décédé au Royal Victoria Hospital de Montréal le 28 novembre 1977, à l'âge de 77 ans.

Il avait obtenu son doctorat en médecine à l'Université de Montréal en 1925 et exercé sa profession à Saint-Lambert et à Montréal. Il avait fait valoir ses droits à la retraite depuis plusieurs années.

LE DOCTEUR GÉRARD GAGNÉ

Le docteur Gérard Gagné est décédé à Aylmer le 1 octobre 1977, à l'âge de 70 ans.

Diplômé de l'Université Laval en 1936, il s'orienta en chirurgie générale et exerça sa profession à Hull. En 1950, il obtint du Collège des Médecins et Chirurgiens du Québec un certificat de compétence en chirurgie générale.

Mlle SUZANNE GIROUX, C.A.M.C.

Mademoiselle Suzanne Giroux, infirmière membre de la Commission Universitaire des garde-malades de l'Université de Montréal, est décédée le 20 novembre 1977.

Née à Trois-Rivières le 24 avril 1901, elle fit ses études primaires chez les Ursulines du lieu et obtint en 1926 son diplôme d'infirmière à l'Hôpital Notre-Dame de Montréal. Elle occupa par la suite divers postes à l'Hôpital Saint-Luc et à l'Hôpital Notre-Dame.

Durant la Seconde guerre mondiale, elle fit partie du Royal Canadian Army Medical Corps avec le grade de major. Elle fut aussi infirmière en chef de l'Hôpital de l'Armée Canadienne à Pinewood, en Angleterre. Elle mérita la Royal Red Cross, premier degré.

De retour au pays, elle fut chargée de la fonction de visiteuse officielle des écoles d'infirmières de la Province pour le compte de l'Association des Infirmières.

Elle publia, en 1970, l'Histoire de la profession infirmière au Québec, en collaboration avec mademoiselle Eileen Flanagan et le rédacteur en chef de L'Union Médicale du Canada.

BIOGRAPHIES DE MÉDECINS DU QUÉBEC

Édouard DESJARDINS

LE DOCTEUR THOMAS FARGUES (1777-1847)

Né à Québec d'un père commerçant, il fit ses études à Harvard, puis en Europe où à Edimbourg il soutint en latin sa thèse de doctorat sur «la chorée». À Londres, il devint l'ami intime de Lord Abernethy, médecin de l'Hôpital Saint-Bartholomew. De retour à Québec vers 1811, Fargues ouvrit un bureau de consultation et obtint le 11 janvier 1814 sa licence de pratique.

En 1821, il fut choisi comme médecin des Ursulines pour remplacer le docteur Holmes; en 1828, on lui fournit un assistant, le docteur Joseph Parent. Il était alors médecin de Mgr J.O. Plessis.

Le docteur Fargues était chirurgien de l'Hôtel-Dieu en 1825; il était aussi consultant à l'Hôpital Général.

Dans son testament daté de 1842, il léguaient entre autres «la somme de 6000 louis pour la fondation et l'entretien d'une chaire d'homéopathie à l'Université McGill.

Le docteur Fargues était gentil et affable pour ses clients qu'il choisissait. Il sortait toujours en voiture à deux chevaux. Il avait une bibliothèque médicale très considérable.¹

LE DOCTEUR WILLIAM CALDWELL (1782-1833)

Né en Ecosse, il étudia la médecine à Edimbourg. Une fois reçu médecin, il s'enrôla dans le 13^e Régiment des Dragons et fit à ce titre la guerre de la Péninsule, sous les ordres de Lord Aylmer. Il arriva au Canada au début du siècle et il obtint son certificat ad practicandum en 1817.

Chirurgien d'allure militaire, il participa à un duel qui mettait en jeu une question politique soulevée au parlement. Il fut un des duellistes, en

¹AHERN — Notes pour servir à l'histoire de la médecine dans le Bas-Canada. Québec, 1923, p. 213.

1819, dans un combat qu'il livra contre un avocat de Montréal qui devint plus tard le juge en chef Michael O'Sullivan. Ce dernier fut atteint d'une balle qui lui causa de longs ennuis.

Le docteur Caldwell était considéré comme un médecin compétent et il était très apprécié de sa clientèle. Il était excellent professeur et fut l'un des quatre pionniers de la Faculté de Médecine de l'Université McGill.

Il enseigna la médecine à la Montreal Medical Association, ainsi qu'à l'Université McGill.

LE DOCTEUR JOSEPH PAINCHAUD (1787-1871)

Né à St-Roch de Québec, docteur en médecine avec licence ad practicandum en 1811, il fit partie de l'expédition du Lac Champlain de 1812 où il remplaça au pied levé le chirurgien des Chasseurs Canadiens.

En 1823, le docteur Painchaud fut nommé médecin visiteur sans rémunération de l'Hôpital des Émigrés. Cet hôpital avait une capacité de 150 lits.

En 1836, il se porta candidat au siège vacant de la Haute-Ville de Québec, contre M. Andrew Stuart, le chef des «constitutionnalistes»; lui-même était réformiste; il avait signé les 92 Résolutions. La campagne dura six jours et la votation trois jours. Le docteur Painchaud se retira de la course et son adversaire fut élu par défaut.

Des échauffourées avaient eu lieu, des batailles violentes, le docteur Painchaud avait eu à panser plusieurs de ses amis maltraités . . . il ne voulut pas être le responsable de troubles que mijotaient ses amis Papineau, Nelson et d'autres. On lui tint rancune . . . il était fier de n'avoir pas été l'agent immédiat des troubles . . . du Richelieu et de Montréal en 1837.¹

¹Sylvio LeBlond — Trois siècles de médecine québécoise. Québec, 1920.

Il se remit à la pratique de sa profession à l'Hôpital de la Marine, à l'Hôpital Général et à l'Hôtel-Dieu de Québec.

Il enseigna la clinique médicale à ces endroits. Le docteur Painchaud fut un conférencier couru.

En 1854, à la fondation de la Faculté de Laval, on l'oublia à cause surtout de son âge: 67 ans, âge avancé pour un début de nouvelle carrière.

Il mourut à 84 ans.

LE DOCTEUR FRANÇOIS-OLIVIER DOUCET (1787-1830)

Né à Trois-Rivières, le docteur Doucet fit ses études de médecine à Paris où, en 1828, il présenta une thèse intitulée: «Fragments de médecine pratique».

Sa licence ad practicandum lui fut décernée en 1828.

Il exerça sa profession à Chambly, puis à Kingston dans le Haut-Canada, à New York et à Vera Cruz, au Mexique.

LE DOCTEUR ANTOINE-GASPARD COUILLARD

(1787-1847)

Le docteur Antoine-Gaspard Couillard qui était le fils d'un seigneur de la Rivière-du-Sud, exerça sa profession à Québec. Il alla faire ses études médicales à Philadelphie où il obtint son doctorat.

Sa licence ad practicandum lui fut accordée le 12 juin 1811.

Il siégea au Conseil législatif de 1832 à 1847. Cinq ans avant sa mort, il accepta le poste de registraire à Montmagny.

LE DOCTEUR FRANÇOIS FORTIER (1788-1863)

Né à Québec, il fit ses études classiques au Collège de Nicolet. Il fut le clerc-docteur du docteur James Fisher. En 1812, il fut nommé chirurgien des troupes de campagne dans le même régiment que le docteur

Joseph Painchaud. Le 31 mars 1813, il obtint sa licence ad practicandum.

Il se rendit ensuite à Londres où, après un assez long séjour, il fut nommé «Fellow» du Royal College of Surgeons. De retour au pays, il s'installa d'abord à Saint-Michel de Bellechasse. En 1832, on lui attribua le poste d'officier de santé à la quarantaine de la Grosse Ile. Il termina sa carrière à Saint-Michel de Bellechasse.

LE DOCTEUR JOSEPH PARENT (1797-1856)

Le docteur Joseph Parent, médecin de Québec, fit sa cléricature à Québec et ses études médicales en Europe; ce qui lui valut de recevoir, le 29 août 1820, son permis de pratiquer la médecine, la chirurgie et l'obstétrique.

Il eut une carrière fructueuse. Il fut membre du Comité de rédaction du *Journal de Médecine de Québec*, journal bilingue publié quatre fois par année, en 1826 et 1827, sous la direction du docteur Xavier Tessier.

En 1828, il fut choisi pour occuper le poste de médecin des Ursulines de Québec; en 1832, on le nomma parmi les membres de la première commission de santé de Québec; en 1835, il fit partie de la Société d'éducation de Québec.

L'Hôpital Général et l'Hôpital de la Marine l'acceptèrent au rang de médecin consultant.

Le docteur Parent participa à l'expérience de Ledoyen et de son désinfectant contre le choléra.

LE DOCTEUR OLIVIER T. BRUNEAU (1790-1856)

Québécois, le docteur Bruneau fut le premier médecin francophone du Montreal General Hospital.

Il avait fait ses études à Montréal et les compléta à Paris. Il obtint le 30 août 1826 sa licence ad practicandum.

Le docteur Bruneau avait une grande clientèle et il était recherché comme professeur par les clercs docteurs. Le docteur Joseph Emery Coderre se vanta d'avoir été son élève. Le docteur Bruneau succéda au docteur John Stephenson à la chaire d'anatomie de McGill et il possédait à la perfection le vocabulaire anglais, si bien que ses collègues, en particulier le docteur McCallum, avaient en haute estime son sens pédagogique. Il possédait en outre le don précieux de savoir illustrer par ses gestes digitaux et manuels les points anatomiques.

Slow-K®

(dragées de chlorure de potassium à libération lente)

Indications — Tous les états où un supplément de potassium s'avère nécessaire, et surtout durant le traitement prolongé ou intensif aux diurétiques. La fuite potassique présente un danger particulier chez les patients souffrant de cirrhose hépatique grave ou de néphropathie, chez les patients atteints d'œdème grave (surtout dans les cas où la diurèse est abondante), ainsi que chez les patients digitalisés puisqu'une carence en potassium rend le myocarde plus sensible à l'action toxique de la digitale.

Le champ des indications de SLOW-K peut donc se résumer comme suit:

Supplément des diurétiques	Colite ulcéreuse
Alcalose	Stéatorrhée
hypochlorémie	Diarrhée chronique
Syndrome de Cushing	Iléite régionale
Traitement aux stéroïdes	Iléostomie
Cirrhose hépatique	
Traitement à la digitale	

SLOW-K est également indiqué dans la convalescence "d'affections caractérisées par des vomissements persistants" ainsi que chez les opérés où l'on a procédé à un drainage prolongé des liquides.

Contre-indications — Troubles de la fonction rénale se manifestant par de l'oligurie ou de l'azotémie, maladie d'Addison non traitée, myotonie congénitale, hyper-surrénalisme lié à un syndrome génito-surrénal, déshydratation aiguë, crampes de chaleur et hyperkaliémie d'étiologies diverses; états liés à une stase gastro-intestinale; compression œsophagienne due à une hypertrophie auriculaire gauche et patients ayant subi une intervention cardiaque.

Mise en garde — Il existe une corrélation probable entre l'emploi des comprimés enrobés contenant des sels de potassium, avec ou sans diurétiques thiazidiques, et l'incidence d'ulcération grave de l'intestin grêle. Ces opérations ne doivent être employées que s'il n'est pas possible de suppléer convenablement au régime alimentaire; il faut en cesser l'emploi dès qu'apparaissent des douleurs et une distension abdominales, des nausées, des vomissements ou des hémorragies gastro-intestinales.

Précautions d'emploi — Administrer avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale grave afin d'éviter une hyperkaliémie éventuelle. SLOW-K doit également être prescrit avec circonspection dans les états liés à un bloc cardiaque, une augmentation du taux de potassium sérique risquant d'aggraver ce blocage.

Réactions indésirables — Les ulcérations de l'intestin grêle ont été rarement signalées.

Posologie — La dose est à établir individuellement, selon les besoins. Lorsque le médicament est administré comme supplément de potassium durant le traitement aux diurétiques, une dragée SLOW-K par comprimé de diurétique est habituellement suffisante, mais on peut augmenter cette proportion si besoin est. En règle générale, une dose variant entre 2 et 6 dragées SLOW-K (environ 16 à 48 mEq K⁺) par jour ou tous les deux jours procure un supplément de potassium suffisant dans la plupart des cas. Le médicament s'administre de préférence après les repas.

Surdosage — Les symptômes de l'hyperpotassémie, qui ressemblent beaucoup à ceux de l'hypopotassémie, consistent en: asthénie, hypotension, confusion mentale, paresthésie, pâleur, bradycardie et arythmies cardiaques. On peut corriger l'hyperpotassémie par l'administration intraveineuse de chlorure de sodium, de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium (10 à 20 ml d'une solution à 10 pour cent); également, par du dextrose intraveineux (100 ml d'un soluté à 50 pour cent ou 1000 ml d'un soluté à 10 pour cent avec une injection de 30 unités d'insuline non modifiée), ou encore en administrant per os ou par lavement à retenir, une résine d'échange cationique qui élimine le potassium.

Présentation — Dragées (orange pâle) dosées à 600 mg (8 mEq) de chlorure de potassium intégrés dans un noyau de cire inerte, à libération lente.

Bibliographie

1 O'Driscoll, B. J.: Potassium chloride with diuretics, Brit. Med. J. 11:348, 1966.

C I B A
DORVAL, QUÉBEC
H9S 1B1

(Voir la 4e couverture)

Face à la dépression:

Anafranil®

Antidépresseur

Indications et utilisation clinique L'Anafranil (chlorhydrate de clomipramine) est indiqué dans le traitement médicamenteux de la maladie dépressive, y compris la phase dépressive de la psychose maniaco-dépressive et la mélancolie d'involution. L'Anafranil semble doué d'un léger effet sédatif qui peut être utile dans le soulagement de la composante anxiété souvent présente dans la dépression.

Contre-indications On ne doit pas administrer l'Anafranil en même temps que, ou moins de quatorze jours après l'administration d'un inhibiteur de la monoamine oxydase sans s'exposer à l'apparition de crises d'hypertension sévère avec, parfois, issue fatale.

L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques; ne pas l'administrer lorsque l'anamnèse révèle des dyscrasies sanguines.

L'Anafranil est contre-indiqué chez les patients qui ont saisi hypersensibles à cet agent. L'Anafranil est contre-indiqué en présence de glaucome car ses effets atropiniques peuvent aggraver cet état.

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

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

Les agents tricycliques peuvent abaisser le seuil de convulsion. Leur administration doit donc se faire avec prudence chez les patients atteints de troubles convulsifs. L'étude d'électrocardiogrammes suggère que l'Anafranil ne doit pas être utilisé en présence d'insuffisance cardiaque ou circulatoire prononcée, ni après un infarctus myocardique de date récente ou une cardiopathie ischémique. L'Anafranil possède aussi une action hypotensive qui peut être nuisible dans ces cas, la prudence s'impose donc chez les patients susceptibles d'avoir des accès d'hypertension.

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 thérapie électroconvulsive.

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'hypertrophie ou à des patients qui prennent conjointement une médication thyroïdienne. Bien que rarement, l'administration de composés tricycliques en même temps qu'une médication thyroïdienne a été témoin d'arythmies cardiaques transitoires.

On a signalé des cas d'ictère par obstruction et d'hypotaxie 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: une dragée (25 mg) 3 fois par jour au début, augmenter jusqu'à six dragées (150 mg) ou plus par jour, selon le besoin.

On ne recommande pas habituellement une posologie excédant 200 mg par jour en traitement ambulatoire. Des doses allant jusqu'à 300 mg par jour peuvent parfois être nécessaires chez des patients plus gravement malades et hospitalisés.

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

Présentation Chaque dragée lenticulaire, jaune pâle, estampillée du sceau (Geigy), renferme 25 mg de chlorhydrate de clomipramine.

Egalement, dragées triangulaires, jaune pâle, estampillées du sceau (Geigy), dosées à 10 mg de chlorhydrate de clomipramine. Flacons de 50 et 500.

Monographie fournie sur demande aux médecins et pharmaciens.

Références:

- 1 Rompel, H.: The Treatment of Depression, Med. Proc. 73, 631, (1967)
- 2 Clarke, F.C.: The Treatment of Depression in General Practice. S. Afr. Med. J. 43, 23, (1969)
- 3 Lasic, A.J.: Clinical Evaluation of a New Anti-Depressant (Anafranil), Med. Proc. 74, 312 (1968)

Geigy

Dorval, P.Q. H9S 1B1

G-7004R

Motrin (ibuprofène)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LE DOCTEUR BASILE-HYACINTHE CHARLEBOIS (1791-1839)

Le docteur Charlebois naquit dans le comté des Deux-Montagnes. Il fit son cours classique au Collège de Montréal et commença sa cléricature médicale chez le docteur Henry Munro, le père du docteur Peter (Pierre) Munro, l'un des fondateurs de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal et chirurgien en chef de l'Hôtel-Dieu.

Basile-Hyacinthe Charlebois fit ses études fondamentales de médecine à Philadelphie où il réussit à obtenir son doctorat en 1817; ce qui lui fut relativement facile, puisqu'il eut à Philadelphie des cliniciens compétents comme Physick, Wistar, Parish et Dorsey.

De retour à Montréal, il se présenta devant le Bureau des examinateurs et reçut sa licence ad practicum des mains des docteurs Loedel et Daniel Arnoldi, le 26 juillet 1817.

Après avoir exercé sa profession à Vaudreuil jusqu'en 1839, il vint s'installer à Montréal, où il fut nommé médecin de l'Hôpital général des Soeurs Grises.

LE DOCTEUR MARC PASCHAL DE SALES LATERRIERE (1792-1872)

Né à la Baie du Febvre, Marc Paschal Laterrière mourut aux Eboulements. Il était le fils de Pierre de Sales Laterrière et de Catherine Delezenne.

Il fit ses études au Séminaire de Québec et sa médecine à Philadelphie, sous la direction du docteur Benjamin Rush.

Il s'installa à Québec et s'enrôla en 1812, dans la milice du Canada où il fut nommé chirurgien-général.

Il vendit sa clientèle en 1816 au docteur Joseph Morrin et se rendit au Manoir Seigneurial des Eboulements. Il joua un rôle politique important.

De 1824 à 1830, il représenta à l'Assemblée la circonscription de Northumberland, de 1830 à 1832, celle du Saguenay. En 1832, il est nommé membre du Conseil Législatif jusqu'en 1837.

En 1846, il fut élu dans Saguenay, siège qu'il conserva jusqu'en 1851.

En 1856, il fut élu au Conseil Législatif dans la division des Laurentides. Il fut défait en 1867.

«Un demi-siècle de services et de dévouement comme médecin . . .

Pour lui, la médecine est un sacerdoce; le malade est un être sacré à qui il se doit.»¹

¹Témoignage de l'Abbé Casgrain.

LE DOCTEUR JOSEPH MORRIN (1794-1861)

Né en Ecosse, il émigra à Québec, après avoir fait ses études médicales à l'Université d'Edimbourg. Le 15 juillet 1815, il obtint à Québec sa licence ad practicum.

En 1826, il fonda la Société Médicale de Québec; il fut membre de l'École de Médecine de Québec qui obtint sa charte en 1845. La Faculté de Médecine de l'Université Laval enrichit, en 1852, sa direction à partir des professeurs de l'École de Médecine de Québec.

Le docteur Morrin fut un des organisateurs du Collège des Médecins et Chirurgiens du Bas-Canada qui obtint du gouvernement sa charte en 1847; il en devint le deuxième président, soit de 1850 à 1853.

Il fut un des responsables de la création de l'Asile de Beauport. Il a été doyen de la Faculté de Médecine de l'Université Laval et maire de Québec.

On lui doit l'érection du Collège protestant Joseph Morrin de Québec.

LE DOCTEUR PIERRE MARTIAL BARDY (1797-1869)

Le docteur Bardy fonda la Société Saint-Jean-Baptiste de Québec en 1842 et il en occupa la présidence pendant plusieurs années. Il prit part également au mouvement lancé pour l'érection du monument des Braves de 1760.

Il avait obtenu sa licence ad practicum à Québec en 1829. Il exerça sa profession pendant plus de quarante ans dans Saint-Roch de Québec où alors la construction des navires le long de la rivière Saint-Charles constituait le gros du travail des ouvriers du quartier.

«Comme médecin, il était bien vu, habile et avait une belle clientèle. Il se laissa tenter par l'homéopathie; en 1856, il s'affirma comme un disciple de Hahnemann . . . Il s'attira les antipathies des confrères allopathes.»¹

Auparavant, il fut secrétaire de l'École de Médecine Incorporée et professeur de médecine, de chirurgie, de botanique et de jurisprudence.

¹Sylvio LeBlond — Trois siècles de médecine québécoise. Québec, 1970.

Upjohn

777 MARQUE DÉPOSÉE MOTRIN CF 9223.1

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



L'UNION MÉDICALE DU CANADA

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Atromide-S) 331-2-3

Ayerst, Laboratoires (Orbenin) 261-2

Boehringer, Ingelheim (Canada) Ltée
 (Berotec/Canesten) 319-20-1-2
 (Catapres) p. 337-338 et 3e page de la couverture
 (Persantine) 283-4-5-6

Ciba (Slow-K) 254-335

Collège Royal des Médecins & Chirurgiens du Canada
 (Avis concernant les examens) 269

Dow Chemical (Canada) Ltée
 (Lorelco Probutol) 271-2-3-4

Geigy, Produits Pharmaceutiques
 (Anafranil) 4e page de la couv. et 335

Hoechst 292

Hoffmann-La Roche Limitée (Dalmane) 308-9

Laboratoires Cooper (Elixophillin) 270

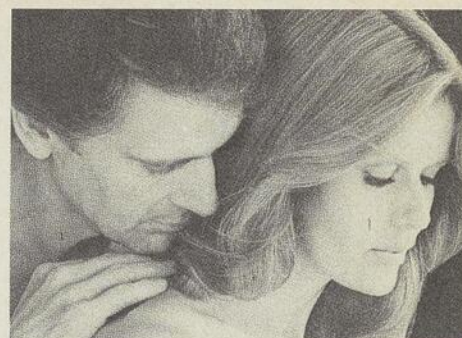
Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet) 258-9

Upjohn, Compagnie du Canada (Depo-Medrol) 316

Upjohn, Compagnie du Canada
 (Motrin) 2e page de la couv. et 336

Catapres®

chlorhydrate de clonidine



GUIDE THÉRAPEUTIQUE

Composition
 chlorhydrate de 2-(2,6-dichloro-phénylamino)-2-imidazoline

Indications
 Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de l'hypertension à tous les stades.

Contre-indications
 On ne connaît aucune contre-indication absolue à Catapres.

Mise en garde
 En cas d'arrêt du traitement par Catapres, pour quelque raison que ce soit, on devra procéder graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares cas de crises hypertensives réactionnelles à la suite d'un arrêt brusque du traitement à fortes doses. La reprise de la thérapeutique à la dose antérieure met fin à ces poussées hypertensives; cependant, si une maîtrise plus rapide s'impose, une perfusion i.v. d'agents alpha-inhibiteurs, tels que la phentolamine (5 à 10 mg, à 5 minutes d'intervalle, jusqu'à un maximum de 30 mg), permettra de diminuer la pression sanguine.

Précautions à prendre
 Les malades présentant des antécédents dépressifs, soumis à un traitement par Catapres doivent faire l'objet d'une étroite surveillance, car l'on a signalé quelques récurrences chez des sujets prédisposés.

Comme le brusque retrait de Catapres entraîne, en de rares cas, un surcoût 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 dessiccateur sur la muqueuse oculaire, ce qui a provoqué de rares ulcérations de la cornée.

Comme c'est le cas de tout médicament éliminé en majeure partie dans les urines, des doses plus faibles de Catapres se révéleront souvent efficaces chez les malades présentant une certaine insuffisance rénale.

On observera les précautions habituelles durant le premier trimestre de la grossesse. Les expériences effectuées sur des animaux n'ont révélé aucun effet délétère sur le foetus, bien que l'on ait constaté une diminution de la fécondité.

Effets secondaires
 Les plus courants sont une légère sédation et de la xérostomie en début de traitement. Ces réactions ne présentent d'ordinaire aucune gravité et sont le plus souvent transitoires et fonction de la dose.

On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral en début de traitement. Il s'agit là d'une réaction habituellement passagère, et l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de l'œdème.

Parmi les autres effets médicamenteux indésirables, l'on signale: vertiges, céphalées, sécheresse, picotement des yeux ou sensation de cuisson, ulcérations de la cornée (en de rares cas), agitation nocturne, nausées, euphorie, constipation, impuissance (en de rares cas) et agitation après retrait du médicament. On a parfois remarqué une pâleur faciale après administration de fortes doses.

Des études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatique n'ont révélé aucune réaction toxique. La thérapeutique de long cours a démontré une absence de réaction adverse sur les taux d'azote uréique; chez les malades présentant déjà une atteinte rénale, rien ne laisse prévoir une détérioration supplémentaire de la circulation rénale, malgré une chute de la tension artérielle.

Posologie
 La dose d'attaque est de 0,05 à 0,1 mg, 4 fois par jour. On pourra augmenter la dose à quelques jours d'intervalle jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal. Si Catapres est administré seul, la dose d'entretien se situe habituellement entre 0,2 et 1,2 mg par jour, en plusieurs prises. On recommande d'administrer la dernière dose au coucher afin de maîtriser l'hypertension durant le sommeil.

Catapres administré conjointement avec un diurétique
 Catapres a été administré, avec d'heureux résultats, conjointement avec des diurétiques tels le chlortalidone, le fursémide et les dérivés de la thiazide. Avec l'emploi concomitant d'un diurétique, des doses plus faibles de Catapres ou du diurétique suffisent habituellement à maîtriser l'hypertension. Dans ces conditions, une posologie quotidienne de 0,3 à 0,6 mg de Catapres en doses fractionnées parvient d'ordinaire à maîtriser l'hypertension bénigne à modérée.


Présentation
 1. Comprimé à 0,1 mg—Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription $\frac{1}{2}$ sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 100 et de 500 comprimés.

2. Comprimé à 0,2 mg—Comprimé orange, sécable, portant l'inscription $\frac{1}{2}$ sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Combipres: Chaque comprimé dragéfié rose renferme 0,1 mg de Catapres et 15 mg de chlortalidone. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

Pour de plus amples détails, veuillez consulter la monographie Catapres ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

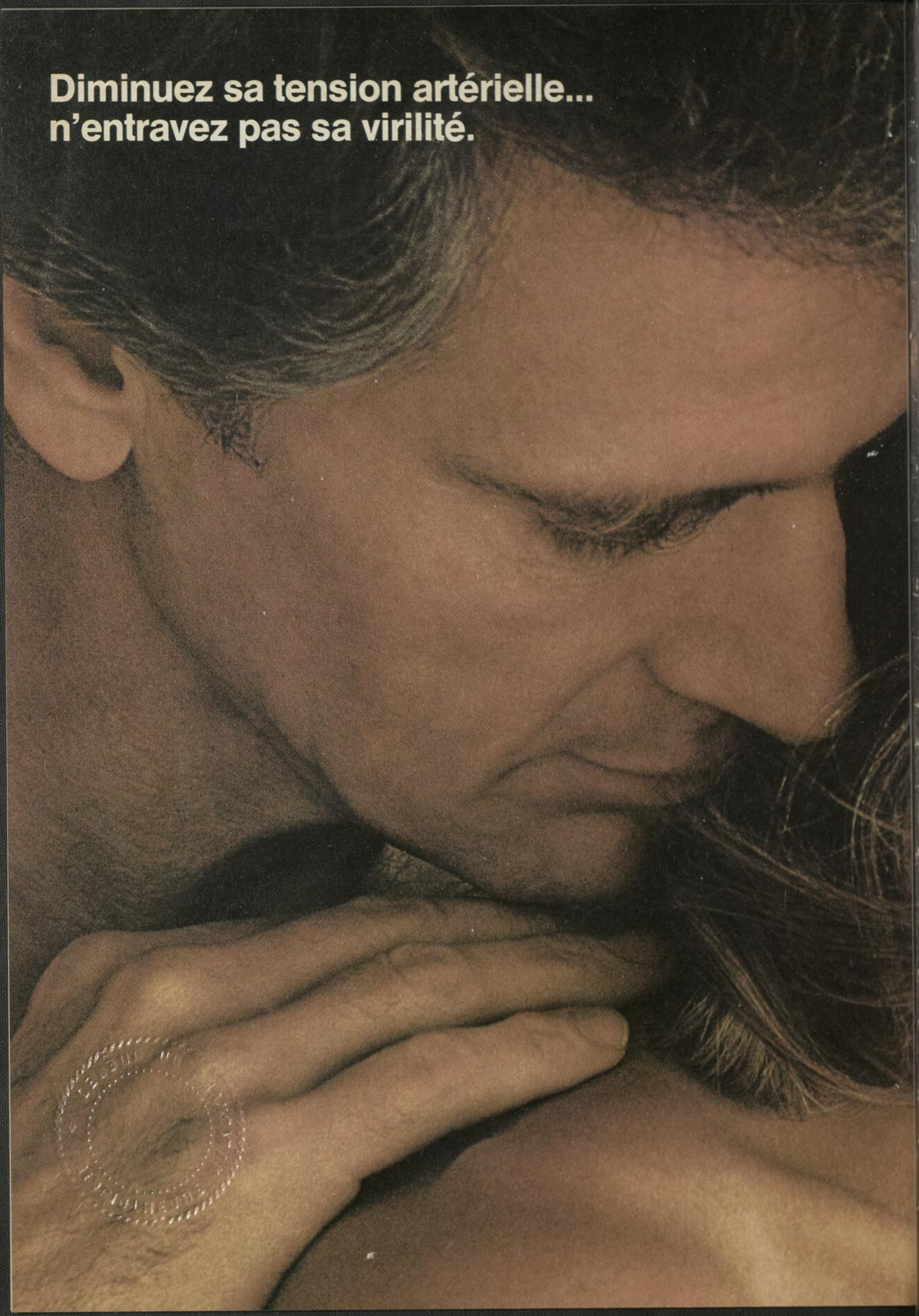
Référence
 *Dossiers Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée

 **Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée**
 2121, Transcanadienne, Dorval, Québec H9P 1J3

PAAB
 CCPP

B-250 F-77

**Diminuez sa tension artérielle...
n'entravez pas sa virilité.**



Ca
alt
Se
qu
pe
de
à
re
C
la
C
p
vi
A
lo

Catapres, l'antihypertenseur efficace *altère rarement la fonction sexuelle*. Selon les résultats des essais cliniques avec Catapres, on a signalé très peu de cas d'impuissance, de perte de la libido ou des deux à la fois. Suite à des essais effectués sur plus de 1 000 hommes, on n'a pas relevé de retard ou de défaut d'éjaculer*.

Catapres, le médicament qui facilite la vie de l'hypertendu.

Commencez le traitement avec Catapres, lorsque les diurétiques ne conviennent pas.

Associez Catapres à un diurétique, lorsque ce dernier s'avère insuffisant.

Catapres®

chlorhydrate de clonidine
comprimés à 0,1 mg et à 0,2 mg



Boehringer Ingelheim
(Canada) Ltée



Grâce à Anafranil, la vie a repris son cours normal.

Anafranil procure au patient:

- 1** une amélioration de l'humeur (souvent en 3 à 5 jours)¹
- 2** un soulagement des symptômes somatiques²
- 3** un apaisement de l'anxiété liée à la dépression³

Maintenant indiqué dans le traitement de la dépression agitée avec exacerbation de névrose obsessionnelle



Anafranil[®]
Geigy

Dorval, Qué.
H9S 1B1

Le numéro de page de prescription figure dans la liste des annonceurs.

G-7004-R