ME 103 — No 12 MONTRÉAL — DÉCEMBRE 1974

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1974

HÉPATOLOGIE

LIMINAIRE

LES AVATARS D'UN ÉCHÉANCIER 2051
Edouard Desjardins

ÉDITORIAL

L'EFFORT CONCERTÉ DE LA PROFESSION MÉDICALE EN HÉPATOLOGIE 2051
Carroll M. Leevy

L'HÉPATOLOGIE DE DEMAIN 2051
Jacques Caroli

ARTICLES SPÉCIAUX

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE LA CIRRHOSE; REVUE GÉNÉRALE 2054
Sheila Sherlock

LES DILEMMES D'UNE EXPÉRIMENTATION CLINIQUE: L'EMPLOI DU LACTULOSE DANS L'ENCÉPHALOPATHIE PORTO-CAVE 2058
Harold O. Conn

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX ET CLINIQUES

LA LITHIASE BILIAIRE CHOLESTÉROLIQUE: PATHOGÉNIE ET TRAITEMENT MÉDICAL 2061
Eldon A. Schaffer et Marc Beaudoin

LA CIRCULATION HÉPATIQUE AU COURS DES CIRRHOSES ALCOOLO-NUTRITIONNELLES 2069
Pierre-Michel Huet, Denis Marleau, Pierre Lavoie et André Viallet

LES PROTÉINES Y ET Z: RÔLE PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE 2078
Seymour Mishkin

LE TRAITEMENT DE L'ASCITE RÉSISTANT DES CIRRHOTIQUES 2081
A. Aronoff et I. Nayarai

MALABSORPTION DES ACIDES BILIAIRES CHEZ L'ENFANT EN L'ABSENCE DE RÉSECTION INTESTINALE 2089
André Weber, Claude C. Roy, Liette Chartrand, Claude L. Morin et Micheline Van Caillie

L'ALCOOLIQUE EN MILIEU PSYCHIATRIQUE. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, DIÉTÉTIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES EN RELATION AVEC L'INGESTION D'ALCOOL 2095
Richard Clermont, Ghislaine Pelletier et Suzanne Desrochers-Gauthier

L'UTILISATION DU CUIVRE DANS L'ORGANISME ET SON RÔLE DANS LA PATHOGÉNÈSE DE LA MALADIE DE WILSON 2104
Normand Marceau

LE RÔLE DU FOIE DANS LA COAGULATION ET LA FIBRINOLYSE. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTAUX DU FOIE ISOLÉ 2107
Raymond Losito

LA TRANSPLANTATION HÉTÉROTOPIQUE DU FOIE 2110
Jean-Guy Beaudoin et Lloyd D. MacLean

LE VIRUS DE L'HÉPATITE B: ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE 2116
Gilles Richer

L'ALPHA-FOETO-PROTÉINE EN PATHOLOGIE CLINIQUE ... 2123
Luc Bélanger

LES ISOENZYMES DE LA PHOSPHATASE ALCALINE DANS LES MALADIES DU FOIE 2132
Claude Petitclerc et Normand Brière

ÉTUDE IN VITRO DE L'ADÉNYLCYCLASE HÉPATIQUE DANS DES CAS DE TYROSINÉMIE HÉRÉDITAIRE 2137
André Lescaut et Claude Laberge

CONTRIBUTION DE LA MICROSCOPIE À L'ÉTUDE DE L'HÉPATITE VIRALE DU TYPE B 2140
Shao-Nan Huang

SUJET DIVERS

L'HISTOIRE DE LA PROFESSION MÉDICALE AU QUÉBEC: VII 2040
Edouard Desjardins

NOUVELLES 2025

NOUVELLES DE FRANCE 2146

CONGRÈS 2153

REVUE DE LIVRES 2153

EN MARGE DE L'HISTOIRE 2164

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES 2181

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES I

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS VII

Spécialement formulé pour
la femme enceinte

Nouveau
Slow-Fe folic®
Tous les avantages de Slow-Fe alliés au supplément d'acide folique.

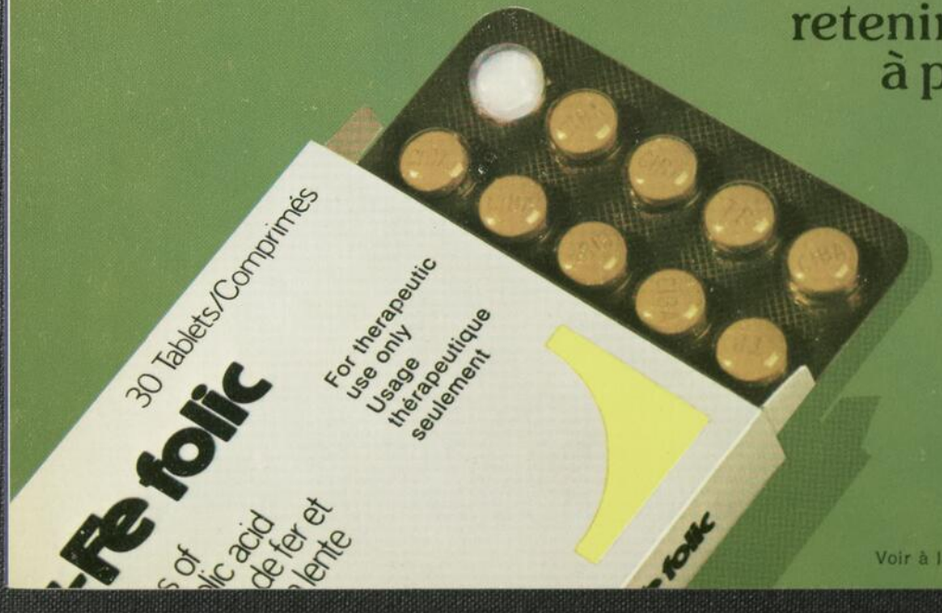
Fréquence minime des réactions secondaires (diarrhée, vomissements, constipation).

Réponse hémoglobinique maximale (le fer est libéré là où il est le mieux absorbé)

Supplémentation efficace en acide folique.

Comprimés à enrobage pelliculaire; petits, faciles à avaler.

Posologie simple, facile à retenir·un comprimé par jour, à prendre à n'importe quel moment de la journée: avant, pendant ou après les repas.



CIBA
DORVAL, QUÉBEC

Voir à la page 2147

PER
U-18
5

TOME 103 — No 12 MONTRÉAL — DÉCEMBRE 1974

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1974

HÉPATOLOGIE

EDITORIAL

A COHESIVE EFFORT BY THE MEDICAL PROFESSION NEEDED FOR DIAGNOSTIC OF HEPATIC DISEASE 2051
Carroll M. Leevy

THE FUTURE OF HEPATOLOGY 2051
Jacques Caroli

SPECIAL ARTICLES

THE MEDICAL TREATMENT OF HEPATIC CIRRHOSIS 2054
Sheila Sherlock

DILEMMAS IN THE EXPERIMENTAL DESIGN OF CLINICAL INVESTIGATION: LACTULOSE IN PORTALSYSTEMIC ENCEPHALOPATHY 2058
Harold O. Conn

ORIGINAL AND PAPERS

CHOLESTEROL GALLSTONES: FORMATION AND MEDICAL TREATMENT 2061
Eldon A. Schaffer and Marc Beaudoin

HEPATIC CIRCULATION IN ALCOHOLIC CIRRHOSIS 2069
Pierre-Michel Huet, Denis Marleau, Pierre Lavoie and André Viallet

Y AND Z PROTEINS: PHYSIOLOGICAL AND PHYSIOPATHOLOGICAL STUDIES 2078
Seymour Mishkin

THE TREATMENT OF RESISTANT CIRRHOTIC ASCITES 2081
A. Aronoff and I. Nayarai

MALABSORPTION OF BILE ACIDS IN CHILDREN WITHOUT INTESTINAL RESECTION 2089
André Weber, Claude C. Roy, Liette Chartrand, Claude L. Morin and Micheline Van Caillie

THE ALCOHOLIC PATIENT IN A PSYCHIATRIC WARD. CLINICAL, DIETETIC, BIOLOGICAL AND HISTOLOGICAL CARACTERISTICS WITH REGARDS TO ALCOHOL CONSUMPTION 2095
Richard Clermont, Ghislaine Pelletier and Suzanne Desrochers-Gauthier

THE UTILIZATION OF COPPER IN THE PATHOGENESIS OF WILSON'S DISEASE 2104
Normand Marceau

ROLE OF LIVER IN COAGULATION AND FIBRINOLYSIS. PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND EXPERIMENTS IN THE ISOLATED LIVER 2107
Raymond Losito

HETEROTOPIC LIVER TRANSPLANTATION 2110
Jean-Guy Beaudoin and Lloyd D. MacLean

HEPATITIS B VIRUS: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS AND IMMUNOLOGICAL BASIS OF THE PHYSIOPATHOLOGY .. 2116
Gilles Richer

ALPHA-FETOPROTEIN IN CLINICAL PATHOLOGY. A REVIEW. 2123
Luc Bélanger

ISOENZYMES OF ALKALINE PHOSPHATASE IN LIVER DISEASES 2132
Claude Petitclerc and Normand Brière

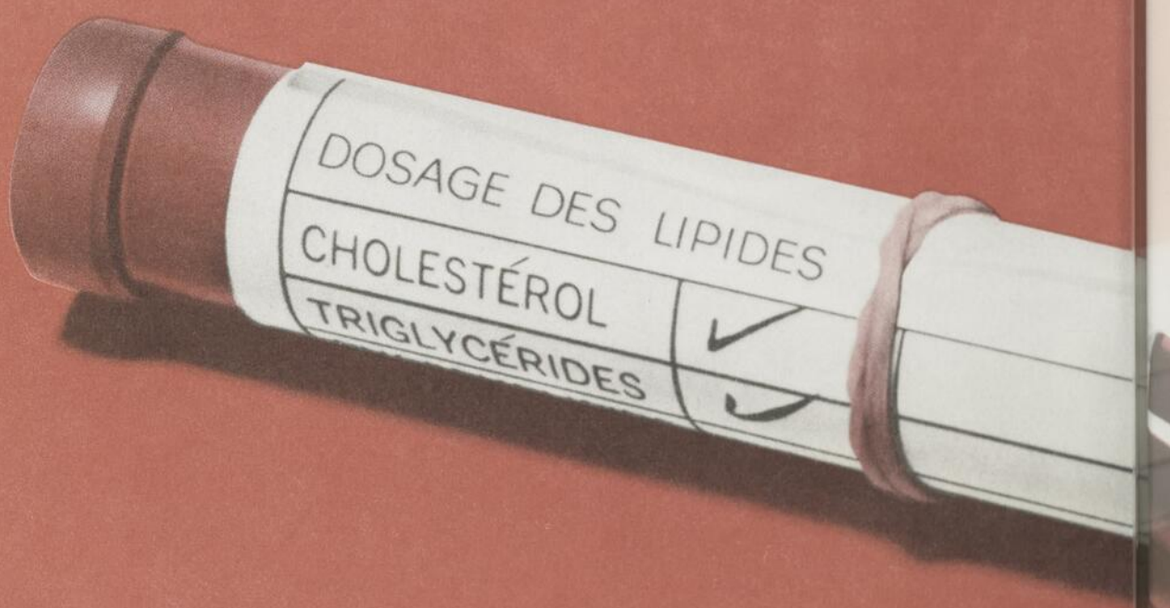
IN VITRO DETERMINATION OF LIVER ADENYLCYCLASE ACTIVITY IN HEREDITARY TYROSINEMIA 2137
André Lescaut and Claude Laberge

MICROSCOPIC STUDY OF TYPE B VIRAL HEPATITIS 2140
Shao-Nan Huang

SPECIAL ARTICLE

THE MEDICAL PROFESSION IN THE PROVINCE OF QUEBEC. VII 2040
Edouard Desjardins

LES NIVEAUX DE TRIGLYCÉRIDES SONT AUSSI IMPORTANTS QUE LES NIVEAUX DE CHOLESTÉROL DANS LE DIAGNOSTIC DE L'HYPERLIPIDÉMIE PRIMAIRE...



OR LE SEUL MÉDICAMENT QUI ABAISSE LES TAUX DE TRIGLYCÉRIDÉMIE ET DE CHOLESTÉROLÉMIE EST ATROMIDE-S.

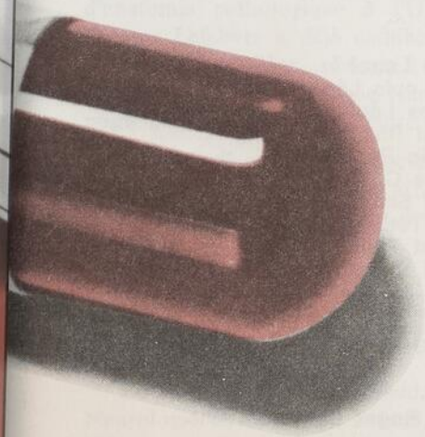
ATROMIDE-S* (clofibrate) a récemment mérité le prix Galien, la plus haute distinction accordée à l'industrie pharmaceutique en France. Ce prix est accordé tous les dix ans pour la découverte la plus marquante.

L'attribution de cette haute distinction n'a rien de surprenant. La relation entre l'hyperlipidémie et le risque d'athérosclérose et d'affection coronarienne ne faisant plus de doute, la mise au point d'ATROMIDE-S est un événement important.

ATROMIDE-S abaisse les taux de lipides de façon constante et soutenue. Les malades acceptent volontiers le traitement prolongé et les réactions inattendues sont minimes et peu fréquentes. L'effet secondaire le plus fréquent est la nausée et elle ne survient que dans 5 p. 100 des cas.

Les essais biochimiques et cliniques ont confirmé qu'ATROMIDE-S abaisse les taux des lipides sériques par la modification des processus physiologiques normaux. ATROMIDE-S inhibe la biosynthèse du cholestérol à une étape précoce et sans accumulation d'intermédiaires toxiques. ATROMIDE-S est l'agent hypolipidémiant le plus fréquemment prescrit au Canada.

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.



ATROMIDE-S*

L'HYPOLIPIDÉMIANT SÛR ET EFFICACE

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

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

MEMBRE ACIM

* déposée

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

RÉDACTION : COLLABORATEURS

Jean-Marie Albert [5]
André Archambault [7]
Pierre Audet-Lapointe [7]
Raymond Barcelo [7]
Maurice Bélanger [3]
Jacques Bernier [7]
Martial Bourassa [7]
Jacques Cantin [7]
Jean Chagnon [7]
Claude Chartrand [7]
Luc Chicoine [7]
Gilles Dagenais [9]
Louis Dallaire [7]
Pierre Daloze [7]
André Davignon [7]
Ghislain Devroede [11]
Charles Dumas [7]
Robert Elie [7]
Maurice Falardeau [7]
Michèle Gagnan-Brunette [7]
Jacques Gagnon [7]
Marc-André Gagnon [7]
Paul-A. Gagnon [7]
Réjean Gauthier [7]
Claude Goulet [7]
Fernand Grégoire [7]
Pierre Grondin [7]
Otto Kuchel [7]
Claude Laberge [10]
Lucette Lafleur [7]
Yves Lamontagne [7]
Gilles Lamoureux [7]
Pierre Lavoie [7]
René Lebeau [7]
Guy Lemieux [7]
Jacques Letarte [7]
Jacques Lorrain [7]
André Lussier [11]
Gérard Mignault [7]
André Moisan [10]
Yves Morin [10]
Réginald Nadeau [7]
André Panneton [12]
Gilbert Pinard [7]
Harry M. Pretty [7]
Gilles Richer [7]
Paul Roy [7]
Maurice St-Martin [7]
Paul Stanley [7]
Jacques Trudel [7]
Jacques Turcot [7]
Jacques Van Campenhout [7]

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins [7]

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot [7]

RÉDACTEURS ADJOINTS:
Marcel Cadotte [7]
Jacques Cantin [7]
Camille Dufault [7]
Paul Dumas [7]

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte [7]

MEMBRES HONORAIRES

Guy Albot [9]
Jean-L. Beaudoin [10]
Albert Bertrand [7]
Pierre Bois [7]
Paul Bourgeois [7]
Georges Brouet [9]
Paul-Louis Chigot [9]
Jean-François Cier [6]
Rosario Fontaine [7]
Claude Fortier [10]
Gustave Gingras [7]
Adélard Groulx [7]
Albert Jutras [1]
Raoul Kourilsky [9]
Richard Lessard [10]
Paul Letondal [4]
Jean-Jacques Lussier [8]
Gilles Pigeon [11]
Francis Tayeau [2]

MEMBRES DE LA CORPORATION

Roma Amyot [7]
Paul-René Archambault [7]
André Barbeau [7]
Jean-Marc Bordeleau [7]
Jean-Réal Brunette [7]
Marcel Cadotte [7]
Serge Carrière [7]
Roland Charbonneau [7]
Michel Chrétien [7]
Paul David [7]
Edouard Desjardins [7]
Camille Dufault [7]
Origène Dufresne [7]
Roger R. Dufresne [11]
Paul Dumas [7]
Michel Dupuis [7]
Jacques Genest [7]
Ghislaine Gilbert [7]
Jules Hardy [7]
Murat Kaludi [7]
Simon Lauzé [7]
Jean-Louis Léger [7]
Charles Lépine [7]
Marcel Rheault [7]
Rosario Robillard [7]
Claude C. Roy [7]
Pierre Smith [7]
Léon Tétreault [7]
Florent Thibert [7]
André Viallet [7]

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 — Trois-Rivières.

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT:
Léon Tétreault

VICE-PRÉSIDENT:
Jean-Réal Brunette

TRÉSORIER:
Rosario Robillard

SECRÉTAIRE:
Marcel Cadotte

CONSEILLERS:
Edouard Desjardins
Jules Hardy
Simon Lauzé

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE:
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

Roger Bergeron, Enr.
5915, rue Arthur Chevrier
Montréal, Qué. H1G 1R4
Tél.: 322-2110

membre du ccab

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

nouvelles

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

L'Université de Montréal a procédé récemment à plusieurs nominations concernant le personnel enseignant. Tout d'abord, trois vice-doyens ont eu leur mandat renouvelé. Il s'agit des docteurs Jean Frappier, Jean Mathieu et de Guise Vaillancourt à la Faculté de Médecine.

L'Université a aussi confié des premiers mandats de vice-doyen à M. Guy Cousineau de l'École de médecine vétérinaire et à M. Louis Sainte-Marie de la Faculté des sciences de l'éducation.

D'autre part, le docteur Florent Thibert de la Faculté de médecine a obtenu un renouvellement de son mandat comme secrétaire.

LE DOCTEUR LÉON TÉTREAULT PROFESSEUR INVITÉ À L'I.N.S.E.R.M.

Le docteur Léon Tétreault était le professeur invité à l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale de Paris du 28 octobre au 16 novembre 1974.

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR RENÉ LEFEBVRE, ANATOMO-PATHOLOGISTE DE L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

En mai 1974, le docteur André Lanthier a démissionné du Conseil du Collège Royal du Canada, dont il faisait partie depuis janvier 1972.

Tel que prévu par la Constitution, le Conseil a choisi un nouveau membre pour remplacer le docteur Lanthier. Il s'agit du docteur René Lefebvre, professeur titulaire d'anatomie pathologique à l'Université de Montréal. Le docteur Lefebvre a déjà collaboré très habilement aux entreprises du Collège, surtout à titre de Président du jury des examinateurs de langue française en biologie médicale, poste qu'il occupe depuis plusieurs années.

Le Conseil remercie le docteur Lanthier pour la participation qu'il a apportée aux affaires du Collège Royal des médecins du Canada durant les dernières deux années et demie.

(Communiqué)

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR WILDER PENFIELD

Le docteur Wilder Penfield, fondateur de l'Institut de Neurologie de Montréal a reçu, le 7 novembre 1974, une importante décoration: *The Heritage Award* de Johns Hopkins Alumni Association pour l'ensemble de ses travaux.

LA COLLECTION DE LIVRES ET MANUSCRITS DU DOCTEUR GABRIEL NADEAU ACQUISE PAR LA BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC

Un hebdomadaire de Montréal a fait connaître le 17 novembre 1974 que la Bibliothèque Nationale du Québec vient d'acquérir les documents personnels du docteur Gabriel Nadeau, directeur médical à la retraite du Sanatorium de l'État à Rutland, Mass., diplômé de l'Université de Montréal en 1927 et ancien interne des hôpitaux de Montréal.

Originaire de Saint-Césaire de Rouville, le docteur Gabriel Nadeau a écrit de nombreux ouvrages médico-historiques, dont dix-huit ont paru dans L'Union Médicale du Canada et plusieurs dans les périodiques franco-américains dont La Sentinelle de Manchester, N.H. Ses derniers articles parurent durant l'année centenaire de L'Union Médicale du Canada (1972).

La collection du docteur Gabriel Nadeau comprend sa bibliothèque de près de cinq mille volumes, des manuscrits, la correspondance concernant les Cahiers Louis Dantin dont il fut le directeur.

Ce geste du docteur Gabriel Nadeau méritait d'être signalé aux lecteurs de L'Union Médicale du Canada et aux chercheurs en histoire de la médecine au Canada.

LES DOCTEURS ROGER POISSON, RAY LAWSON ET GILLES LAMOUREUX, PARTICIPANTS AU CONGRÈS SUR LES PROBLÈMES D'ONCOLOGIE TENU EN ROUMANIE

Le Congrès sur les problèmes d'oncologie a été tenu dans le cadre des Journées médicales CLUJ Roumanie, les 24 et 25 septembre 1974. Les docteurs Roger Poisson de l'Hôpital Saint-Luc de Montréal, et Ray Lawson ont présenté un travail conjoint intitulé: «The individualized treatment of operable breast cancers».

Le docteur Roger Poisson et le docteur Gilles Lamoureux de l'Institut de Microbiologie de Montréal ont donné une communication intitulée: «Étude sur les corrélations entre le pronostic clinique et l'immunocompétence des patients cancéreux».

ÉLECTIONS DU CONSEIL DES MÉDECINS ET DENTISTES DE L'HÔPITAL DE CHICOUTIMI

Le nouvel exécutif du Conseil des médecins et dentistes de l'Hôpital de Chicoutimi, pour l'année 1974-75, est composé ainsi: président: docteur Jean-Charles Claveau; premier vice-président: docteur André Couture; deuxième vice-président: docteur Raymond Verreault; secrétaire: docteur Hervé Simard; trésorier: docteur Marcel Simard; directeur des services professionnels: docteur Gilles Tremblay; directeur général: M. Maurice Cardinal; délégué au Conseil d'administration: docteur Jean-Charles Claveau; délégué au Conseil consultatif des professionnels: docteur Dollard Larouche.

LE PROFESSEUR JERKER PORATH INVITÉ DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL

Le Professeur Jerker Porath, savant suédois de réputation internationale, passera plusieurs mois à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal pour poursuivre ses travaux en collaboration avec le groupe de travail sur les protéines et les hormones hypophysaires dirigé par le Dr Michel Chrétien. Le Professeur Porath est un des plus grands experts dans les techniques de séparation des pro-

CONDITIONS DE PUBLICATION

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 originaux 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 **quatre illustrations** pour chaque article; les illustrations supplémentaires sont aux frais de l'auteur. Chaque illustration doit porter au verso, écrit 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 entraînent des frais supplémentaires qui 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 vingt dollars par année (vingt-cinq 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 Roger Bergeron, publicitaire, 5064, avenue du Parc. Téléphone : 322-2110.

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. — Téléphone : 273-3065.

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

téines. Il a mis au point des méthodes qui ont révolutionné la recherche sur les protéines, lesquelles sont les éléments les plus importants de l'organisme.

L'Institut mettra un laboratoire à la disposition du visiteur afin de lui permettre de travailler à l'aise et dans des conditions idéales.

L'Institut de Recherches Cliniques de Montréal est très privilégié de recevoir un savant d'une telle stature surtout au moment où il se prépare à une expansion sans précédent qui doublera la surface de ses laboratoires. La venue du Professeur Porath est une preuve tangible que la renommée de l'Institut dépasse les limites de nos frontières et que les organismes gouvernementaux et paragouvernementaux se doivent de continuer à appuyer son expansion scientifique.

La venue du Dr Porath est assurée grâce à une subvention du Conseil de la Recherche Médicale du Canada.

(Communiqué)

LE PROFESSEUD JEAN CRABBÉ, CONFÉRENCIER PFIZER DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL

Le professeur Jean Crabbé, de Louvain, Belgique, a donné la Conférence Pfizer le vendredi 25 octobre 1974, à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, sur le sujet suivant: "Control of Sodium Transfer".

RÉUNION 1974 DU CLUB DE RECHERCHES CLINIQUES

La 16e réunion annuelle du Club de Recherches Cliniques du Québec s'est tenue les 27 et 28 septembre 1974, au Manoir Richelieu à Pointe-au-Pic.

Le secrétaire scientifique de cette réunion était le docteur Fernand Labrie du C.H.U.L.

Le secrétaire permanent est le docteur Bernard Hazel de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont.

Plus d'une centaine de travaux ont été présentés à cette réunion.

SÉMINAIRE DE SCIENCES NEUROBIOLOGIQUES

Le docteur Roger Stretch a donné, le 17 octobre 1974, à la salle Blanchet du Pavillon Vandry, une conférence intitulée: "Behavioural Pharmacology and Drug Dependence", dans le cadre d'un séminaire sur les sciences neurobiologiques tenu à l'Université Laval.

(Au fil des événements)

NOMINATION DU DOCTEUR JEAN H. NEEMEH

Les autorités de l'Hôtel-Dieu font connaître la nomination du docteur Jean H. Neemeh au poste de chef de la section d'hémostase et de coagulation du laboratoire d'hémostase de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

LE DOCTEUR WERNER V. SPITZ, CONFÉRENCIER L.-P. MOUSSEAU MEMORIAL LECTURE

Le 16 octobre 1974 a eu lieu à l'Université d'Alberta Edmonton, la *Conférence à la mémoire du docteur Louis-Philippe Mousseau.*

Apresoline®

dans le traitement antihypertensif

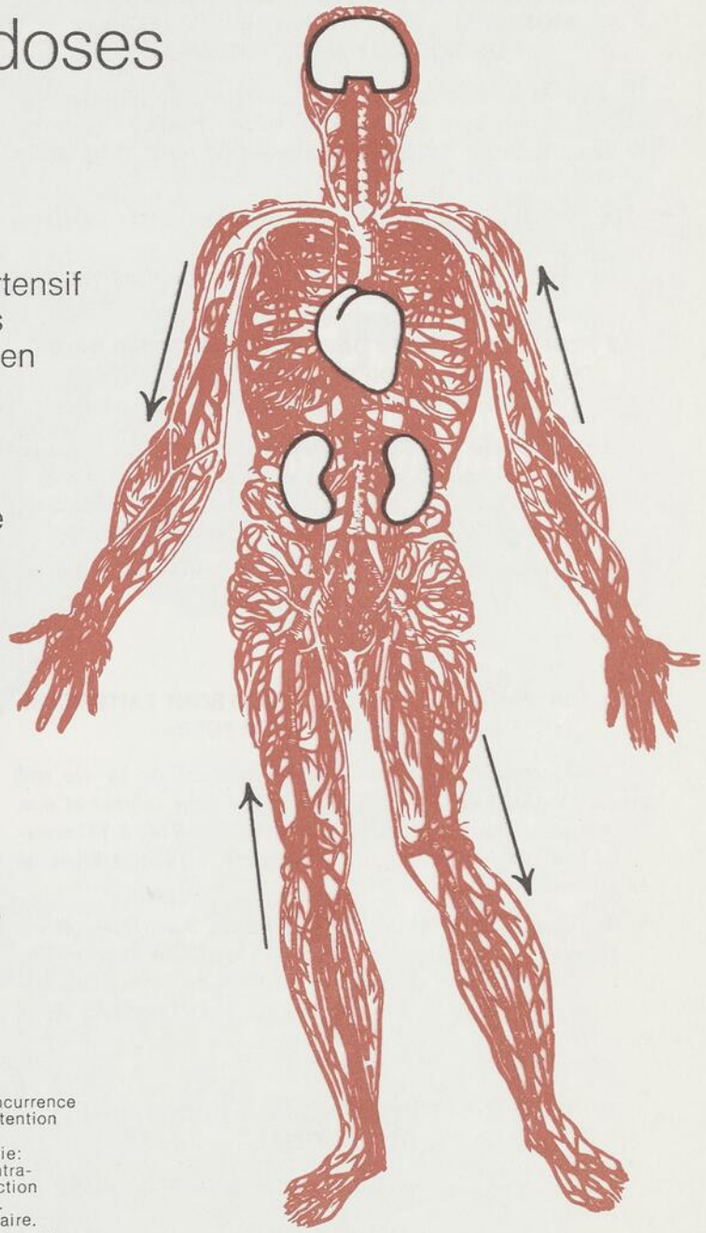
l'autre solution, au lieu d'augmenter les doses des autres agents

Il arrive souvent que vous ne soyez pas entièrement satisfait d'un traitement antihypertensif et que vous vouliez accroître son effet. Par ses actions uniques, Apresoline vous offre le moyen d'améliorer la réponse de votre hypertendu, et voici comment:

Baisse tensionnelle accrue
La baisse tensionnelle réalisée par Apresoline semble résulter de l'action vasodilatatrice périphérique qu'elle exerce par relâchement direct du tonus musculaire lisse au niveau des vaisseaux.

Avantages pour le rein et le cerveau
Apresoline maintient ou accroît l'irrigation sanguine rénale et cérébrale.

Adaptabilité
Apresoline peut s'employer conjointement avec d'autres agents antihypertensifs tels que les thiazides et/ou la réserpine pour obtenir l'effet thérapeutique plus complet désiré.



Indications: Hypertension artérielle de formes diverses: hypertension essentielle fixe, de forme bénigne ou maligne; hypertension liée à la glomérulo-néphrite aiguë et chronique; néphrosclérose; toxémies hypertensives de la grossesse, pré-éclampsie et éclampsie.

Posologie: *Hypertension: Voie buccale:* d'une manière générale, après la mise en route du traitement, on augmentera graduellement la posologie en ajustant la dose suivant la réponse individuelle. Si le médicament est employé seul, on commencera avec 10 mg quatre fois par jour; on pourra augmenter ensuite par paliers jusqu'à un maximum pratique de 200 mg par jour. En association avec d'autres hypotenseurs, on pourra réduire la posologie d'APRESOLINE.

Voie parentérale: en cas d'urgence, le traitement du malade hospitalisé peut être institué par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose habituelle dans ces cas varie entre 20 et 40 mg et on répète l'injection, si besoin est. Chez certains malades, notamment ceux qui présentent une atteinte rénale grave, il peut être nécessaire de réduire la dose. La baisse de la tension artérielle peut être amorcée dans les quelques minutes qui suivent l'injection, la baisse maximale moyenne se produisant en l'espace de 10 à 80 minutes. On peut reprendre l'administration orale d'APRESOLINE dans les 24 à 48 heures chez la plupart des malades.

Toxémie de la grossesse a) Toxémie précoce et hypertension gravidiques: un comprimé à 10 mg per os 4 fois par jour pour commencer, en augmentant ensuite graduellement la dose jusqu'à concurrence de 400 mg par jour ou jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique.
b) Toxémie tardive et pré-éclampsie: administrer 20 à 40 mg par voie intramusculaire ou lentement, par injection intraveineuse directe ou perfusion. Répéter l'administration si nécessaire.

Effets secondaires: Tachycardie, céphalées, palpitations, étourdissements, faiblesse, nausées, vomissements, hypotension de posture, engourdissement et picotements des extrémités, rougeurs, congestion nasale, larmoiement, rougeur de la conjonctive, dyspnée, symptômes d'angine, éruption cutanée, fébrilité médicamenteuse, diminution du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies, urticaire géante et syndrome pseudo-lupique (arthralgies) dans certains cas après l'administration durant des périodes prolongées.

Précautions d'emploi: Employer avec prudence en présence d'atteinte rénale grave et d'ischémie coronarienne ou cérébrale récente. APRESOLINE peut potentialiser les effets narcotiques des barbituriques et de l'alcool. Des cas de névrite périphérique, se traduisant par de la paresthésie avec engourdissement et picotements, ont été observés. Les observations publiées indiquent que le médicament a un effet antipyridoxinique et que si des symptômes de carence se manifestent, il est conseillé d'associer de la pyridoxine au traitement.

Surdosage: *Symptômes:* hypotension et tachycardie.
Traitement: lavage d'estomac ou, en l'absence de coma, émétiques. En présence d'hypotension, administrer très prudemment de la norépinéphrine (par voie intraveineuse) ou de l'éphédrine afin de relever la tension artérielle sans aggraver la tachycardie. Eviter l'emploi de l'épinéphrine. Le traitement symptomatique général comprend: l'administration de liquides intraveineux, l'application de chaleur et l'élévation du pied du lit.

Présentations: Toutes les formes pharmaceutiques du produit contiennent du chlorhydrate d'hydralazine. Comprimés à 10 mg (jaunes, sécables); flacons de 100. Dragées à 25 mg (bleues); flacons de 100 et 500. Dragées à 50 mg (roses); flacons de 100 et 500. Ampoules de 1 ml de solution aqueuse titrée à 20 mg; boîtes de 10.

Apresoline

quand vous voulez obtenir davantage du traitement actuel

C-3038

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

La causerie a été prononcée par le docteur Werner V. Spitz de Wayne State University de Détroit qui avait choisi comme thème: "New Concepts in the Medico-Legal Investigation of Death".

AFFILIATION DE L'ÉCOLE DE CRIMINOLOGIE DE MONTRÉAL À LA CLINIQUE MÉDICO-LÉGALE DU DOCTEUR BRUNO CORMIER

L'École de Criminologie de l'Université de Montréal est affiliée depuis l'été 1974 à la Clinique Médico-Légale du docteur Bruno Cormier au même titre que l'Université McGill.

La clinique est ouverte aux professeurs et aux étudiants des Universités de Montréal et McGill.

(Communiqué)

LE PROFESSEUR HENRI DUPIN, CONFÉRENCIER INVITÉ DE L'INSTITUT DE DIÉTÉTIQUE ET DE NUTRITION DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Le professeur Henri Dupin, chef de la section nutrition à l'École Nationale de la Santé Publique de France à Reims, était l'invité, du 8 au 27 septembre 1974, de l'Institut de Diététique et Nutrition de l'Université de Montréal.

Il a donné une série de cours sur les problèmes alimentaires des pays en voie de développement.

VIENT DE PARAÎTRE: «LES MÉDECINS SONT FAITS POUR SOIGNER ET NON POUR TUER»

Le lancement du volume sur le respect de la vie qui portera le titre: «*Les médecins sont faits pour soigner et non pour tuer*» a eu lieu jeudi le 21 novembre 1974, à l'Université Laval de Québec et le 5 décembre à l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Le livre est publié par les Éditions du Samaritain. Il est commandité conjointement par les «Médecins du Québec pour le respect de la vie» et «les Éditions du Samaritain» en collaboration avec «le Front Commun pour le respect de la vie».

NOMINATIONS DE MÉDECINS À L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

On annonce les nominations suivantes à l'Hôtel-Dieu de Montréal:

Département d'anesthésie: le docteur Léonard Legault;

Département de médecine: Jacques Lelorier — médecine vasculaire et pharmacologie clinique; Andrée Ross-Chouinard — neurologie; Alain Solignac — cardiologie; Bernard Leduc — physiatrie et Patrick Vinay — recherche en néphrologie.

Département de chirurgie: Ivan Charbonneau — chirurgie plastique; André Duranceau — chirurgie générale; Claude Potvin — chirurgie générale et oncologique.

Département de radiologie: Marc Aubé, membre de la section neuro-radiologique.

Département de gynécologie-obstétrique: Jacques Roux, chef du département conjoint Hôtel-Dieu-Sainte-Justine; Martial Bachand, Léo Déry.

CONFÉRENCE DU DOCTEUR GEORGE MARAK À MONTRÉAL

Jeudi, le 3 octobre 1974, le docteur George Marak, membre du département d'ophtalmologie du George Washington University, était l'hôte d'un séminaire conjoint organisé par les départements de biologie-microbiologie et d'immunologie de l'Université de Montréal.

Il a parlé de "Immune diseases of the eye".

NOMINATION D'UN MEMBRE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE

Le docteur Youssef Ainmelk, du Département d'obstétrique du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, vient d'être nommé associé de l'American College of Obstetricians and Gynecologists, la société nationale reconnue pour la compétence de ses membres.

Le Collège, qui a été fondé spécialement pour promouvoir le mieux-être de la femme en s'occupant de sa santé, n'accepte que les médecins qui se sont spécialisés en obstétrique et en gynécologie; qui ont obtenu leur certificat de spécialiste à la suite d'un examen très sévère et après évaluation et acceptation par leurs confrères, selon l'éthique médicale.

Bien plus, un associé doit être un diplômé d'une école de médecine reconnue et s'être consacré exclusivement aux cas se rapportant à cette spécialité, au moins pendant cinq ans avant sa demande d'entrée au Collège américain des obstétriciens et des gynécologistes.

(communiqué)

TROIS CHERCHEURS OBTIENNENT LE PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1974

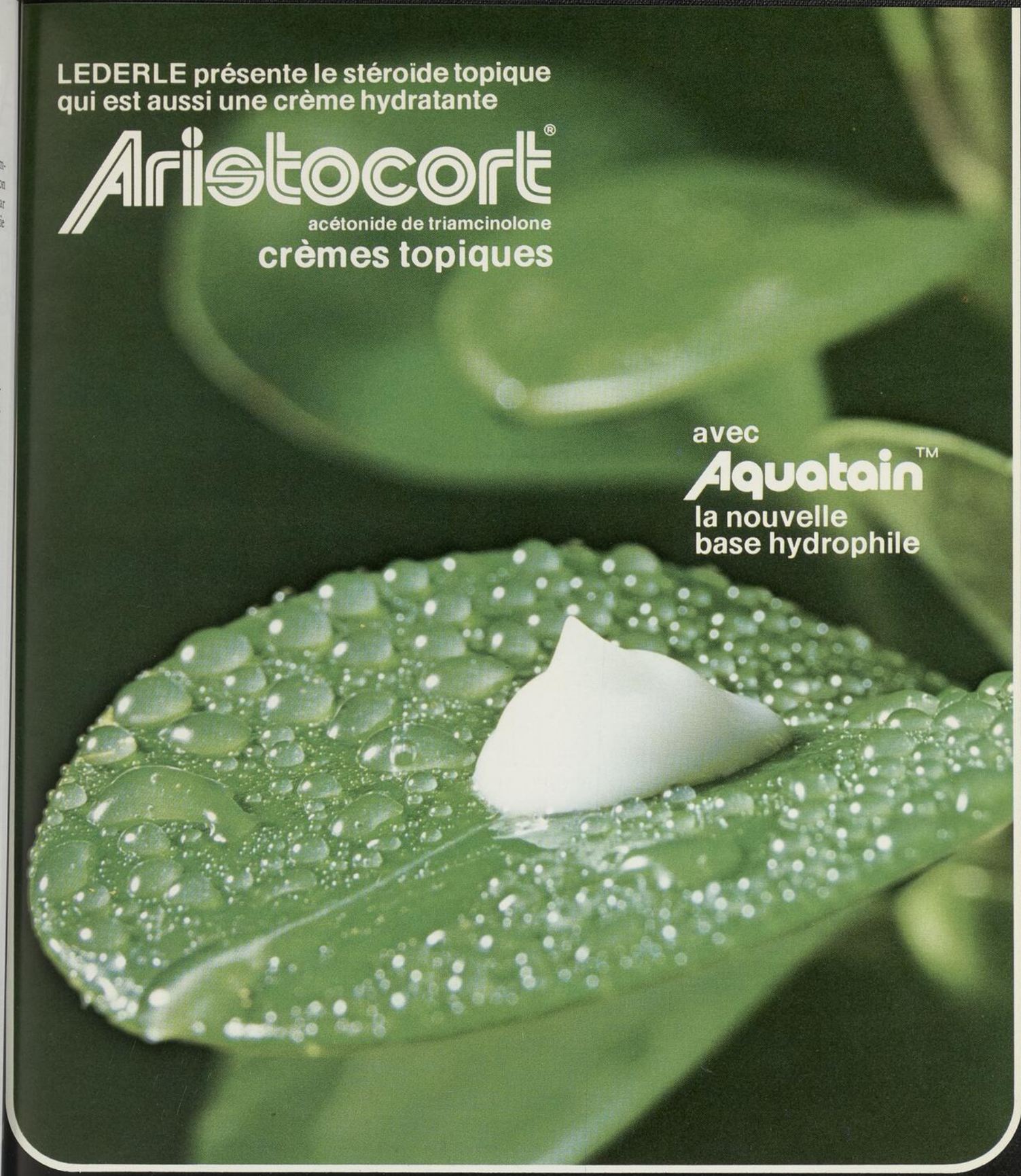
Le coliège des professeurs de l'Institut "Karolinska" (faculté de médecine) de Stockholm, constituant le jury du prix Nobel de médecine, a désigné hier comme lauréats pour 1974 les professeurs Albert Claude, de l'université libre de Bruxelles; Christian de Duve, de l'université Rockefeller à New York; et George Emil Palade, de la Yale University School of medecine, de New Haven.

Le prix Nobel de médecine 1974 a été attribué aux trois lauréats, par parts égales, pour "leur découvertes sur l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule".

Le montant des prix Nobel sera remis aux lauréats en même temps qu'un diplôme et une médaille d'or à l'effigie d'Alfred Nobel, le 10 décembre prochain par le roi Charles XVI Gustave de Suède, au cours d'une cérémonie solennelle au palais des concerts de Stockholm.

LE PROFESSEUR CLAUDE ALLARD À L'UNIVERSITÉ LAVAL

En engageant comme professeur-chercheur M. Claude Allard, le Laboratoire des sciences de l'activité physique de l'Université Laval montre l'importance qu'il entend donner à la biochimie dans le développement de la recherche. Diplômé de l'Université de Montréal, le professeur C. Allard a mené une carrière de recherche fort diversifiée à l'École de médecine vétérinaire de Ste-Hyacinthe, à l'Institut de cancer de Montréal et à l'Institut de cardiologie de Montréal



ARISTOCORT à base d'AQUATAIN traite les lésions cutanées sensibles aux stéroïdes tout en aidant à maintenir l'hydratation

Présentation: **ARISTOCORT R (0.1%), Aristocort C (0.5%), Aristocort D (0.025%).**

CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS SECONDAIRES:

La stéroïdothérapie topique est contre-indiquée en présence d'affections fongiques de l'épiderme, de tuberculose de la peau et de certaines affections virales telles que l'herpès simplex, la varicelle et la vaccine. Ces produits ne doivent pas être employés dans les yeux.

L'application topique de stéroïdes n'entraine généralement pas d'effets secondaires, mais comme avec toute médication, certaines personnes peuvent réagir défavorablement dans certaines conditions.

Des striations de l'épiderme peuvent occasionnellement se produire après un usage prolongé de stéroïdes topiques. S'il se produit des réactions ou une idiosyncrasie, il faut discontinuer le médicament et prendre les mesures appropriées.

Monographie disponible sur demande.

Lederle

DÉPARTEMENT PRODUITS LEDERLE
Cyanamid du Canada Limitée, Montréal

MEMBRE ACIM

®Marque déposée
™Marque de commerce

Imprimé au Canada

MINOCIN® la tétracycline *particulière*

Il y eut d'abord la chlortétracycline,
puis l'oxytétracycline,
la tétracycline,
la déméclocycline,
la méthacycline,
la doxycycline,

et il y a maintenant . . .

MINOCIN HCl de minocycline
la tétracycline *particulière*

Le **MINOCIN** est présenté

en capsules de 100 mg
en capsules de 50 mg

permettant une posologie flexible
qui répond à des besoins particuliers.

Monographie disponible sur demande.

®Marque déposée
Imprimé au Canada

Lederle

DÉPARTEMENT DES PRODUITS LEDERLE
Cyanamid du Canada Limitée,
C.P. 1039, Montréal, P.Q. H3C 2X4

MEMBRE ACIM

où il était jusqu'à une date récente, chef du laboratoire de recherches métaboliques. Sa polyvalence apparaît bien dans les quelque 100 communications qu'il a donnée le plus souvent en collaboration avec des chercheurs d'autres disciplines.

(Au fil des événements, 24 octobre 1974)

CONFÉRENCIER PFIZER DE L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL

Le docteur David J. Morris de The Myriam Hospital de Providence, Rhode Island, a donné le 11 novembre 1974 la Conférence Pfizer à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal, sur "The Mode of Action of Aldosterone".

Le docteur Bela Issekutz de l'Université Dalhousie d'Halifax, Nouvelle-Écosse, a donné la Conférence Pfizer du 18 novembre 1974 sur "Glucose Kinetics in Chemically Induced Diabetes and the Role of Insulin in Glucose Homeostasis" et sur "The Interrelationship between FFA and Glycerol Tournover in Restin and in Exercising Dogs».

LE DOCTEUR DAN BOGHEN, INVITÉ À L'UNIVERSITÉ DE MIAMI

Le docteur Dan Boghen, neurologiste de l'Hôtel-Dieu de Montréal, a été invité à présenter une communication en janvier 1975, à l'Université de Miami, lors du cours sur la neuro-ophtalmologie.

Le docteur Dan Boghen présentera un cas de neuro-ophtalmologie.

LE NOUVEAU COMITÉ EXÉCUTIF DE LA DIVISION DU QUÉBEC DE L'ASSOCIATION MÉDICALE CANADIENNE

Le nouveau comité exécutif pour 1974-75 de l'Association Médicale du Québec est composé des docteurs Chesney, président; J.-P. Couture, G. Ballon et Sylvain Laporte, vice-présidents; MacDonald Caza, président du conseil; Lorraine Trempe, secrétaire; G. Caron, trésorier et Fabien Poulin.

Le conseil d'administration est le suivant: docteurs Gustave Auger, Jonathan Ballon, Germain Bigué, Denis Busque, Gérald Caron, Jacques Cartier, Sr., MacDonald Caza, L. Parker Chesney, Everett L. Coffin, Jean-Paul Couture, Claude d'Amours, James H. Darragh, Paul Desjardins, Toussaint Engongah-Beka, Robert J.C. Fortin, Marcien Fournier, Marc-André Gagnon, Jean-Jacques Garneau, Claude P. Gendron, Jean-Paul Genest, Osman P. Gialloreto, Jules Gosselin, Robert Gourdeau, Jean Guertin, Vincent Guimond, Guy E. Joron, René Jutras, Raymond Laflamme, Sylvain Laporte, Claude D. Lauriault, Gilles Lepage, Victor Marchessault, Gendron Marcoux, William L. May, John C. Murray, Bernard J. Perey, Fabien Poulin, Louis-Joseph Roy, Marilyn Ryan, Hubert Saint-Pierre, Monique Savoie, A.J. Scarlat, Jacques Sylvestre, Yvan Thibaudeau, Lorraine Trempe, de Guise Vaillancourt, Gilles Vézina, Jean-Pierre Wells.

LE DOCTEUR GORDON H. WILLIAMS, CONFÉRENCIER PFIZER

Le conférencier Pfizer de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal était, le 2 octobre 1974, le docteur Gordon H. Williams de Harvard Medical School qui a traité de "Angiotensin, Aldosterone, Vascular Reactivity and Hypertension".

SÉANCE MÉDICO-CHIRURGICALE DE L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

Dans le cadre des séances conjointes médico-chirurgicales organisées par les départements de Médecine et de Chirurgie de l'Hôtel-Dieu de Montréal, une séance médico-chirurgicale a eu lieu le jeudi 17 octobre 1974, à 8 h. a.m., à l'auditorium 1er Pavillon Jeanne-Mance.

Le sujet de cette présentation était: «Données actuelles sur l'investigation et les formes de traitements de la maladie de Hodgkin».

Les responsables de cette séance médico-chirurgicale étaient les docteurs Gilles Gosselin et Jacques Cantin.

ASSOCIATION DES MÉDECINS EMPLOYÉS DANS UN C.L.S.C. DU QUÉBEC

On nous informe que le 24 août 1974 les médecins travaillant à contrat dans les CLSC du Québec se sont réunis à Drummondville et ont formé une association de type *Bona Fide*. Le nom de cette association est: «l'Association des Médecins employés dans un CLSC du Québec» (l'AME des CLSC).

La même journée, un comité exécutif a été formé dont les membres sont: 1) président: docteur Pierre Michel, (CLSC Lac Etchemin); 2) secrétaire: docteur Francine Hébert, CLSC Hochelaga-Maisonneuve); 3) trésorier: docteur Jean Rodrique, (CLSC Lac Etchemin; 4) directeurs: docteur Jean Turcotte, (CLSC Basse-Ville, Québec; et docteur Pierre Séguin, (CLSC, Châteauguay).

(*Communiqué de* Francine Hébert, M.D.
Secrétaire.

NOMINATIONS À L'HÔPITAL DE CHICOUTIMI

Les nominations suivantes ont été faites à l'Hôpital de Chicoutimi:

Département d'anatomo-pathologie: le Département de Pathologie de l'Hôpital de Chicoutimi Inc. s'est adjoint un quatrième pathologiste en la personne du docteur Andrée-L. Cholette.

Département de psychiatrie: L'Hôpital de Chicoutimi compte un nouveau psychiatre en la personne du docteur Paul-André Gauthier.

Service d'orthopédie: le docteur Robert Landry, chirurgien orthopédiste de Jonquière, a été nommé membre-conseil du Conseil des Médecins et Dentistes de l'Hôpital de Chicoutimi Inc. Il est également membre du Service d'Orthopédie à l'Hôpital de Chicoutimi depuis juillet 1974.

Comité administratif: Le Conseil de l'Administration de l'Hôpital de Chicoutimi Inc., a procédé à la formation de son comité administratif pour l'année 1974-75.

Voici la liste des membres élus: MM. Jasmin Bilodeau, Maurice Cardinal, docteur Jean-Charles Claveau, M. Jean Laflamme, docteur Jean-Marie Lemieux, M. Aurélien Tremblay et M. Jean-Pierre Tremblay.

Le président est M. Aurélien Tremblay.

Nominations au département de chirurgie: À la demande de l'exécutif du Conseil des Médecins et Dentistes et cela à compter du 1er juillet 1974, le docteur Edouard Beaudry a accepté d'occuper par intérim le poste de chef du Département de Chirurgie et le docteur Claude Bergeron a accepté d'occuper par intérim le poste de chef du Service de Chirurgie générale.

LA CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR THE PRESCRIPTION DRUGS AND THE PATIENT'S HEALTH

Une conférence internationale sur 'The Prescription Drugs and the Patient's Health" a eu lieu les 4 et 5 novembre 1974, à l'Hôtel Hyatt Regency de Toronto.

Le comité scientifique était composé des docteurs Roger Boucher et Jacques Genest de l'Institut de Recherches Cliniques, Harold Copp de l'Université de la Colombie Britannique, John Howlett du Royal Victoria Hospital de Montréal, John C. Laidlow et Louis Siminovitch de Toronto, Yves Morin du C.H.U.L. de Québec, Fraser Mustard de l'Université McMaster et Jean-Marc Pepin du C.H.U. de Sherbrooke.

Le docteur Jacques Genest a présenté une communication le 4 novembre intitulée: "Factors affecting prescription drugs in Canada".

GROUPE DE RENCONTRE SUR LES BIOMEMBRANES

Depuis septembre dernier, un groupe de rencontre s'est formé, ouvert à tous ceux qui s'intéressent aux biomembranes: chercheurs, étudiants des 3 cycles, techniciens. Les organisateurs de ce groupe sont Rosita de Estable-Puig (Pathologie), Simon Gagné (Bionique) et Simone Radouco-Thomas. Le premier séminaire du groupe s'est tenu le 24 septembre dernier et portait sur les mécanismes moléculaires de sélectivité des membranes. Voici le programme des deux séminaires qui eurent lieu les 12 et 13 novembre:

Le deuxième Séminaire a eu lieu le mardi 12 novembre 1974.

Ouverture: docteur Simon Gagné. Présentation du conférencier: docteur R. F. de Estable-Puig. Récepteurs membranaires des hormones polypeptidiques: docteur Nicholas Barden, Groupe du Conseil de Recherches Médicales en Endocrinologie Moléculaire, Centre Hospitalier de l'Université Laval.

Discussion — animateur: docteur Simone Radouco-Thomas.

Troisième séminaire, mercredi 13 novembre 1974.

Ouverture: Docteur R.F. de Estable-Puig, docteur André Parent. Présentation du conférencier: docteur J.L. Bonenfant, directeur, département de Pathologie, Faculté de Médecine.

Conférence: Factors Influencing Development of Unmyelinated Nerve Fibers. docteur Albert Aguayo, Associate Professor of Neurology, Department of Medicine, Division of Neurology, Montreal General Hospital, McGill University.

Discussion, Animateur: docteur Michel Drolet, professeur adjoint en neurologie, faculté de médecine, chef de service de neurologie, Hôpital de l'Enfant-Jésus.

Mot de la fin: docteur Gilliame Nosal.

(Au fil des événements)

L'ACFAS CRÉE UN PRIX POUR JEUNES CHERCHEURS

Le président du Conseil d'administration de l'ACFAS, Mme Livia M. Thur, annonce la création d'un nouveau prix d'encouragement à la recherche, la Médaille Marcel Vincent. Ce nouveau prix a pour objectif de reconnaître le mérite de jeunes chercheurs. Il sera décerné pour la première fois lors du prochain congrès de l'ACFAS à Moncton, les 7-8-9 mai 1975.

Le règlement régissant l'attribution du prix stipule:

«La Médaille Vincent a pour but de reconnaître le mérite de travaux de recherche, de nature fondamentale ou appliquée, qui représentent une percée significative dans un domaine donné du savoir et qui ont été réalisés par des chercheurs relativement jeunes. Elle est attribuée: à un chercheur du Canada français (La médaille ne saurait être attribuée pour un travail antérieur à l'arrivée du chercheur au Canada); à une personne n'excédant pas 40 ans (Le jury sera cependant libre de se départir de la condition d'âge dans l'un ou l'autre cas d'exception pour tenir compte des changements de carrière ou d'orientation, fréquents à notre époque); sur une base annuelle, à une seule personne et une seule fois à la même personne».

Le jury d'attribution du prix est composé de MM.:

Pierre Dansereau, directeur du Centre de recherches en sciences de l'environnement, Université du Québec à Montréal.

Jules Delisle, doyen de la Faculté des sciences appliquées, Université de Sherbrooke.

Fernand Dumont, professeur titulaire à la Faculté des sciences sociales, Université Laval.

Claude Fortier, directeur du département de physiologie, Faculté de médecine, Université Laval.

Jacques Henripin, professeur titulaire au département de démographie, Université de Montréal.

Laurent Larouche, vice-recteur académique à l'Université Laurentienne de Sudbury.

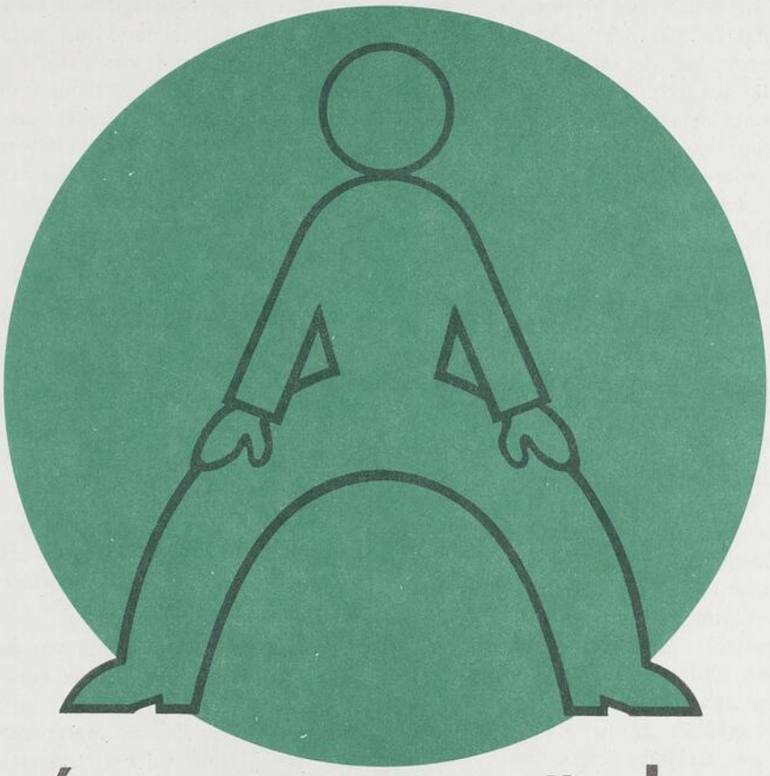
Robert Marchessault, directeur du département de chimie, Université de Montréal.

La médaille porte le nom de M. Marcel Vincent, premier président canadien-français de Bell Canada, à la retraite. La vie active de M. Marcel Vincent, diplômé des Hautes Études Commerciales de l'Université de Montréal, s'est déroulée au service des communications de Bell Canada. Le prix de $2,000 qui est rattaché à la médaille est un don de la compagnie Bell Canada. Cette dernière a bien voulu s'engager à renouveler annuellement son don.

LA SOCIÉTÉ DU TIMBRE DE NOËL DU QUÉBEC — UNIVERSITÉ LAVAL ET LA CHAIRE DE PNEUMOLOGIE DE LA FONDATION J.-D. BÉGIN

L'Université Laval et la Société du timbre de Noël du Québec, qui lance sa campagne annuelle du timbre de Noël ces jours-ci, ont voulu souligner par une conférence de presse le fait que les sommes versées à la chaire de pneumologie de la Fondation J.-D. Bégin ont maintenant passé le cap des $250 000.

En effet, la chaire de pneumologie ,dont l'idée originale revient aux autorités de la Faculté de médecine, était fondée



hémorroïdes

crises aiguës et traitement d'entretien.
Varices — Phlébites — Fragilité capillaire
Troubles circulatoires veineux — Engelures

MARRO-DAUSSE "P"

La préparation la plus riche en vitamine "P" native.

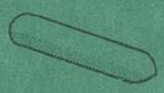
Présenté sous 4 FORMES

Dragées

Flacons de 50 et 100

Pommade

Tube de 40 g



Suppositoire

Boite de 10

Solution

Flacons de 30 et 120 cc

Préparé par les LABORATOIRES DAUSSE, Paris, France
Représentants exclusifs au Canada:

Herdt & Charton (1971) Inc.

2245, rue Viau • Montréal, P.Q.

en 1970 à la demande expresse de la Société du timbre de Noël du Québec et de ses comités. Cette réaction fut rendue possible grâce à l'engagement pris par la Fondation J.-D. Bégin de souscrire un total de $200 000. répartis sur une douzaine d'années. L'objectif final, de $600 000., sera complété pour un tiers par les souscriptions de la Société du timbre de Noël du Québec et de ses divers comités répartis dans tout le Québec, et pour un tiers par des dons particuliers. Les montants sont réunis par les soins du Service de l'expansion de l'Université Laval et sont administrés par la Fondation Université Laval.

Grâce aux revenus de cette fondation, la chaire de pneumologie de l'Université Laval a pu développer activement l'enseignement et la recherche dans le domaine des maladies respiratoires, un domaine dont on réalise toute l'importance quand on sait que la mortalité par maladies respiratoires obstructives (asthme, bronchite chronique, emphysème) semble vouloir doubler à tous les cinq ans.

Le premier titulaire de la chaire de pneumologie est le docteur Marc Desmeules, professeur adjoint en pneumologie au Département de médecine de l'Université Laval. Les activités du docteur M. Desmeules s'inscrivent dans le cadre du département de pneumologie de l'Hôpital Laval où celui-ci participe au programme d'enseignement et de recherche. Le Dr M. Desmeules enseigne également dans divers hôpitaux de la région affiliés à l'Université Laval. Cet enseignement qui s'adresse aux externes, aux internes, aux résidents et aux étudiants gradués, contribue à la fois à la formation de spécialistes des maladies respiratoires, de plus en plus nécessaires, et à la formation en pneumologie des futurs médecins.

Les recherches du docteur M. Desmeules portent principalement sur des études de physiologie respiratoire à l'exercice, sur les facteurs limitant l'exercice à l'effort, éventuellement sur les effets de la réadaptation respiratoire. Les travaux du docteur M. Desmeules ont été reconnus par des subventions du Conseil des recherches médicales du Canada, du Conseil de la recherche médicale du Québec et de la Ligue antituberculeuse de Québec.

Grâce aux dons généreux de M. J.-D. Bégin et de plusieurs particuliers, grâce à l'accueil que le public de tout le Québec réserve chaque année à la Campagne de la Société du timbre de Noël du Québec, l'enseignement et la recherche portant sur l'appareil respiratoire continuent de progresser au Québec.

Parmi les personnes présentes à la conférence de presse, on notait M. Larkin Kerwin, recteur de l'Université Laval, le Juge Yvon Sirois, président de la Société du timbre de Noël du Québec, M. J.-D. Bégin, le philanthrope qui a donné son nom à la chaire de pneumologie, le docteur Cajetan Gauthier, président de la Fondation Université Laval, le docteur Louis-Marie Babineau, secrétaire de la Faculté de médecine, le docteur Marc Desmeules, titulaire de la chaire et M. Marcel Vachon, directeur du Service de l'expansion de l'Université Laval.

(Communiqué)

LE PREMIER COLLOQUE SUR LA GÉRONTOLOGIE À LAVAL

Ce premier colloque, convoqué par le Laboratoire de gérontologie sociale et par l'Association canadienne de gérontologie, constitue un excellent départ pour la gérontologie à Laval. Depuis un an, devait souligner le doyen Y. Dubé des Sciences sociales, un sérieux effort a été fait pour que la gérontologie soit reconnue comme un des secteurs où notre université doit se lancer: un comité interdisciplinaire a été créé, des projets de recherche ont été présentés et, en attendant la réponse des organismes subventionnaires, la Faculté des Sciences sociales a dégagé un budget de $15 000. à cet effet; l'Université a libéré M. Nicolas Zay en le nommant professeur-chercheur; le Laboratoire de gérontologie sociale, ratttaché à l'École de service social, peut commencer à fonctionner.

Pourquoi ce regain d'intérêt pour le 3e âge?

D'abord, parce que les plus de 65 ans sont appelés à être de plus en plus nombreux au Québec: 7% de la population en 1973, 8% en 1980, une proportion encore faible mais qui croîtra vite avec le déplacement de la pyramide d'âge entraîné par la chute irréversible de la natalité: aujourd'hui pays de jeunes, le Québec risque fort d'être dans 40 ans, un pays de vieux;

ensuite, parce que ces personnes âgées prennent une part croissante du budget des affaires sociales: c'est ainsi qu'elles accaparent 23% des dépenses de l'assurance-maladie en journées d'hospitalisation et en honoraires de médecin;

enfin, et surtout, parce que jadis intégrés dans une société «patriarcale» où ils jouaient un important rôle social et recevaient l'appui de leur famille, les «vieux» se trouvent aujourd'hui mis de côté, marginaux, inutiles dans une société axée sur l'efficacité. Fait troublant, ces gens qui souffrent aujourd'hui de la solitude, appartiennent pourtant à cette génération de Québécois qui a mis au monde des familles de 8, 10 enfants et plus...

Le maître mot, qui est revenu tout au long du colloque, c'est l'autonomie de la personne âgée, qu'il s'agisse de la préserver, de la maintenir ou de la restituer le plus complètement possible; et, au-delà de l'autonomie à la fois matérielle et psychologique, c'est la nécessité de redonner à ces personnes âgées, le goût de vivre... enfin.

Autonomie sur le plan de la santé physique d'abord: dans les centres hospitaliers de courte durée, nos hôpitaux, les plus de 65 ans séjournent en moyenne 19 jours contre 9 pour les «adultes» plus jeunes; ils accaparent 21.6% des journées d'hospitalisation, au coût annuel de $505. par personne. Pourtant, les gériatres semblent d'accord pour dire que ces longs séjours ne sont pas toujours nécessaires et qu'il est important d'en diminuer la durée si l'on veut éviter la grabatisation. Dans les hôpitaux de soins prolongés, où 76% de la clientèle est formée de plus de 65 ans, constatation plus accablante encore: on y trouve des personnes relativement autonomes qui sont là simplement parce que l'hébergement ne coûte rien et que les pensions de vieillesse peuvent être récupérées intégralement par les familles. Enfin que dire de certains hôpitaux psychiatriques, où selon le docteur Claude Paradis, 40% de la clientèle serait formée de personnes âgées, et où on garde un bon nombre de patients atteints de troubles mineurs, parce que notre société est peu tolérante à leur égard!

Mêmes constatations sur le plan du logement et de l'hébergement: il y a dans les quelque 500 centres d'hébergement du Québec trop de personnes âgées, qui seraient assez autonomes pour vivre chez elles, dans leur quartier si... on leur fournissait certains soins à domicile, des centres de jour et parfois plus simplement encore, des logements à prix

SCHERING

DERMÉCOLOGIE

C'est le mot que nous avons créé pour décrire notre objectif: rendre à l'épiderme malade toute sa santé. Car de même que l'écologiste se soucie de la qualité de l'environnement, nous nous préoccupons de la qualité naturelle de l'épiderme. Voilà pourquoi nous fabriquons une si vaste gamme de préparations dermatologiques de qualité reconnue.

Valisone & Valisone-G

Lotion pour le cuir chevelu

Crème / Onguent

DERMÉCOLOGIE

VALISONE,* LOTION POUR LE CUIR CHEVELU

(valérate de bétaméthasone N.F.)

INFLAMMATION CUTANÉE

Le glucocorticoïde topique qui présente les meilleures chances de rémission rapide et satisfaisante, en cas de lésions inflammatoires du cuir chevelu et des autres endroits du corps où le système pileux est abondant.

Grâce à ses propriétés thérapeutiques remarquables, la lotion Valisone pour le cuir chevelu donne d'excellents résultats cliniques dans un nombre exceptionnel d'affections justiciables d'une corticothérapie.

VALISONE-G*

valérate de bétaméthasone N.F. et sulfate de gentamicine U.S.P. (Garamycin)

INFLAMMATION CUTANÉE ACCOMPAGNÉE D'INFECTION

La préparation glucocorticoïde-antibiotique ayant fait ses preuves de supériorité.

La valeur clinique des associations médicamenteuses topiques provenant des principes actifs qui entrent dans leur composition, aucune préparation glucocorticoïde-antibiotique ne surclasse VALISONE-G en matière d'efficacité dans le traitement des dermatoses infectées.

Présentation: Flacons compressibles de 30 ml et 75 ml (nouveau)

VALISONE, LOTION POUR LE CUIR CHEVELU

DESCRIPTION: La lotion VALISONE pour le cuir chevelu renferme du valérate de bétaméthasone N.F., le très actif ester de la bétaméthasone pour le traitement local d'une grande variété de dermatoses allergiques et inflammatoires. La lotion VALISONE pour le cuir chevelu est titrée à 1 mg/g (0.1%) de bétaméthasone (sous forme de valérate N.F.) dans un véhicule composé d'alcool isopropylique et d'eau. **INDICATIONS:** La lotion VALISONE pour le cuir chevelu est indiquée pour le traitement par application locale des dermatoses répondant aux glucocorticoïdes. Elle est particulièrement recommandée pour le traitement des dermatoses allergiques et inflammatoires du cuir chevelu et autres endroits du corps où le système pileux est abondant. **POSOLOGIE:** Appliquer une petite quantité sur la région affectée deux ou trois fois par jour. **PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS:** Les préparations à base de valérate de bétaméthasone ne doivent pas être employées en présence de tuberculose de la peau, de varicelle, d'herpès simplex et de vaccine. Ne pas appliquer dans les yeux, ni dans la région péri-oculaire. Les corticostéroïdes pouvant être absorbés par voie percutanée, on doit garder présente à l'esprit la possibilité d'effets cutanés, en cas de traitement occlusif prolongé.

VALISONE-G

DESCRIPTION: La crème et l'onguent VALISONE-G sont titrés à 1 mg/g (0.1%) de bétaméthasone (sous forme de valérate N.F.) et à 1 mg/g (0.1%) de gentamicine (sous forme de sulfate U.S.P.). La microdispersion de ces ingrédients actifs dans une crème non grasse, inodore, lavable, qui ne tache pas et dont les qualités cosmétiques sont appréciées, assure un contact efficace avec la peau, permettant ainsi une action rapide du stéroïde et de l'antibiotique. **INDICATIONS:** La crème et l'onguent VALISONE-G sont indiqués pour le traitement local des dermatoses allergiques ou inflammatoires justiciables d'une corticothérapie, en présence d'infection secondaire causée par des bactéries à Gram-positif ou à Gram-négatif. La plupart des espèces bactériennes sont sensibles à l'action locale de la gentamicine. **MODE D'EMPLOI:** Appliquer une légère couche deux ou trois fois par jour sur la région affectée. **PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS:** La crème et l'onguent VALISONE-G sont contre-indiqués en présence de tuberculose de la peau, de varicelle, d'herpès simplex, de vaccine, et en cas d'hypersensibilité à la gentamicine. Ne pas appliquer dans les yeux ni dans la région péri-oculaire. Les corticostéroïdes pouvant être absorbés par voie percutanée, on doit garder présente à l'esprit la possibilité d'effets cutanés, en cas de traitement occlusif prolongé. Référence: 1. Gutiérrez, G. et al Rev. Facultad Med. 34:73. 1966. Documentation complète sur demande à Schering Corporation Limited, Pointe-Claire 730, Québec, ou consulter le Compendium des Produits et Spécialités pharmaceutiques.

*Marque déposée

abordables. Sans doute, des efforts considérables sont tentés dans les centres d'hébergement, pour diversifier les services, pour multiplier les activités socio-culturelles, pour favoriser une plus grande ouverture sur la communauté, bref pour humaniser le milieu; et le beau film présenté par le ministère des Affaires sociales en est une illustration. Mais l'accent devrait être plutôt mis dans les années à venir sur les centres de jour ou les centres communautaires pour personnes âgées qui cherchent à répondre aux besoins des personnes âgées de tout quartier: l'expérience de Place Vermeil à Montréal, décrite par M. L. Trudeau, celle plus récente du H.L.M. La Falaise à Loretteville (docteur L. Larochelle), les projets de centre de jour de la Basse-ville de Québec (P. Paré) montrent la voie, mais pour le moment, il n'y a pas dix centres de jour dans toute la province.

On a aussi souligné qu'il faudrait faire un effort considérable pour fournir aux retraités des logements à prix modique qui répondraient à leur possibilités financières et à leurs besoins: les politiques de la Société centrale d'hypothèque et de logement sont absolument inadéquates, mais les contacts entre la S.C.H.L. et le ministère des Affaires sociales à cet égard semblent pratiquement inexistants.

Beaucoup d'autres remèdes ont été proposés, notamment un bilan médico-social annuel et systématique qui permettrait une véritable action préventive et une réévaluation des mesures à prendre. Pour sa part, M. André Beaudoin, directeur de l'École de service social, devait souligner l'importance d'une véritable préparation à la retraite qui permettrait d'aménager le passage beaucoup trop brutal de l'activité professionnelle intense au désoeuvrement qui caractérise trop souvent la vie du retraité. La retraite progressive serait une solution que les entreprises privées comme les administations devraient sérieusement envisager.

La philosophie de l'action auprès des personnes âgées devait être apportée par Hubert de Ravinel, qui anime à Montréal un vaste mouvement de conscientisation de la population. Pour lui, l'action doit porter aussi sur les adultes non âgés; ceux qui ont peur de vieillir; ceux qui ont tendance à catégoriser les personnes âgées pour mieux les enfermer dans un système qu'elles n'ont pas choisi, mais qu'elles sont bien obligées d'accepter; ceux qui refusent aux vieillards le superflu indispensable qui permet à quelqu'un d'être soi-même, unique et différent des autres; c'est-à-dire les voisins, le clergé, les parents, un peu nous tous finalement. Car malgré ses aspects administratifs et scientifiques, la gérontologie ne manque pas de nous interroger et d'interroger «notre système».

A.D.

Au fil des événements, vol. 10 nº 10 — 31 octobre 1974

JOURNÉES MÉDICALES CONSACRÉES À L'OMNIPRATICIEN À LA SALLE D'URGENCE

Un programme de trois jours, les jeudi, vendredi et samedi 14, 15 et 16 novembre 1974, a été organisé par le département d'éducation médicale continue, sous la direction scientifique du docteur Jean-Guy Wolfe, à l'Hôtel Sheraton Mount-Royal.

Le programme était le suivant:

Jeudi, 14 novembre — mot de bienvenue: Jean-Guy Wolfe; Les crises convulsives: Joëlle Lescop; Les traumatismes du globe oculaire: Laurent Lamer; Pneumothorax et hémothorax: Philippe Bolduc; Les luxations: Louis-Joseph Papineau.

Vendredi, 15 novembre — La douleur féminine: Julien Lord; Le patient inconscient: Alain Godon; Les lacérations: Jacques Papillon; Les traitements des brûlures: Jacques Papillon.

Samedi, 16 novembre — Status asthmaticus: a) adultes: Gilles Blanchette; b) enfants: Guy Rivard; L'alcool à l'urgence: Guy Marcoux; Les antibiotiques à la salle d'urgence: Fernand Turgeon; Les synovites et les tendinites: Roger Demers.

COURS DE PÉDIATRIE EN PRATIQUE GÉNÉRALE

Les cours de pédiatrie en pratique générale ont eu lieu les mercredi, jeudi et vendredi 27, 28 et 29 novembre 1974, à l'Hôtel Holiday Inn, 420 ouest, rue Sherbrooke, Montréal, et à l'Hôpital Sainte-Justine.

Le comité scientifique, qui avait charge du programme, était composé des docteurs Raymond Chicoine, Serge-Bernard Melançon et Jean-Guy Harris.

Le programme kui fut présenté était le suivant:

Mercredi, 27 novembre — Salon «E»

Modérateur: Jean-Guy Harris. Introduction: Jacques Raymond Ducharme. Les dessous du Carnet de santé: Pierre Rollin. De l'enfant carencé à l'enfant maltraité: Gloria Jeliu (Quiz audio-visuel). Antibiotiques 1974 (Quiz audio-visuel): Luc Chicoine. Modérateur: Serge B. Melançon. Les petits problèmes en gastro-entérologie (coliques, constipation, achalasie...): Claude C. Roy. Hémorragies digestives — mesures urgentes et préventions: Claude L. Morin. Bactériurie, pyurie et hématurie: Jean-Guy Mongeau. De l'insuffisance rénale à la greffe de rein: Pierre Robitaille. Les soins dentaires de l'enfant: Gérald Albert. L'orthodontie: pourquoi, quand, comment? Claude H. Remise.

Jeudi, 28 novembre — Salon «E»

Symposium: L'omnipraticien face à l'adolescent

Modérateur: Jean Wilkins. L'approche, les pathologies et leur traitement: Jean Wilkins. L'adolescente: une enfant? une femme? Bernard Lambert. Psychopathologie de la vie quotidienne chez la jeune enfant et l'adolescent: Albert Plante. Usage non médical des drogues: Maurice Barker.

Chirurgie pédiatrique

Modérateur: Jacques-Charles Ducharme. Les urgences chirurgicales mineures: Jacques Charles Ducharme. Ophtalmologie en salle d'urgence: Jacqueline Orquin. Strabisme, cataractes, glaucôme: Jean-Louis Jacob. Les urgences en oto-rhino-laryngologie: Robert Lemire. Urgences en neurochirurgie: Jean-Pierre Mathieu. Problèmes courants en orthopédie pédiatrique: Morris Duhaime.

Vendredi, 29 novembre — Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien, Hôpital Sainte-Justine.

L'hôpital Sainte-Justine aujourd'hui: Monique Gratton-Amyot.

Les retards de croissance chez l'enfant

Modérateur: Robert Collu. Ressources cliniques: Gilles Leboeuf. Évaluation radiologique: Gilles Perreault. Investi-

gation biologique: Jacques-Raymond Ducharme. Aspect familial: Louis Dallaire.

Table ronde

Discussion clinico-biologique

Modérateur: Normand Lapointe. Un cas d'anémie hémolytique: Paul Benoit. Un cas de toux nocturne: Guy Rivard. Obèse et en santé: Jacques Letarte.

SÉMINAIRE SUR LA SANTÉ DE LA FEMME À McGILL

Un séminaire sur la santé de la femme a eu lieu à l'Université McGill, les 8, 9 et 10 octobre 1974. Organisé par quatre femmes étudiantes et patronné par l'Association des étudiants en médecine, par le doyen du Bureau des étudiants et par le "Debating Union", il s'adressait à la fois aux étudiants et au grand public.

Le but de ce séminaire était d'informer les femmes sur le fonctionnement de leur corps et d'inciter les gens à contrôler avec davantage de dynamisme leur bien-être physique, spirituel et affectif. Selon les organisatrices, les femmes ont tendance à abdiquer toute responsabilité vis-à-vis de leur corps entre les mains des gynécologues, que nombre d'entre elles perçoivent comme paternalistes. Comme résultat de leur ignorance, d'une part les femmes développent des craintes inutiles et un sentiment de culpabilité à l'endroit des fonctions corporelles et, d'autre part, se mettent parfois dans une situation dangereuse en tentant de résoudre des problèmes qui devraient être référés à un médecin.

Le séminaire débuta le soir du mardi 8 octobre par une allocution de Phyllis Chesler, psychologue et auteur de "Woman and Madness" (La femme et la folie) paru aux édition Doubleday & Co., en 1972. Quatre thèmes majeurs furent à l'ordre du jour des 9 et 10 octobre: les problèmes médicaux courants, le féminisme et la médecine, le viol et le fait de vieillir pour la femme. Trois membres des deux "Self-Help Clinics" de Boston étaient au nombre des conférenciers: les "Self-Help Clinics" sont des organismes qui enseignent aux femmes à s'examiner elles-mmêes, en mettant l'accent sur la démystification de certains actes médicaux (i.e. on leur montre comment effectuer les frottis Pap et les tests d'urine pour la grossesse). Les étudiantes qui organisent ce séminaire espèrent qu'il sera le point de départ de cliniques semblables à Montréal.

(Communiqué)

VISITE DE LA DÉLÉGATION CHINOISE À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Un groupe de six neurophysiologistes de la République populaire de Chine ont été reçus à l'Université de Montréal le 17 octobre dernier pour un séjour d'une semaine. Les délégués ont été accueillis par le docteur Pierre Bois, doyen de la Faculté de médecine, le docteur Herbert Jasper, directeur du Centre de recherches en sciences neurologiques et M. Roger Gaudry, recteur de l'Université de Montréal qui a prononcé le discours de bienvenue. Pendant leur séjour, les délégués chinois ont participé à une série de séminaires organisés par le Centre de recherches en sciences neurologiques. Deux professeurs chinois en visite au Québec dans le cadre de l'échange Norman Bethune, s'était joints à la première délégation.

VISITE DE MÉDECINS CHINOIS À QUÉBEC

Du 24 au 27 octobre, une délégation médicale de la République populaire de Chine a visité Québec où elle était l'hôte de la Faculté de médecine de l'Université Laval. La délégation chinoise, formée de 13 médecins dont 3 femmes, était dirigée par H. Tao Min Wang, vice-président du Comité révolutionnaire de l'Hôpital populaire de Changhaï, un distingué neuro-chirurgien.

Jeudi soir, la délégation était reçue à son arrivée au Château Frontenac, par le docteur Yves Morin, vice-doyen à la recherche de la Faculté de médecine, qui fut membre de la première délégation médicale canadienne à visiter la Chine il y a deux ans. La délégation devait ensuite rencontrer le ministre des Affaires sociales, M. Claude Forget. Un groupe, particulièrement intéressé par les rapports qui existent entre la neurophysiologie et l'acupuncture a visité les jours suivants l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, l'Hôpital St-Michel Archange et les laboratoires de neurobiologie de l'Université Laval où ils étaient reçus par le docteur Louis Poirier, directeur du Département d'anatomie.

Un autre groupe de visiteurs s'est intéressé particulièrement à la transplantation rénale, une opération peu courante en Chine. Il a visité l'Hôtel-Dieu de Québec et assisté au Laboratoire de chirurgie expérimentale du Centre de biomédecine à une transplantation d'un rein de porc sur un chien.

La partie touristique de la visite comprenait deux attractions bien québécoises: la partie de hockey des Remparts et une excursion à Cap Tourmente où nos hôtes ont pu observer la migration des oies blanches.

La délégation chinoise poursuivait ensuite son voyage dans les principaux centres universitaires médicaux du Canada. La visite était sous les auspices du ministère de la Santé du Canada, de la Société médicale canadienne et du Conseil de recherches médicales du Canada, et se situait dans le cadre des échanges entre la Chine et le Canada.

En l'absence d'interprètes officiels, 5 étudiants de Laval, originaires de la République populaire de Chine, dont deux charmantes demoiselles, Mlles Chin-Seng Chia et Juei Song Tchang ont accepté d'accompagner le groupe. Les professeurs Wu Lou et Ku Keï Wang leur ont prêté main forte pour les traductions de caractère scientifique.

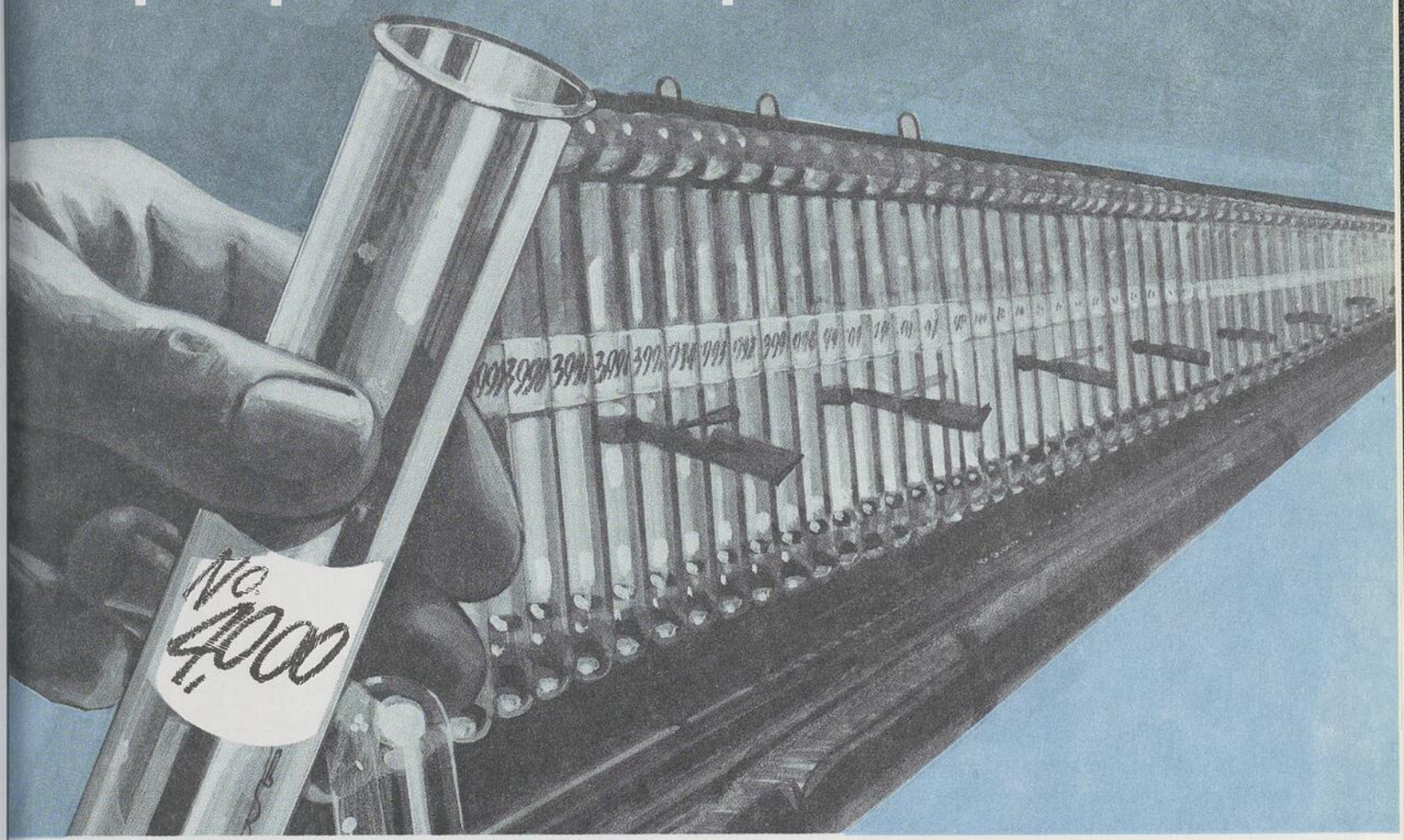
(Au fil des événements, 31 octo. 1974)

LA VISITE DES MÉDECINS CHINOIS À L'UNIVERSITÉ D'ALBERTA

Cinq médecins chinois, trois hommes et deux femmes, ont fait une visite de deux jours à la Faculté de Médecine de l'Université d'Alberta, sise à Edmonton.

Ils ont été accueillis par les docteurs Erwin Diener, John Dossetor, M.R. Higgins et W.H. LaKey.

Avant de découvrir un meilleur diurétique, nous avons fait l'essai de quelque 3999 composés



La découverte d'un diurétique plus efficace – LASIX® – est le fruit de la recherche expérimentale poursuivie chez Hoechst, recherche qui a nécessité l'examen de quelque 4000 composés. Le procédé en est un de mise au point de nouveaux médicaments, car ces produits ne sont jamais l'effet du hasard.

Rares sont les produits pharmaceutiques qui ne proviennent pas de maisons pharmaceutiques de renom. Ils représentent souvent de nombreuses années de travail acharné. Après de premiers essais sur des milliers de composés, la recherche se concentre sur une douzaine de substances diverses, assez prometteuses pour qu'on envisage d'en faire l'essai clinique. De tous ces travaux peut résulter un seul produit qui vaut la peine d'être raffiné, mis au point et lancé sur le marché.

Cette méthode de travail est cependant efficace . . . pour nous, pour ceux qui veillent sur la santé et pour les malades. La maison Hoechst, par exemple, a pu ainsi lancer depuis quelques années des produits pharmaceutiques dont on reconnaît l'efficacité: ORINASE®, REVERIN®, DIAβETA® et LASIX®, évidemment.

Il est certain que n'importe qui peut trouver des débouchés pour les produits pharmaceutiques. Cependant, la mise au point de tels produits et leur fabrication dans des conditions répondant constamment au contrôle de la qualité exigent beaucoup plus que l'art de vendre. Pour cela, il faut du temps, de la tenacité et de la compétence . . . en plus des milliers d'essais et des recherches qui se poursuivent avec persévérance, jusqu'à ce que le tout soit couronné par la découverte d'un seul produit dont le succès compense vraiment tout ce qu'il a coûté.

Croyez-vous que le fabricant de produits génériques se donne la peine de se livrer à ce travail préliminaire? Non, évidemment! Parce qu'il ne fabrique que des produits génériques, il se dispense de toute cette recherche et ne se préoccupe que d'imiter des produits de valeur mis au point par d'autres. Et là encore . . . il est fort problématique qu'il puisse les fabriquer avec le même degré d'excellence.

LA CONFIANCE QU'ON PEUT ACCORDER À UN MÉDICAMENT DÉPEND DE LA CONFIANCE QUE MÉRITE CELUI DE QUI ON LE TIENT

HOECHST

Hoechst Pharmaceuticals, Division de Hoechst du Canada Ltée, Montréal

® Reg. Hoechst TM 1117/7014 F

L'HISTOIRE DE LA PROFESSION MÉDICALE AU QUÉBEC: VII

L'ORIGINE DE L'AFFILIATION DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE CHIRURGIE DE MONTRÉAL AU VICTORIA COLLEGE DE COBOURG

Édouard DESJARDINS

La question des diplômes à décerner aux finissants fut épineuse; dès la fin de l'entente avec l'Université McGill, soit vers 1850 jusqu'à la signature de la convention avec l'Université Victoria de Cobourg, en 1866, les dirigeants de l'École étaient malheureux de ne pouvoir décerner à leurs élèves le parchemin qui leur eut permis d'exercer la médecine. Aussi firent-ils de nombreuses démarches auprès de Laval, de Toronto et d'Ottawa.

Le secrétaire de l'École le docteur Hector Peltier, fut, en novembre 1860, chargé par ses collègues d'écrire aux autorités de l'Université de Toronto pour leur demander quelles seraient les possibilités et les moyens à prendre pour obtenir une affiliation universitaire. Cette lettre n'obtint aucun réultat.

Mr Ignace Bourget, évêque de Montréal, suggéra de présenter une demande d'affiliation à l'Université Laval. Les docteurs Pierre Beaubien et Jean Gaspard Bibaud furent choisis comme délégués de l'École et exposèrent leur demande au recteur de l'université québécoise. Les procès-verbaux de la faculté disent que: «le recteur ne leur a pas donné grande espérance, mais il fut convenu, pour faire suite à la conversation, que M. Bibaud rédigerait par écrit la demande de l'École et que le Recteur promettait de la soumettre au Conseil Universitaire à son assemblée du 2 septembre suivant». Un mois plus tard, soit le 6 octobre, le docteur Bibaud apprit à ses collègues qu'il avait reçu, à son bureau, la visite du Recteur de Laval accompagné de M. l'abbé Méthot, qui lui avait apporté une réponse négative. Donc premier échec de la nouvelle tentative d'affiliation.

L'École adressa, en 1864, à l'assemblée des Evêques de la Province réunis à Saint-Hyacinthe, une requête dans laquelle l'École sollicitait l'appui de la Conférence épiscopale auprès de la direction de Laval pour obtenir l'affiliation désirée. Cette démarche ne fut pas un succès; elle amena le second échec. Deux fois convaincu de l'impossibilité d'obtenir la sanction universitaire auprès de Québec, le président de l'École, le docteur Eugène Hercule Trudel, écrivit aux autorités de l'Université d'Ottawa; le Provincial des Oblats écrivit au secrétaire de l'École, le 26 août 1866, lui demandant de préparer un mémoire où seraient contenues les demandes de reconnaissance universitaire. Le secrétaire Peltier, faisant rapport de cette nouvelle démarche, écrivit: «la réponse, couchée dans des termes fort polis, n'a pas semblé donner à l'École l'assurance d'un succès bien prochain» [1].

C'était la fin d'une nouvelle espérance qui, comme les précédentes, s'avéra inopérante. Lors de la même assemblée du Conseil, le docteur Peltier causa une surprise générale quand, après avoir lu la mauvaise nouvelle d'Ottawa, il mit ses collègues au courant d'une communication qu'il venait de recevoir de l'Université Victoria de Cobourg. La lettre en question priait les dirigeants de l'École d'envoyer deux délégués à la réunion sénatoriale qui devait avoir lieu à Toronto, le 7 septembre 1866, «en réponse à une certaine demande d'affiliation» [2]. Étonnement presque général; un ou deux professeurs tout au plus savaient qu'une démarche avait été faite à Victoria par un des élèves de l'École, Thomas Bulmer, 30 ans, anglophone et protestant de dénomination méthodiste.

Thomas Bulmer avait maintes fois entendu ses professeurs se plaindre de la situation anormale causée par le défaut d'affiliation à une université incorporée; certain qu'il y avait une solution accessible, il engagea personnellement des pourparlers avec l'institution de Cobourg, bien plus il se compromit au point de réclamer pour l'École de Médecine de Montréal son affiliation à l'université ontarienne.

L'École de Montréal accepta en août 1866 la perche qui lui fut tendue par l'École Victoria de Cobourg, en Ontario. Le secrétaire de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal, le docteur Hector Peltier, fut désigné pour écrire à Cobourg et discuter de la proposition imprévue de l'École Victoria.

1. Mignault, Louis-Daniel — Histoire de l'Ecole de Médecine et de Chirurgie de Montréal. Union Méd. Canada, 55: 602 (octobre) 1926.
2. Burwash, N. — Historical Sketch of Victoria University in Canada. An Encyclopaedia of the Country. The Linscott Pub., Toronto, IV: 202-210. 1898.

Hydergine®

favorise l'activité du cerveau vieillissant

De quelle façon?

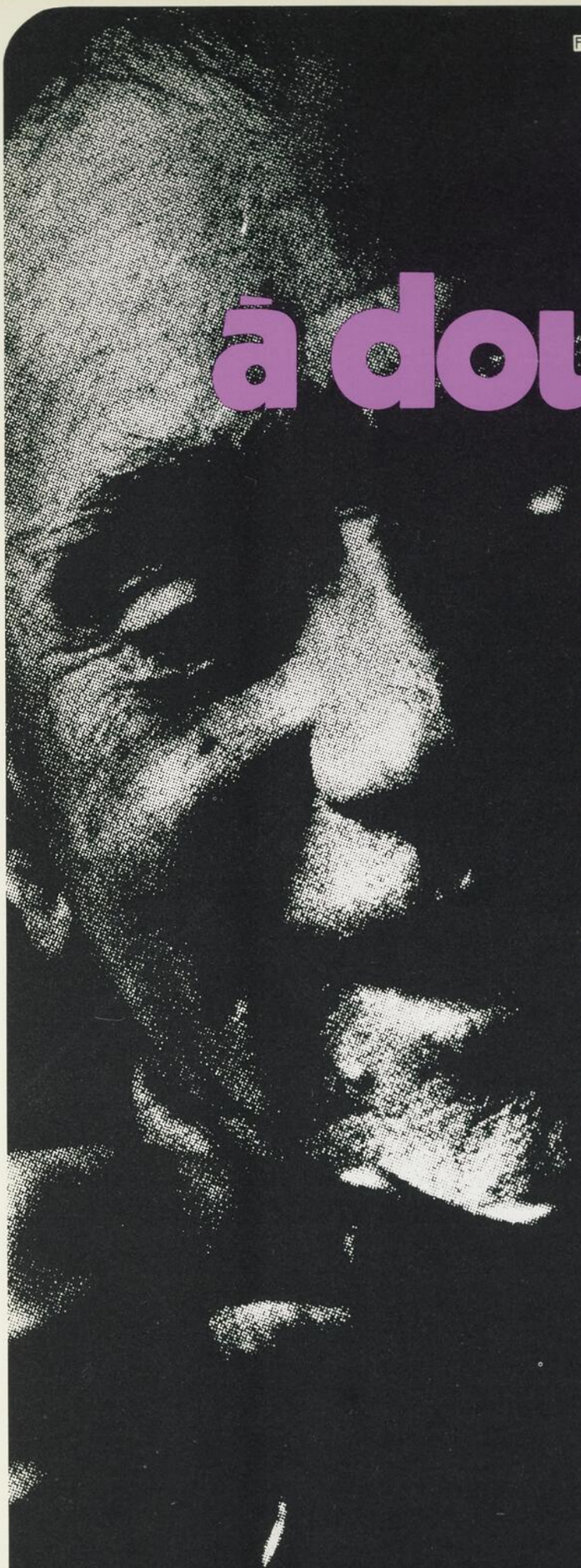
L'Hydergine améliore le métabolisme cellulaire cérébral[1]

en conséquence, elle

augmente l'utilisation de l'oxygène

qui entraîne

une augmentation du débit sanguin cérébral



Pr Hydergine®

Études à double insu[2,3,5,...]

Conclusions: l'Hydergine favorise le soulagement des

- troubles de la mémoire
- confusion
- désorientation

en conséquence, les malades présentent:

- une amélioration de l'humeur et de la vivacité mentale
- une meilleure activité physique et plus d'indépendance
- une meilleure orientation et moins de fatigabilité

D'autres symptômes gênants peuvent également disparaître:
étourdissements, céphalées, manque d'appétit, troubles du sommeil

POSOLOGIE

par jour pendant 4 semaines

par jour pendant 6 semaines

Ensuite, la posologie quotidienne doit être adaptée selon les besoins individuels de chaque malade.

Composition — Comprimés: Chaque comprimé dosé à 1 mg renferme, en proportions égales, de la dihydroergocornine, de la dihydroergocristine et de la dihydroergokryptine, sous forme de methanesulfonate. Ampoules: Chaque ampoule de 1 ml dosée à 0.3 mg d'Hydergine, renferme, en proportions égales, de la dihydroergocornine, de la dihydroergocristine et de la dihydroergokryptine, sous forme de methanesulfonate.

Effets secondaires — L'Hydergine est, en général, bien tolérée, même à doses élevées. Les effets secondaires sont rares et discrets. En dehors de congestion nasale, on peut observer des nausées, des lourdeurs d'estomac, de l'anorexie et des céphalées, spécialement chez les malades présentant une labilité végétative. Dans ce cas, il convient, soit de diminuer la posologie, soit d'administrer le médicament pendant ou après les repas.

Contre-indications — Bradycardie grave et hypotension grave.
Présentation — Flacons de 100 et de 500 comprimés; Boîtes de 6 et de 100 ampoules.

Renseignements complets, sur demande.

Références bibliographiques 1. Emmenegger, H. et Meier-Ruge, W., Pharmacology 1:65-78, 1968 2. Rao, D.B. et Norris, J.R., Johns Hopkins Med. J., 130:317-324, 1972 3. Ditch, M. et coll., J. Am. Geriatr. Soc., 19:208-217, 1971 4. Jennings, W.G., J. Am. Geriatr. Soc., 20:407-412, 1972 5. Gerin, J., Curr. Ther. Res., 11:539-546, 1969 6. Triboletti, F. et Ferri, H., Curr. Ther. Res., 11:609-620, 1969 7. Short, M.J. et Benway, M., Scientific Exhibit, American Psychiatric Association, Dallas, Texas, 1-5 mai, 1972 8. Bazo, A.J., J. Am. Geriatr. Soc., 21:63-71, 1973.

Hydergine

SANDOZ

Sandoz Pharmaceuticals, Division de Sandoz (Canada) Limitée, Dorval, Québec

«Le 7 septembre 1866, le docteur Nelles, président du Collège Victoria informa les membres de la direction qu'il avait reçu une demande de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal pour l'affiliation et qu'après consultation avec ses collègues, il avait cru bon de présenter cette requête et d'inviter l'École à déléguer certains de leurs professeurs pour assister à la réunion du sénat et présenter leur requête [3].

De retour le 10 septembre 1866, les deux délégués firent part à leurs collègues de l'École des propositions d'entente faites par le sénat universitaire de l'Université Victoria. La résolution officielle qui en faisait foi était divisée en sept clauses:

«Plusieurs questions ayant été posées par le co-délégué et les autres membres du Conseil concernant la charte et les privilèges de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal, il fut résolu:

Que cette université (Victoria) nomme et adopte la dite École de Médecine et de Chirurgie de Montréal à titre de department médical à la suite d'une entente dont les termes suivent:

1. - Que l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal soit reconnue comme la faculté de Médecine de l'Université Victoria à Montréal.

2. - Que les nominations des professeurs titulaires et agrégés soient faites par l'École elle-même, mais qu'elles soient approuvées par le Conseil de l'Université (Victoria) et que les professeurs deviennent membres du sénat de l'Université (Victoria).

3. - Que l'immatriculation et le curriculum scolaire soient approuvés par l'Université.

4. - Que les frais de diplôme soient payés à l'Université.

5. - Que toutes les dépenses encourues par le département de médecine soient honorés par l'École de Médecine.

6. - Que le Conseil universitaire (board) devra avoir le pouvoir de nommer des visiteurs et des inspecteurs qui auront pour fonction de visiter l'Ecole de temps à autre et d'assister à la tenue des examens, ceci en vue de prouver au Conseil universitaire que le département médical est dirigé avec efficacité et que toutes les dépenses encourues pour ces visites et inspections sont honorées par l'École de Médecine.

7. - Que les doctorats décernés aux finissants de l'École de Médecine de Montréal soient conférés lors de la séance habituelle de l'Université Victoria. (convocation) Il a été proposé par le docteur W.H. Brouse, appuyé par le Révérend S. Rose et résolu que le Révérend docteur Nelles et M. William Kerr, le procureur de l'Université (Victoria) préparent des règlements et complètent l'entente faite avec les délégués de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal et qu'ils soumettent des règlements au dit Conseil à sa prochaine réunion pour adoption et qu'ils confirment sous le sceau officiel de l'Université (Victoria)» [4].

À cette séance du 10 septembre 1866, les membres du Conseil de l'École acceptèrent à l'unanimité le projet d'affiliation.

Les procès-verbaux du Collège Victoria contiennent une note, datée du 28 septembre 1866, disant que le secrétaire avait donné lecture d'une lettre reçue du secrétaire de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal, le docteur Hector Peltier, et d'un document officiel confirmant l'adoption par les membres du Conseil de l'École des conditions proposées pour l'affiliation par l'Université Vicoria.

Le même jour, selon les archives du Collège Victoria, le Révérend John Borland, appuyé par le Révérend docteur Wood, a proposé la résolution suivante:

«1. - que le secrétaire du Conseil universitaire soit autorisé à proposer à l'Ecole une légère modification à son document afin de le rendre conforme au texte de la résolution originale.

2. - que, conjointement avec le Président du Conseil universitaire, il soit autorisé à signer l'entente avec l'École de Médecine et à apposer le sceau officiel de l'Université du Collège Victoria.

La séance du Conseil Universitaire de l'Université Victoria se termina par la nomination du docteur William H. Brouse comme délégué pour assister aux prochains examens de l'École de Médecine de Montréal. L'entente consacrait l'affiliation de l'École avec le Collège de Cobourg et confirmait la nomination de ses professeurs comme membres du Sénat Universitaire; l'École devait être considérée comme la Faculté de Médecine de l'Université Victoria.

La première distribution de diplômes eut lieu à la fin de l'année scolaire 1866-67; les finissants de l'École, dont Thomas Bulmer, se rendirent à Toronto où le Sénat Universitaire tenait ses séances; ils y reçurent le parchemin tant convoité. Deux professeurs de l'École de Médecine de Montréal, revêtus de la toge, assistaient à la réunion solennelle.

Le docteur Louis-Daniel Mignault est convaincu que la demande d'affiliation de l'École à l'Université vint d'un élève de l'École (Thomas Bulmer), qui avait maintes fois entendu ses professeurs se plaindre du manque de support universitaire. Sans en parler, il engagea des pourparlers avec l'Université Victoria de Cobourg et, sans mandat spécial, il joua d'audace en réclamant pour l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal une affiliation officielle. Thomas Bulmer aurait toutefois confié son projet au docteur Angus MacDonell de l'Hôtel-Dieu qui crut à une plaisanterie [5]. Thomas Bulmer soutint une thèse sur le choléra asiatique qui lui valut d'être l'un des premiers diplômés de la Faculté de Médecine de Victoria à Montréal.

3. A.R.H.S.J.
4. A.R.H.S.J.
5. Mignault, Louis-Daniel — Histoire de l'Ecole de Médecine et de Chirurgie de Montréal. Union Méd. Canada, 55: 602 (octobre) 1926.

Il s'installa à Londres et Mignault affirma qu'en 1889 il écrivit une lettre de protestation contre la fusion avec Laval, croyant qu'elle signifiait la disparition de l'École [6].

Louis-Daniel Mignault, qui a décrit les événements qui ont conduit à l'union entre l'École française et catholique de Montréal et l'Université anglaise protestante de Cobourg, ajouta les commentaires suivants:

> «La vérité m'oblige à ajouter que Mgr Bourget, en apprenant la nouvelle de l'affiliation, a déclaré n'être pas certain de pouvoir l'approuver; mais il a accepté, du moins pour le moment le fait accompli. D'abord, l'Université Victoria ou *the University of Victoria College,* son nom officiel, avait été fondée pour l'instruction de la jeunesse méthodiste. La Faculté des Arts se trouvait à Cobourg, avec une école de théologie pour les futurs pasteurs de la secte. La Faculté de Droit avait son siège à Toronto et la Faculté chez nous.
>
> D'après l'entente dont il a été question plus haut, l'Université avait le droit d'envoyer des visiteurs annuellement à l'École pour s'assurer si le curriculum médical était bien suivi et pour assister aux examens de fin d'année» [7].

La procédure de remise des diplômes fut simplifiée à partir de 1879; un ou deux délégués de l'École de Médecine venaient à Cobourg recevoir les diplômes à la place des finissants, leur évitant ainsi des frais de déplacement. Il arriva, certaines années, qu'un seul professeur de l'École put se rendre à la collation des grades universitaires tenue à Cobourg.

> Le siège social de l'Université était siué à Cobourg, petite ville sur les bords du lac Ontario. L'édifice universitaire, construit en 1832, se trouvait sur une colline au nord de la ville. L'extérieur était assez imposant, dans le style appelé «colonial», et sur la frise au-dessus de l'entrée principale se lisait l'inscription: "Upper Canada College» [8].

L'origine de l'Université Victoria date de 1829; elle était due à l'initiative de l'Église méthodiste canadienne qui voulait pourvoir à l'éducation supérieure de la jeunesse protestante; l'établissement prit, en 1830, le nom d'*Upper Canada Academy*. Il ouvrit ses portes aux étudiants en 1836; à la fin de la première académique, ceux-ci étaient au nombre de cent vingt. Guillaume IV lui octroya, la même année, une charte royale qui contenait tous les pouvoirs nécessaires à une institution d'éducation supérieure. Le parlement provincial du Haut-Canada confirma, le 27 août 1841, les droits d'*Upper Canada Academy* et lui accorda les privilèges universitaires, après avoir changé son nom en celui de *Victoria College* [9].

6. *Ibid.*
7. *Ibid.*
8. *Ibid.*
9. Burwash, N. — *loco citato.*

SUSPENSION
PVF *
(Suspension de *benzathine*-phénoxy-méthyl-pénicilline, norme de Frosst)

COMPRIMÉS
PVF * K
(Comprimés de phénoxy-méthyl-pénicilline *potassique*, U.S.P.)

INDICATIONS: Indiqué dans le traitement d'infections légères ou modérément graves provoquées par des micro-organismes sensibles à l'action de la pénicilline G y compris la pharyngite streptococcique, les staphylococcies sans bactériémie et les pneumococcies qui répondent habituellement à une thérapeutique par voie buccale. Egalement indiqué pour empêcher les récidives de fièvre rhumatismale ou de chorée, ou les deux; l'endocardite bactérienne chez les malades atteints de lésions cardiaques congénitales ou rhumatismales; avant de subir une intervention dentaire, une intervention chirurgicale mineure des voies respiratoires supérieures ou un examen instrumental; pour prévenir une bactériémie consécutive à une extraction dentaire.

CONTRE-INDICATIONS: La phénoxy-méthyl-pénicilline ne doit pas être utilisée chez les sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ou à la céphalosporine. Les préparations orales de pénicilline ne sont pas recommandées pour le traitement de la syphilis, de l'endocardite infectieuse subaiguë (endocardite lente), de la diphtérie, de la gangrène gazeuse et d'autres infections graves provoquées par des organismes pénicillino-sensibles.

MISES EN GARDE: On a rapporté des réactions d'hypersensibilité graves et parfois mortelles, plus probables chez ceux qui ont des antécédents d'hypersensibilité à de nombreux allergènes, chez des malades soumis à la pénicillinothérapie. Des sujets ayant déjà accusé des manifestations d'hypersensibilité à la pénicilline ont accusé des réactions graves à la céphalosporine. Bien que plus fréquent après un traitement par voie parentérale, le choc anaphylactique s'est produit après l'administration de pénicilline per os et doit être traité sur-le-champ en interrompant d'abord la médication puis en administrant de l'épinéphrine. Les antihistaminiques peuvent soulager les réactions allergiques plus légères.

PRÉCAUTIONS: On ne doit pas administrer ce médicament avant de s'assurer que le malade n'a jamais manifesté de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline: user de prudence chez les sujets qui présentent des antécédents graves d'allergie ou d'asthme ou les deux. Comme avec tous les antibiotiques, une pénicillinothérapie prolongée à fortes doses peut provoquer une prolifération d'organismes non sensibles y compris les fongi. Ne pas avoir recours à la voie buccale chez les malades atteints d'affections graves ou de nausées, de vomissements, de dilatation gastrique, de cardiospasmes ou d'hyperpéristaltisme. Dans les streptococcies, un traitement de 10 jours au moins est nécessaire pour réussir à éliminer l'organisme causal; autrement, des séquelles de l'infection peuvent se présenter. Il arrive que l'absorption de doses thérapeutiques de pénicilline par voie buccale ne se fasse pas chez certains malades.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Bien que l'on ait relevé beaucoup moins souvent des réactions allergiques après une pénicillinothérapie par voie buccale que par voie parentérale, il faut se rappeler que des manifestations d'hypersensibilité à tous les degrés, y compris des chocs anaphylactiques mortels, se sont présentées après l'administration orale de pénicilline. Les réactions les plus usuelles à la pénicilline sont les nausées, les vomissements, l'épigastralgie, la diarrhée et la glossophytie. On a aussi relevé les réactions d'hypersensibilité suivantes: éruptions cutanées (de la dermatite maculopapulaire à la dermatite exfoliative), urticaire, réactions ressemblant aux accidents sériques comprenant frissons, fièvre, œdème et enfin choc anaphylactique. Il peut arriver que la fièvre et l'éosinophilie soient les seules manifestations allergiques. L'anémie hémolytique, la leucopénie, la thrombocytopénie, la neuropathie et la néphropathie sont des réactions rares et font habituellement suite à l'administration de fortes doses de pénicilline par voie parentérale.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE: Il faut régler la posologie suivant les besoins de chaque malade et en fonction du degré de sensibilité du micro-organisme en cause, de la gravité de l'infection et enfin de la réaction du malade.
La posologie habituelle pour adultes et enfants de 12 ans et plus s'échelonne entre 250 000 et 500 000 U.I. trois à quatre fois par jour. Chez les enfants de moins de 12 ans la dose est fonction du poids. Pour les nourrissons et les jeunes enfants, la dose recommandée est de 25 000 à 90 000 U.I. (15 à 50 mg) par Kg en trois à six doses fractionnées.

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR DEMANDE

PRÉSENTATION:
N° 994— PVF * 500, Suspension. Une cuillerée à thé de 5 ml de suspension à saveur fruitée, de couleur orangée, renferme 500 000 U.I. (300 mg) de phénoxy-méthyl-pénicilline sous forme de sel benzathinique. Présenté en flacons de 100 ml et de 450 ml (16 onces).
N° 993— PVF * 250, Suspension. Une cuillerée à thé de 5 ml de suspension à saveur fruitée, de couleur jaune serin, renferme 250 000 U.I. (150 mg) de phénoxy-méthyl-pénicilline sous forme de sel benzathinique. Présenté en flacons de 100 ml et de 450 ml (16 onces).
N° 860— PVF * K 500, Comprimé. Le comprimé renferme 500 000 U.I. (300 mg) de phénoxy-méthyl-pénicilline sous forme de sel potassique. Il est blanc, rond et mesure 7/16" de diamètre. Uni d'un côté, il porte sur l'autre une rainure et l'inscription PVF/500. Présenté en flacons de 20 et de 500.

MEMBRE ACIM

Frosst
MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) QUÉBEC

(MC-301) *Marque déposée

Certains maux de gorge sérieux nécessitent

PVF*

Suspension de pénicilline V Frosst

(suspension de *benzathine*-phénoxy-méthyl-pénicilline, norme de Frosst)

*Marque déposée

De saveur agréable et faciles à prendre, les suspensions PVF* sont indiquées pour les amygdalites et pharyngites streptococciques.

- Les préparations buccales PVF* sont bien absorbées par l'organisme et permettent d'obtenir une pénicillinémie maximale dans un intervalle de 40 minutes.
- PVF* permet à votre malade de se sentir vite mieux et de reprendre rapidement le chemin du travail ou de l'école.
- PVF*, suspension stable à saveur de fruits, ne nécessite pas de réfrigération.
- PVF* est offert en 2 teneurs et en comprimés PVF* K (phénoxy-méthyl-pénicilline *potassique*) afin d'adapter plus facilement la posologie aux besoins du malade.

MEMBRE ACIM

Frosst 75e ANNIVERSAIRE

MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) QUÉBEC

PVF* • FACILE À RETENIR • FACILE À PRESCRIRE • FACILE À PRENDRE

En 1843, il y avait au Canada quatre universités canadiennes, dont Victoria. Une tentative d'union des trois universités ontariennes avorta en 1863; de même en fut-il du projet de transfert à Toronto du Collège Victoria qui préféra demeurer à Cobourg. Jusqu'en 1854, l'Université Victoria se limitait à la seule Faculté des Arts qui décernait le titre de bachelier aux élèves qui avaient suivi avec succès les quatre années de cours.

En 1892, le Collège Victoria perdit son autonomie en acceptant de faire partie intégrante de l'Université de Toronto.

* * *

La compréhension des événements serait difficile sans une explication du genre de liens qui unissaient l'École catholique et française de Montréal à l'École Victoria, université protestante et anglaise. Le lien qui les rattachait l'une à l'autre était très simple: il s'agissait d'une entente morale, confirmée par des textes signés de part et d'autre, qui portait uniquement sur l'approbation par l'Université Victoria des diplômes décernés par l'École.

Le sceau universitaire et le contrat confirmaient que l'Ecole était bien une faculté universitaire; ce qu'il fallait démontrer pour satisfaire aux exigences de la loi médicale du Québec.

Tout est clair à qui recherche la lumière. Il en est autrement de ceux qui ne voient que ténèbres et noirs complots, quand deux institutions de religion différente s'unissent pour le bien-être de chacune.

Dès 1867, on fit courir le bruit que la foi des étudiants de l'École était en danger. Et pourtant

> Monsieur S.S. Nelles, président de l'Université Victoria de Cobourg m'a dit il y a déjà plusieurs années et m'a souvent répété depuis, que l'Université Victoria n'exigeait de notre École qu'une chose: c'est qu'elle se conformât exactement aux exigences de la loi de notre province et qu'elle donnât l'enseignement médical avec le plus grand soin possible. Que tous nos rapports avec Victoria se réduiraient à recevoir d'elle les diplômes universitaires pour nos élèves qui les mériteraient d'après les examens subis devant les professeurs de l'École. Que pour ce qui regarde les pincipes religieux et la conduite morale de nos élèves, Victoria s'en rapporterait encore à nous et qu'elle n'avait rien à y voir. Que lorsqu'elle y trouverait son avantage, l'École pourrait toujours mettre fin à son affiliation [10].

Fallait-il cette déclaration solennelle datée du 4 août pour le croire? À cette affirmation du docteur d'Orsonnens vint se greffer celle du docteur Louis-Benjamin Durocher:

> À une assemblée du sénat de l'Université Victoria à Cobourg le 27 avril 1882, à laquelle j'assistais comme délégué de l'École pour la collation des diplômes à nos élèves, Monsieur S.S. Nelles, président de l'Université, après s'être informé de la position de l'École et avoir exprimé toutes ses sympathies pour elle, dit que l'Université Victoria continuerait à donner ses diplômes à nos élèves jusqu'à ce que notre École put s'affilier à une Université catholique, ce qu'il nous serait toujours libre de faire en aucun temps, mais qu'il espérait, le fait arrivant, que nos deux institutions n'oublieraient jamais les rapports mutuels d'estime et d'amitié qui avaient existé entre elles. Que dans l'avenir, comme dans le passé, pendant tout le cours de notre affiliation, l'Université n'interviendrait jamais dans l'économie religieuse de l'École qui resterait toujours parfaitement libre, sous ce rapport, de s'entendre avec les autorités religieuses catholiques, le seul fait résultant de l'affiliation, consistant uniquement dans la collation du diplôme à ceux de nos élèves qui auront suivi tous les cours et subi avec succès les examens exigés par la loi de la province; et cela, tant que notre enseignement scientifique mériterait l'approbation du Sénat comme le fait existe aujourd'hui.
>
> (signé) Louis-Benjamin Durocher [11]

Les témoignages dans le sens de la liberté entière abonde. Le président de l'Université Victoria écrivit de Cobourg au secrétaire de l'École

> ... L'affiliation comme vous le savez d'ailleurs, n'a pas été sollicitée par nous; et nous sommes satisfaits de la voir prendre fin, du moment que les intérêts de votre École le demandent réellement... La foi et la religion des Professeurs de votre École diffèrent de celle des autorités de cette université, mais il n'apparait pas que cette divergence d'opinions n'ait rien à faire avec les relations qui existent entre ces deux institutions. Notre Charte nous défend de gêner en aucune façon, dans les questions religieuses, les vues et les idées de nos candidats aux degrés. L'Université Victoria offre ses avantages et ses honneurs à tout le monde. Vos élèves ne sont pas instruits par nous, ne sont pas soumis à notre influence; nous ne les connaissons même pas, si ce n'est par les noms qui nous sont transmis pour les degrés, et ils ont été discrètement exemptés d'être présents personnellement à la convocation... Nous pouvons conférer, donner à de dignes jeunes gens ces témoignages académiques qui leur donnent une position, et les aident à réussir dans la profession, non seulement au Canada, mais encore aux États-Unis. Néanmoins, sachant que, malgré la pleine liberté que lui laisse et lui a toujours laissée de fait l'Université sous le rapport religieux et moral, on cherchait à tirer une arme de son affiliation pour la forcer à disparaître, ou du

10. Savaëte, Arthur — Vers l'abîme. Voix Canadiennes, III-IV. A. Savaëte, Paris, s.d.

11. Savaëte, Arthur — *loco citato.*

moins à conclure avec Laval les arrangements qui blessent gravement la justice, l'École voulut obtenir un écrit officiel et authentique lui garantissant comme un droit la même liberté, à l'avenir, soit de continuer à se conformer en tout aux règles de l'Église, tant que durera son affiliation, soit de rompre à son gré cette affiliation, dès qu'il lui sera possible de se rattacher à une université catholique [12].

Une autre lettre vint confirmer la largeur d'esprit qui commandait les relations entre Cobourg et Montréal.

Cobourg, Canada,
5 juillet, 1883.

Mon cher monsieur,

J'ai l'honneur d'accuser réception de votre lettre du 30 juin dernier et du document que vous y avez joint.

Permettez-moi de vous dire en réponse, que je me ferai un plaisir de faire connaître votre communication à notre Sénat à sa prochaine réunion; ce qui, cependant ne pourra se faire avant plusieurs mois, à moins qu'on ne convoque une assemblée spéciale. Mais nous préférerions ne pas tenir une telle assemblée, vu que les membres de notre Sénat sont très nombreux et dispersés à des grandes distances de Cobourg.

En attendant, je puis ajouter que notre conduite passée devrait entièrement suffire pour convaincre vos autorités ecclésiastiques que nous ne sommes nullement disposés à gêner en quoi que ce soit, les préférences religieuses des membres de votre École, que ces membres soient Professeurs, patrons ou élèves; de fait notre ancienne charte ne nous demande point d'exiger de nos élèves « aucune épreuve ou qualification religieuse ». Comme vous pouvez naturellement le penser, vous et ceux avec qui vous avez occasion de délibérer, il n'est pas du tout

12. *Ibid.*

reniflement...tic-tac...renifle
-tac...tic-tac...Otrivin...tic-t
...tic-tac...tac...tic-tac...t
renifle...tic-tac...re
tic-tac...tic-tac...tic
tac...tic-tac...tic-tac
ic-tac...tic-tac...tic-t

Pour un soulagement rapide de la congestion nasale

OTRIVIN® à action douce et prolongée
il agit des heures et des heures durant...
Une application apporte un soulagement symptomatique continu pouvant durer 12 heures.

Recommandez OTRIVIN...en gouttes ou en vaporisations nasales pour enfants et adultes.

Indications Congestion nasale accompagnant le rhume, la rhinite, la sinusite; également, dans les céphalées de tension, l'obstruction du canal auditif et l'otite moyenne séreuse lorsque ces états sont liés à la congestion nasale. Otrivin facilite les explorations rhinoscopiques et est utile comme médication pré- et post-opératoire. **Posologie** Peut s'employer deux ou trois fois par jour, ou plus souvent si nécessaire. Adultes et enfants de plus de 12 ans: une ou deux vaporisations à 0.1% ou deux ou trois gouttes à 0.1% dans chaque narine. Enfants de 6 à 12 ans: une ou deux vaporisations à 0.05% ou deux ou trois gouttes à 0.05% dans chaque narine. Enfants de moins de 6 ans: une vaporisation à 0.05% ou une goutte de 0.05% dans chaque narine. **Effets secondaires** On observe rarement de la congestion réactionnelle ou des picotements légers. On a signalé, dans certains cas, des céphalées, de la somnolence, des palpitations et du vertige. **Précautions à prendre** Chez le jeune enfant, le surdosage peut provoquer une sédation profonde. **Présentations** Toutes les formes pharmaceutiques d'Otrivin contiennent du chlorhydrate de xylométazoline. Solution nasale à 0.1%; flacons d'une once liq. avec compte-gouttes. Vaporisations nasales à 0.1%; nébuliseurs de 20 ml en plastique. Solution nasale pédiatrique à 0.05%; flacons d'une once liq. avec compte-gouttes. Vaporisations nasales pédiatriques à 0.05%; nébuliseurs de 20 ml en plastique.

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

DANS L'HYPERTENSION "... LE BUT PRINCIPAL DU TRAITEMENT EST D
PERMETTRE AU PATIENT DE MENER UNE VIE PLUS AGRÉABLE QU'AUPA
RAVANT. LE PATIENT AFFLIGÉ DE DIARRHÉE, D'IMPUISSANCE, DE FAT
GUE, TOUT EN AYANT UNE TENSION ARTÉRIELLE NORMALE, NE CONST
TUE PAS UNE VICTOIRE THÉRAPEUTIQUE." Cecil-Loeb Textbook of Medicin

NOUVEAU CATAPRES®

DIMINUE LA TENSION ARTÉRIELLE ET NON LA QUALITÉ DE LA VIE

EN VENTE DÈS MAINTENANT COMPRIMÉS À 0,2 mg

MODE D'ACTION UNIQUE:
Le **CATAPRES** baisse la tension artérielle en réduisant, sans toutefois les bloquer, les décharges sympathiques du centre vasomoteur dans le cerveau. Cela signifie que tous les réflexes régissant la tension artérielle sont maintenus.[2,3,4]

AVANTAGES POUR LE PATIENT:
En raison du mode d'action unique du **CATAPRES,** l'hypotension orthostatique ou post-exercice est quasi absente.[5,6,7,8,9,10]

Le risque d'autres effets secondaires imputables à un blocage sympathique, tels la diarrhée et l'impuissance, est également réduit de façon appréciable avec le **CATAPRES.**[6,8,10,11]

Dans le traitement de longue durée par le **CATAPRES,** la fonction ou l'irrigation sanguine des organes vitaux, à savoir les reins, le foie et le cerveau, ne sont pas altérées.[2,3,5,6,9,12]

L'administration prolongée du **CATAPRES** n'entraîne pas de perturbations biochimiques ou hématologiques.[5,6,11,12,13,14]

Le **CATAPRES** produit une baisse de la pression sanguine tant en décubitus qu'en position verticale, assurant ainsi une maîtrise efficace de l'hypertension 24 heures sur 24.[2,3,4,10,12,13]

"NOUS SOMMES CONVAINCUS DE L'INNOCUITÉ REMARQUABLE ET DE L'EFFICACITÉ PROLONGÉE DE LA CLONIDINE (CATAPRES)."[6]

B-18F-74

CATAPRES® chlorhydrate de clonidine

ANTIHYPERTENSEUR D'UNE CLASSE ENTIÈREMENT NOUVELLE, POSSÉDANT UN MODE D'ACTION UNIQUE

GUIDE THÉRAPEUTIQUE

CATAPRES® chlorhydrate de clonidine

Composition
Chlorhydrate de 2-(2,6-dichlorophénylamino)-2-imidazoline

Actions
Le Catapres s'est révélé efficace dans le traitement de tous les stades de l'hypertension.

Contre-indications
On ne connaît aucune contre-indication absolue au Catapres.

Mises en garde
Lors de cessation d'un traitement par le Catapres, pour quelque raison que ce soit, le sevrage doit se faire graduellement sur plusieurs jours. On rapporte de rares cas de crises hypertensives de rebond à la suite d'un arrêt brusque du traitement à fortes doses. La réinstauration de la thérapie à la posologie antérieure met fin à ces poussées hypertensives; cependant, si un effet plus rapide s'impose, des injections intra-veineuses lentes d'agents inhibiteurs, tels la phentolamine (5-10 mg à 5 minutes d'intervalle jusqu'à une posologie totale de 30 mg) auront une action antihypertensive efficace.

Précautions
Les patients présentant des antécédents de dépression doivent faire l'objet d'une surveillance constante, car on a rapporté quelques cas d'épisodes dépressifs survenus chez des sujets prédisposés, à la suite d'un traitement par le Catapres.

Bien que le retrait brusque du Catapres se traduit parfois par un surcroît de catécholamines en circulation libre, la prudence s'impose en pareil cas d'administration concomitante de médicaments affectant le métabolisme ou l'absorption tissulaire de ces amines (les inhibiteurs de la MAO et les antidépresseurs tricycliques respectivement).

Certes cas d'un syndrome du type Raynaud ont été signalés. Par conséquent, il s'agit d'être prudent chez les patients atteints de la maladie de Raynaud ou de thrombo-angéite oblitérante.

Comme c'est le cas de tous les médicaments principalement excrétés dans les urines, des doses plus faibles de Catapres se révèleront souvent efficaces chez les patients souffrant d'une certaine insuffisance rénale.

Observer les précautions habituelles durant le premier trimestre de la grossesse. Les expériences effectuées chez des animaux n'ont pas décelé d'effet nuisible sur le foetus.

Réactions secondaires
Les effets secondaires les plus courants sont une légère sédation et de la sécheresse buccale en début de traitement. Ces réactions sont rarement sérieuses, elles sont souvent en rapport étroit avec la dose administrée et tendront à disparaître avec les jours.

On a rapporté quelques cas de rétention liquidienne et de gain pondéral en début de traitement. Il s'agit d'une réaction habituellement légère et l'administration concomitante d'un diurétique aura raison de la rétention d'eau.

Parmi les réactions médicamenteuses rapportées comprennent: vertiges, céphalées, agitation nocturne, nausées, euphorie, constipation, impuissance (rarement), et agitation de sevrage. Une pâleur faciale a parfois été rapportée après administration de fortes doses.

Les études de la formule sanguine et des fonctions rénale et hépatique n'ont révélé aucune réaction d'intoxication. Le traitement à longue durée ne révèle aucune réaction adverse sur les taux d'azote uréique, et chez les patients déjà atteints de dysfonction rénale on n'a pas constaté de détérioration du débit sanguin rénal, malgré une chute de la tension artérielle.

Posologie
Dose d'attaque: 0.05-0.1 mg quatre fois par jour. La posologie peut être accrue à intervalles de 2 jours ou plus, jusqu'à obtention des chiffres tensionnels désirés. Administré seul, la posologie d'entretien du Catapres se situe habituellement entre 0.2 et 1.2 mg par jour. La dernière dose de la journée devrait être administrée au coucher afin de maîtriser la tension artérielle pendant le sommeil.

Catapres administré conjointement avec un diurétique
Le Catapres a été administré avec succès simultanément avec la chlorthalidone et les dérivés de la thiazide et de la furosémide. Des doses plus faibles de Catapres ou du diurétique suffisent habituellement pour maîtriser l'hypertension, lorsqu'un diurétique est associé au traitement par le Catapres ou vice versa. Dans ces conditions, une posologie journalière de 0.3-0.6 mg de Catapres en doses fractionnées contrôle efficacement *l'hypertension bénigne à modérée*.

L'hypertension grave cède à l'administration concomitante d'un diurétique et de Catapres à doses *plus fortes* (souvent de l'ordre de 1.2 mg et pouvant aller jusqu'à 5 mg par jour). Dans le cas d'administration de doses massives de Catapres, il importe d'accroître la posologie graduellement, sur une période de plusieurs mois.

Catapres administré conjointement avec d'autres agents antihypertenseurs
Le Catapres a été administré conjointement avec la méthyldopa, la guanéthidine, la béthanidine et l'hydralazine, conduisant à une baisse plus prononcée de la tension artérielle.

Présentation
Comprimé à 0,1 mg: Comprimé blanc, sécable, portant l'inscription C/D sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre.
Comprimé à 0,2 mg: Comprimé orange, sécable, portant l'inscription 02C/02C sur une face et la marque Boehringer Ingelheim sur l'autre.
Flacons de 50 et de 500.

Pour des renseignements plus détaillés, veuillez consulter la monographie Catapres ou votre visiteur médical Boehringer Ingelheim.

PLUS DE 500 ÉTUDES SUR LE CATAPRES ONT DÉJÀ ÉTÉ PUBLIÉES DE PAR LE MONDE

Bibliographie:

Cecil-Loeb Textbook of Medicine, Publié par P.B. Beeson and W. McDermott, W.B. Saunders Co., 13e édition, 1971, p. 1061.

Onesti, G. et coll., "Antihypertensive Effect of Clonidine", Supplément II à Circulation Research, Vol. XXVIII et XXIX, mai 1971, pp. 53-69.

Onesti, G. et coll., "Clonidine: A New Antihypertensive Agent", Am. J. Cardiology, 28:74-83, juillet 1971.

Muir, A.L. et coll., "Circulatory Effects at Rest and Exercise of Clonidine, an Imidazoline Derivative with Hypotensive Properties", The Lancet, le 26 juillet 1969, pp. 181-185.

Smet, G. et coll., "Clinical Observations on a New Antihypertensive Drug, 2-(2,6-dichlorphenylamine) - 2 - imidazoline hydrochloride", Am. Heart J., 77:473-478, avril 1969.

Hoobler, S.W. et Sagastume, E., "Clonidine Hydrochloride in the Treatment of Hypertension", Am. J. Cardiology, 28:67-73, juillet 1971.

Putzeys, M.R. et Hoobler, S.W., "Comparison of Clonidine and Methyldopa on Blood Pressure and Side Effects in Hypertensive Patients", Am. Heart J., 83:464-468, avril 1972.

Parsons, W.B. et Morledge, J.H., "Antihypertensive Effect of a New Imidazoline Compound (Clonidine) and Chlorthalidone, Individually and in Combination", Am. J. Cardiology, 26:258-261, sept. 1970.

Macdougall, A.I. et coll., "Treatment of Hypertension with Clonidine", Br. Medical J., 3:440-442, le 22 août 1970.

Raftos, J., "The Use of 'Catapres' in the Treatment of Severe Hypertension", Med. J. Australia, le 4 oct. 1969, pp. 684-687.

Mroczek, W.J., Leibel, B.A. et Finnerty, F.A., "Comparison of Clonidine and Methylodopa in Hypertensive Patients Receiving a Diuretic", Am. J. Cardiology, 29:712-717, mai 1972.

Khan, A. et coll., "Clonidine (Catapres): A New Antihypertensive Agent", Current Therapeutic Research, 12:10-18, janv. 1970.

Sung, P-K, et coll., "Effects of Clonidine and Chlorthalidone on Blood Pressure and Glucose Tolerance in Hypertensive Patients", Current Therapeutic Research, 13:280-285, mai 1971.

Mroczek, W.J., Davidov, M. et Finnerty, F.A., "Prolonged Treatment with Clonidine: Comparative Antihypertensive Effects Alone and with a Diuretic Agent", Am. J. Cardiology, 30:536-541, oct. 1972.

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd.
2121 Trans Canada Highway, Dorval, Québec H9P 1J3

B-18F-74 3R

probable que notre Sénat abandonne maintenant la ligne de conduite large et libérale, que nous avons adoptée spontanément alors qu'aucune question ou embarras n'avait encore surgi pour notre École sur le terrain religieux ou ecclésiastique. Et assurément votre École serait toujours libre de rompre son affiliation avec Victoria, dès qu'elle verrait une occasion de le faire, pour les considérations religieuses ou autres. Cette liberté d'une séparation amicale, jointe à une confiance mutuelle, semble être la base la plus sage et la plus durable de tout plan d'affiliation entre votre École et notre Université.

SS. Nelles, Président
A. Ths. E. d'Odet d'Orsonnens, M.D., D.L.L.D.,
Président de l'École de Médecine de Montréal [13].

On serait porté à croire qu'une seule déclaration aurait suffi pour emporter l'évidence; il n'en fut rien. Et la lutte se termina sur un non lieu, puisque la preuve ne put être faite que l'École était rebelle à l'Église.

(à suivre)

13. *Ibid.*

l'acné:

un problème personnel

Lotion contre l'acné Neo-Medrol

la solution professionnelle

Pour l'adolescent, l'acné est un problème très personnel. A l'âge où le désir d'être populaire et attrayante est primordial, les imperfections de la peau prennent souvent des proportions démesurées, ce qui peut causer des cicatrices aussi bien psychiques que physiques.

La Lotion contre l'acné Neo-Medrol est une solution professionnelle au problème. Ses quatre ingrédients actifs maîtrisent l'inflammation et assèchent la peau, favorisant ainsi la guérison. Elle s'étend facilement et n'a pas d'odeur médicamenteuse. L'excipient non graisseux permet à la lotion d'être invisible, une fois appliquée, ce qui la rend très acceptable pour les filles et les garçons. La Lotion contre l'acné Neo-Medrol est présentée en flacons compressibles de plastique, et le choix des formats permet un traitement économique.

Chaque ml renferme 2.5 mg (0.25%) d'acétate de méthylprednisolone, 2.5 mg (0.25%) de sulfate de néomycine (corr. à 1.75 mg de néomycine base), 50 mg (5.0%) de soufre (à l'état de soufre colloïdal) et 100 mg (10.0%) de complexe de chlorhydroxyde d'aluminium.

Mode d'emploi: Appliquer une couche mince sur les parties atteintes, une ou deux fois par jour. La plupart des malades trouvent suffisante une seule application quotidienne.

Présentation: Flacons compressibles de plastique de 30 et de 60 ml.

Avertissement: Ne pas employer en présence d'infections cutanées causées par des microorganismes, qui ne peuvent être traitées par une médication spécifique. Eviter tout contact avec les yeux. Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

Egalement présentée sans néomycine: Lotion contre l'acné Medrol en flacons compressibles de plastique de 30 et de 60 ml.

745 MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL CF 7468.1

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

Upjohn

liminaire

LES AVATARS D'UN ÉCHÉANCIER

La troisième année du deuxième centenaire de L'Union Médicale du Canada se termine par un bris involontaire de la politique de parution de ses numéros aux premiers jours de chaque mois.

La Librairie Beauchemin Limitée, fondée en 1842 et L'Union Médicale du Canada, née en 1872, viennent d'être victimes d'un arrêt de travail et cette paralysie qui a duré près de sept semaines a bouleversé le cycle habituel de notre journal.

Au nom de L'Union Médicale du Canada, je remercie nos lecteurs, nos auteurs, nos collaborateurs et nos annonceurs de leur compréhension patiente devant nos retards; je puis leur assurer que, s'ils veulent accueillir avec générosité et indulgence la présente livraison de décembre et lui pardonner certaines faiblesses techniques inhérentes aux œuvres conçues sous un climat de tension, ils auront le privilège de lire aujourd'hui des textes sur l'hépatologie qui sont à la fine pointe du progrès. Ils sont signés de noms prestigieux : Caroli de France, Sheila Sherlock de Grande-Bretagne, Leevy et Conn des États-Unis d'Amérique, de nos chercheurs et cliniciens de Québec, de Sherbrooke, de McGill et de l'Université de Montréal.

L'équipe d'André Viallet et les membres de son comité d'organisation du numéro ont droit à notre reconnaissance pour nous avoir généreusement ouvert la porte qui conduit à une meilleure connaissance des affections hépato-biliaires.

Édouard DESJARDINS

éditorial

L'EFFORT CONCERTÉ DE LA PROFESSION MÉDICALE EN HÉPATOLOGIE

On a constaté au cours de la dernière décennie un accroissement rapide à travers le monde de la morbidité et de la mortalité attribuables aux maladies du foie en dépit d'une augmentation considérable de nos connaissances sur le foie et ses lésions pathologiques. La normalisation récente par l'Association Internationale pour l'Étude du Foie, de la nomenclature, des critères de diagnostic ainsi que des méthodes de diagnostic a facilité les recherches sur l'augmentation de la fréquence des maladies du foie dans les divers secteurs géographiques du monde. Ces études indiquent que l'apparition des maladies hépatiques est reliée à des problèmes sociaux et elles mettent en lumière l'urgent besoin d'un effort concerté de la profession médicale, des experts de l'environnement, des sociologues et des économistes dans le but de diminuer la fréquence des lésions hépatiques au sein de la population en général. Il est tout aussi important que les médecins intéressés au domaine de l'hépatologie maîtrisent bien les nouvelles techniques requises pour l'établissement du diagnostic et simultanément, qu'ils fassent porter leur attention sur le contrôle des mécanismes responsables en travaillant en collaboration avec les épidémiologistes, les immunologistes, les toxicologistes et les virologistes. Il est à souhaiter que cet abord du problème permettra ultimement la reconnaissance précoce, le traitement et la guérison de la plupart des maladies hépatiques.

Carroll M. LEEVY,
Président de l'Association
Internationale pour l'Étude du foie

L'HÉPATOLOGIE DE DEMAIN

Un véritable bond en avant a été accompli juste après la seconde guerre mondiale dans le diagnostic des maladies hépatobiliaires. Pour ma part, je n'ai jamais dissocié les affections du foie de celles du système excréteur qui sont liées ensemble depuis l'embryologie. Mon principal effort a d'abord porté sur la vésicule, les voies biliaires intrahépatiques, l'hépatocholédoque et le sphincter

d'Oddi. J'ai cherché à compléter le merveilleux travail de Ivy en renonçant à l'animal endormi, mais en me référant à l'homme éveillé. J'ai bénéficié de l'ère, aujourd'hui à peu près terminée, de la chirurgie en deux temps et des très nombreux malades porteurs soit d'une sonde de Petzer dans la vésicule, soit d'un drain de Kehr parfaitement ajusté dans le cholédoque. J'ai fait construire un appareil de radiomanométrie biliaire et je me suis servi pour étudier le fonctionnement de l'Oddi du radiocinéma associé à l'inscription des pressions. J'ai étudié ainsi l'action pharmacologique de plus de vingt drogues, mais notre travail majeur de physiologie a été d'étudier l'apparition de la douleur biliaire, le stimulus adéquat et la distension plus ou moins brusque des structures canalaires; il est indispensable cependant que le patient ait spontanément souffert avant d'être laparotomisé; il n'y a pas moyen de mettre en douleur un appareil biliaire absolument sain. C'est en grande partie grâce à mes objurgations qu'on a renoncé à explorer les voies biliaires au cours des interventions par le palper et le cathétérisme « car ces investigations n'ont pas cessé d'être entachées d'erreurs », pour utiliser l'angiocholographie sous pression contrôlée. C'est le plus beau cadeau que j'ai fait aux chirurgiens à la condition qu'ils sachent s'en servir. Il a été possible, grâce à des milliers de documents, de préciser l'iconographie de la voie principale et de découvrir des affections jusque là inconnues, telles que la dilatation kystique des voies biliaires segmentaires, la papillomatose etc... Nous devons cependant reconnaître que tous les travaux consacrés à l'angiocholographie per-opératoire ou post-opératoire perdent leur primauté au profit du cathétérisme rétrograde de la papille sous le contrôle duodénoscopique. À la condition d'être pratiqué avec adresse et à l'adjonction d'antibiotiques, l'examen est indispensable au diagnostic différentiel de tous les ictères d'étiologie incertaine. Un jeune médecin habile résout mieux les problèmes de la cholestase que le plus savant des cliniciens biologistes.

Depuis 1940, nous n'avons pas cessé de montrer la valeur diagnostique de la laparoscopie au cours de la plupart des maladies du foie et l'endographie construite par Fourès nous a donné pendant dix ans le privilège de documents photographiques parfaits dispensant le plus souvent d'une laparotomie. Les anglo-saxons commencent seulement à rattraper un retard aussi inexplicable. La ponction-biopsie, d'ailleurs admise par tous, prend souvent toute sa valeur, si elle est focalisée grâce à l'endoscopie. Nous avons été les premiers, grâce à la collaboration de Renault et Jamet, à utiliser systématiquement la scintillographie au Rose Bengale marqué dans le diagnostic des maladies du foie. Cette méthode ne surclasse l'endoscopie que dans les abcès du foie, même quand leur diagnostic a échappé à la laparotomie exploratrice. Mais il faut ajouter que l'armement diagnostique s'est complété par l'échographie ultrasonique, l'artériographie et les trois ordres de veinographie. Ces techniques ne sont qu'un adjuvant au diagnostic clinique, mais, grâce à elles, on peut compter dans le domaine de la pathologie hépatobiliaire sur un diagnostic non opératoire exact dans la quasi totalité des cas.

À notre avis, d'autres devoirs deviennent très urgents pour les hépatologistes contemporains. Ils concernent avant tout le traitement encore très déficient des maladies du foie et des voies biliaires. Les progrès thérapeutiques n'ont pas suivi les progrès du diagnostic. Il doit s'agir d'abord de traitements prophylactiques; par exemple : nous avons la honte d'appartenir à un pays ravagé par l'alcoolisme. Si on arrachait les ceps de la vigne, on économiserait tous les milliards employés à traiter toutes les variétés d'hépatites alcooliques et toutes les complications qu'elles entraînent. La politique rend les médecins impuissants. Mais notre pays actuellement, peut-être le Canada aussi, souffrent de l'extension des hépatites ictérigènes, le plus souvent virales et des séquelles de toute nature que cette maladie

entraîne. Nous souhaitons une réussite prochaine de toutes les recherches de la virologie et d'une vaccination qui ait le même succès que celle de la poliomyélite. En effet, je dois dire qu'actuellement, à ma consultation, je vois plus de séquelles d'hépatite virale que de maladies œnoliques du foie. Quelle économie également pour notre pays, si cette maladie disparaissait; ce qui paraît non seulement souhaitable, mais probable.

Si les cirrhoses diminuaient de façon considérable, il est certain que le nombre de cancers primitifs du foie ne serait pas si fréquent. Dans notre service, nous allons bientôt atteindre le chiffre des malheureux Noirs Africains.

Comme j'ai dit que je ne séparais pas les maladies des voies biliaires des maladies du foie, il faut reconnaître la gloire des chercheurs de la « Mayo Clinic » qui ont découvert la dissolution des calculs biliaires. Même si les succès se limitent aux lithiases latentes dans un cholécyste fonctionnel, que de drames évités, que d'économies réalisées.

Les hépatologues scientifiques sont l'honneur de notre profession, mais il faut dire néanmoins que leurs découvertes expérimentales, faites grâce à des hécatombes de chiens et de rats, n'ont d'écho émouvant que si l'une d'entre elles au moins aboutit au diagnostic et au traitement d'une maladie humaine. De là est née la gloire d'un Blumberg, grâce à sa découverte de l'Antigène Australie.

Mais les travaux qu'on retient ne sont que la millième partie des publications mensuelles consacrées au foie biologique, au foie chimique et à la pathologie moléculaire. La totalisation de leurs titres constitue chaque mois un gros volume qui nous est envoyé si généreusement par Falk. Ne prenons pour terminer qu'un exemple parce qu'il est récent; il a trait à la 24ème séance de l'Association Américaine de l'étude des maladies du foie. Le programme comprenait l'étude renouvelée des substances hépatotrophiques qui sont amenées au foie par la voie portale. La preuve en est donnée par l'expérimentation qui consiste à greffer chez un chien ou un cochon un foie auxiliaire. Les deux sont alimentés par le sang portal, mais le courant de celui-ci est divisé; l'un des deux foies reçoit du sang veineux splanchnique provenant de la rate, de l'estomac et du pancréas, l'autre ne comporte que du sang provenant du mésentère; or le sang qui draîne la rate, l'estomac et le pancréas a la propriété d'augmenter la teneur en glycogène des hépatocytes qui sont morphologiquement hypertrophiés. Au contraire, le sang, qui provient du mésentère, a la particularité d'atrophier les hépatocytes et de diminuer leur surcharge en glycogène. Il paraît prouvé que les substances hépatotrophiques dont l'existence est ainsi démontrée s'apparentent à l'insuline et au glucagon. Il faut y ajouter d'après Krebs certains acides aminés. La teneur en substances hépatotrophiques peut être étudiée avec avantage sur des cultures d'hépatocytes. Cette action hormonale du sang portal explique sans doute que certaines glycogénoses sont améliorées par le « shunt » portocave; le même effet bénéfique se retrouverait au cours des hyperlipoprotidémies de type II.

Si nous avons choisi de résumer en quelques mots cette 24ème séance, c'est pour mettre à l'honneur la part qu'y prit Hans Popper. Autant l'analyse que j'ai essayée de transcrire peut être comprise de tous les médecins, autant les conclusions de Hans Popper sont d'une densité scientifique exceptionnelle accessible seulement aux meilleurs théoriciens de la biologie moléculaire. Ainsi donc cet ancien morphologiste, soi-disant à la retraite, est capable aujourd'hui de maîtriser les problèmes les plus ardus. Il a droit à notre respect et à notre admiration parce que, malgré ses soixante-dix ans bien sonnés, il symbolise l'hépatologie de demain.

Jacques CAROLI

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE LA CIRRHOSE: REVUE GÉNÉRALE

Sheila SHERLOCK, F.R.C.P., F.R.C.P.P. (Hon.), F.A.C.P. (Hon.), Londres

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Certains facteurs étiologiques de la cirrhose ont été clairement définis et leur contrôle est de première importance pour en établir le traitement [1]. Un diagnostic précis est essentiel et les expertises incluent habituellement une biopsie par aspiration du foie, si l'état du patient le permet.

Si l'alcoolisme peut être maîtrisé, l'amélioration clinique qui en résulte est remarquable, même lorsqu'on est en présence d'une insuffisance hépatique avancée. Le pronostic est nettement plus favorable que pour les cirrhoses cryptogéniques ou celles qui semblent être d'origine immunologique. La récupération rapide des alcooliques cirrhotiques est assez surprenante.

Si la maladie de Wilson peut être diagnostiquée, un traitement à la pénicillamine permet habituellement au patient de vivre normalement. En présence d'hémochromatose les phlébotomies sont alors d'une valeur certaine. Les patients ayant une maladie hépatique chronique ou active, qu'elle soit du type lupoïde ou associée à la présence de l'antigène de l'hépatite B bénéficient d'un traitement à la prednisolone [2,3]. Les décès survenant au cours des deux premières années sont de beaucoup diminués, mais l'évolution de la maladie n'empêche toutefois pas l'apparition de la cirrhose.

FACTEURS DÉCLENCHANTS DE L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Le patient cirrhotique est particulièrement vulnérable aux diverses causes pouvant diminuer le fonctionnement hépato-cellulaire. Une recherche minutieuse de chacune de ces causes doit donc être entreprise chez les patients atteints de cirrhose, chez qui une insuffisance hépatique apparaît. Le nodule cirrhotique dépend en grande partie de l'apport sanguin provenant de l'artère hépatique, de sorte que toute diminution du débit de l'artère hépatique provoque la nécrose du centre du nodule. Une hémorrhagie ou un choc opératoire sont donc très mal tolérés. Des hémorrhagies à répétition entraînent l'établissement d'un cercle vicieux. Chaque hémorrhagie est suivie d'une augmentation de l'insuffisance hépatique et la coagulation sanguine s'en trouve davantage réduite, d'où une tendance accrue à saigner de nouveau.

De nos jours, la cause la plus fréquente du coma en cours de cirrhose est probablement le débalancement électrolytique consécutif à un traitement diurétique trop vigoureux. Les autres facteurs déclenchants incluent les infections, les excès alcooliques et l'emploi non judicieux des tranquillisants et des sédatifs en général. Chez le patient atteint d'une encéphalopathie hépatique chronique, comme celle qui survient à la suite d'une anatomose porto-cave, un apport protéinique important, particulièrement s'il est associé à de la constipation, est un facteur important pouvant provoquer un état de stupeur et le coma.

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Les principes d'une diète bien équilibrée et de l'abstention de l'alcool doivent être expliqués. Une diète constituée de 1 gm/kg de poids de protéine est suffisante, à moins qu'il ne s'agisse d'un alcoolique sous-alimenté de toute évidence. L'addition de choline ou de méthionine ou de divers «toniques» pour le foie n'est pas nécessaire. L'abstention des graisses, des oeufs, du café ou du chocolat n'a aucune valeur démontrée.

INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

C'est un syndrome marqué par une insuffisance de toutes les fonctions de la cellule hépatique.

L'insuffisance de la synthèse des protéines hépatiques se manifeste particulièrement par une réduction des facteurs de coagulation, surtout les facteurs V, VII, IX et X de la prothrombine. Ces protéines ont une demi-vie particulièrement courte et leurs taux offrent un index sensible du fonctionnement hépatocellulaire.

L'insuffisance de la synthèse hépatique de l'albumine s'exprime par une baisse des taux sériques d'albumine, de l'oedème et, généralement, de l'atrophie musculaire. Les taux sériques d'albumine sont d'une importance critique dans la formation de l'ascite. Au stade avancé, une insuffisance rénale accompagne la rétention liquidienne et le débit sanguin au cortex rénal est diminué. L'hypotension est caractéristique. La résistance périphérique est abaissée, mais le débit cardiaque est augmenté.

L'encéphalopathie hépatique résulte de multiples facteurs. Une déficience des enzymes hépatiques du

cycle de Krebs entraîne une rétention de l'ammoniaque et des amines, et les taux sanguins d'urée s'abaissent. L'action des protéines et des bactéries dans le petit et le gros intestin et la circulation collatérale du système porte contribuent au syndrome. L'hypoglycémie est présente occasionnellement, mais elle est plus fréquente dans les cas d'insuffisance hépatocellulaire aiguë (hépatite virale suraiguë) que dans la cirrhose.

Sauf chez le nouveau-né, l'ictère comme tel n'est pas dommageable et ne requiert pas de traitement.

CONTRÔLE DE L'ASCITE (Tableau I)

TABLEAU I

TRAITEMENT GÉNÉRAL DE L'ASCITE

1. Alitement du malade, diète de 22 mEq de Na. Limiter les liquides à un litre. Vérifier les électrolytes sériques (et urinaires, si possible). Peser le patient quotidiennement. Mesurer le volume urinaire. Ajouter 100 mEq de KC1 par jour.

2. Après quatre jours, si la perte de poids est de moins de 1 Kg, administrer 100 mg de spironolactone ou 10 mg d'amiloride par jour. Diminuer le KC1 à 50 mEq par jour.

3. Après une autre journée, vérifier les électrolytes sériques. Ajouter 80 mg de furosémide par jour, au besoin.

4. Après quatre autres jours, vérifier les électrolytes sériques. Si la perte de poids est de moins de 2 Kg, ajuster l'amiloride à 10 mg deux fois par jour ou la spironolactone à 20 mg par jour.

5. Si nécessaire, augmenter la furosémide à 120 mg par jour. Devant un état pré-comateux, une hypokaliémie, une azotémie ou de l'alcalose, ou si la perte de poids est de plus de 0.5 Kg par jour, interrompre le traitement diurétique.

Le contrôle de l'ascite chez les patients cirrhotiques est plus difficile que dans les autres formes de rétention liquidienne, car le traitment diurétique est particulièrement susceptible d'être suivi d'un débalancement électrolytique, d'encéphalopathie et d'insuffisance rénale. Le patient est confiné au lit. La mesure quotidienne du poids et du débit urinaire donne une indication adéquate de l'effet du traitement.

TRAITEMENT MÉDICAL DE LA CIRRHOSE

La prise quotidienne de sodium doit être limitée à moins de 22 mEq (0.5 gm) par jour et même à moins de 10 mEq par jour. L'absorption de liquide est limitée à 1 litre par jour. La plupart des aliments contenant des protéines, tels que les viandes, les oeufs et les produits laitiers possèdent une forte teneur en sodium. Le pain et le beurre sans sel sont utilisés et la cuisson est faite sans addition de sel. Plusieurs aliments à faible teneur en sodium sont maintenant disponibles dont des soupes, du «ketchup» et des craquelins.

Les diurétiques ne devraient être administrés que si la perte de poids est de moins de 2 livres après quatre jours de diète hyposodée, avec restriction liquidienne. La dose et la fréquence d'administration doivent être calculées pour chaque patient. Les diurétiques peuvent être divisés en deux groupes (Tableau II). Le premier comprend les thiazides, la furosémide et l'acide éthacrynique. Ce sont de puissants natriurétiques et également de puissants kaliurétiques. Un supplément de chlorure de potassium est toujours nécessaire, lorsque ces diurétiques sont utilisés seuls. Le second groupe comprend la spironalactone, le triamtérène et l'amiloride. Ce sont de faibles natriurétiques, mais ils permettent de conserver le potassium. Quand ils sont associés aux diurétiques du premier groupe, le supplément de chlorure de potassium s'en trouve réduit et peut même ne plus être nécessaire. En général, il est à conseiller de commencer le traitement avec un de ces diurétiques et d'ajouter un diurétique du premier groupe au besoin. En utilisant ce régime thérapeutique, on peut anticiper d'obtenir une diurèse avec un contrôle éventuel de l'ascite chez plus de 90% des patients cirrhotiques. Les échecs se rencontrent habituellement chez ceux qui présentent une mauvaise fonction hépatocellulaire.

L'hypokaliémie est diminuée par l'emploi d'un diurétique permettant la conservation du potassium et par l'addition d'un supplément de chlorure de potassium. On traite l'hyponatrémie en arrêtant le traitement diurétique et en limitant la prise de liquide à 500 ml par jour. Le médecin peut être tenté d'administrer un supplément de sodium, mais, en fait, les réserves de sodium et d'eau de l'organisme sont augmentées et le fait d'ajouter du sodium ne contribuera qu'à causer un gain de poids et un oedème pulmonaire. L'azotémie est particulièrement importante, car, si elle progresse, elle peut entraîner un tableau d'insuffisance rénale chez le cirrhotique (le « syndrome hépato-rénal »).

ANASTOMOSE PORTO-CAVE

Une anastomose porto-cave latéro-latérale soulagera l'ascite. Cette opération décomprime à la fois les veines splanchniques, et le blocage veineux sus-hépatique. La mortalité attribuable à cette intervention, lorsqu'elle est effectuée dans les cas d'ascite, atteint 35% [5]. A la suite de l'opération, l'hypo-albuminémie persiste. Les complications neuro-psychiatriques sont extrêmement fréquentes chez ces patients. Cette opération devrait être réservée aux patients dont l'éloignement des centres médicaux rend impossible l'application d'une diète hyposodée et d'un traitement diurétique adéquat.

ULTRAFILTRATION ET RÉINFUSION D'ASCITE [6]

Par cette intervention, le liquide d'ascite est prélevé à taux constant, passé sur un filtre uniservice

pour en retirer le liquide et les cristalloïdes de poids moléculaire de moins de 50,000 et est ensuite réinjecté au patient par voie intraveineuse. Le concentré contient deux ou quatre fois plus de protéines que le liquide d'ascite. Environ 5 litres d'ascite peuvent ainsi être retirés en dix heures environ. Une pyrexie bénigne est le seul effet secondaire constant. Cette méthode n'est pas recommandable pour retirer les liquides à forte concentration protéinique, comme par exemple, ceux qui accompagnent une lésion maligne, car la membrane de filtration s'obstrue et le carcinome peut se disséminer. Cette technique peut être d'un intérêt particulier pour les patients cirrhotiques frappés d'insuffisance rénale.

INSUFFISANCE RÉNALE FONCTIONNELLE (SYNDROME HÉPATO-RÉNAL) [7, 8]

L'insuffisance rénale au cours d'une cirrhose peut être reliée à une maladie rénale primaire, mais le plus souvent, elle survient spontanément ou en réaction aux changements de volume sanguin ou aux transferts de liquide entre les divers compartiments de l'organisme [9]. Elle est aggravée par un traitement diurétique trop vigoureux, un paracentèse ou une diarrhée, mais elle peut apparaître sans la présence d'un facteur déclenchant. Les manifestations cliniques classiques de l'urémie sont habituellement absentes. L'insuffisance rénale semble être reliée à une diminution de la circulation rénale effective. La circulation sanguine du cortex rénal est éliminée et ce changement peut même être démontré chez les patients cirrhotiques bien stabilisés. Ceci peut expliquer la facilité avec laquelle ces patients sont frappés d'oligurie à la suite d'une hémorrhagie insuffisamment importante pour réduire la tension artérielle ou après des changements mineurs des volumes liquidiens dans les compartiments sanguins, tels qu'il en survient avec un traitement diurétique vigoureux ou à la suite d'une paracentèse abdominale.

L'étiologie en est inconnue. La présence dans la circulation de substances vaso-actives libérées ou non métabolisées par un foie malade pourrait en être responsable, mais aucune n'a pu être identifiée.

On prévient l'apparition de ce syndrome en évitant les débalancements électrolytiques, les hémorrhagies ou les infections chez les cirrhotiques. Le traitement conservateur est celui de l'insuffisance rénale et hépatique indépendamment de la cause. L'insuffisance hépatique constitue la clef du problème et doit être traitée. L'expansion de volume et les médicaments tels que l'octapressine, le métaraminol ou l'angiotensine ne procurent pas d'effet soutenu. La greffe hépatique a été employée avec une reprise tardive de la fonction rénale [10].

ENCÉPHALOPATHIE HÉPATIQUE

Le coma hépatique est dû à de multiples causes et les facteurs présents chez chaque patient doivent être identifiés et traités. Le plus important est la présence de substances azotées toxiques dans l'intestin, formées par l'action des bactéries sur les protéines.

Les protéines sont exclues de l'alimentation et un apport calorique suffisant est fourni sous forme de glucides alimentaires administrés par voie orale ou intraveineuse. Dans les cas aigus, une abstention de protéines de quelques jours est habituelle, mais une diminution de l'apport protéinique de longue durée est indiquée dans les cas d'encéphalopathie hépatique chronique. Pour d'autres patients atteints de maladies hépatiques, une alimentation à forte teneur en protéines peut être bénéfique, particulièrement si le malade est alcoolique ou s'il y a formation d'ascite.

La néomycine par voie orale est très efficace pour réduire la formation d'ammoniaque dans le système gastro-intestinal. Dans les cas aigus, une dose de 4 gm par jour est administré en prises divisées. Cet antibiotique ne doit pas cependant être utilisé en traitment prolongé, car il il peut causer une détérioration de l'ouïe.

Le lactulose [11] est un disaccharide qui ne survient pas naturellement. La muqueuse intestinale humaine ne produit pas de lactulase pour le scinder. Quand il est administré par la bouche, la plus grande partie atteint le coecum ou elle produit une baisse du pH fécal. La croissance des organismes fermentant le lactose se trouve favorisée et les organismes tels que les bactéroïdes qui sont producteurs d'ammoniaque sont supprimés. Le but du traitement est de produire des selles acides sans provoquer de diarrhée. La dose habituelle est de 10 à 30 ml trois fois par jour et elle est ajustée de façon à obtenir deux selles semi-solides par jour. Ce produit ne doit pas être administré en même temps que la néomycine. Dans un coma hépatique aigu, l'intoxication par les substances azotées est mieux maîtrisée par la néomycine. Sa plus grande utilité est dans le traitement de longue durée de l'encéphalopathie consécutive à une anastomose porto-cave.

Quelques-unes des caractéristiques cliniques de l'encéphalopathie hépatique ressemblent à celles de la maladie de Parkinson et aussi, une baisse de la dopamine cérébrale a été postulée comme mécanisme. La dopamine ne peut être administrée, car elle ne traverse pas la barrière hémo-méningée, mais son précurseur, la lévodopa est disponible. Elle peut causer un éveil temporaire dans l'encéphalopathie hépatique aiguë et elle est parfois d'une certaine valeur dans les cas chroniques [12]. Toutefois, ses effets secon-

daires, particulièrement les nausées et les troubles psychiatriques, en empêchent souvent l'emploi prolongé.

ICTÈRE

Les corticostéroïdes produisent habituellement une rémission chez les patients atteints d'ictère hépatocellulaire et ils se sont montrés bénéfiques dans l'hépatite chronique active avec ou sans l'antigène B de l'hépatite. En présence d'une cholestase partielle la cholestyramine ou le phénobarbital augmentent l'écoulement biliaire et peuvent réduire la bilirubine sérique et le niveau d'acides biliaires. Le phénobarbital agit aussi comme un puissant inducteur des enzymes microsomaux.

Résumé

La cirrhose hépatique est une maladie complexe dont l'étiologie est multiple. Une fois établie, l'architecture hépatique est détruite et la maladie est irréversible. Une attention aux facteurs étiologiques permet cependant d'obtenir une amélioration considérable. Ces facteurs incluent l'alcoolisme, l'hépatite chronique, l'hémochromatose et la maladie de Wilson.

On doit garder à l'esprit tous les facteurs déclenchants susceptibles de réduire la fonction hépatocellulaire. Ceux-ci comprennent le choc, l'infection, les médicaments, particulièrement les sédatifs et les diurétiques, la constipation et l'excès de protéines alimentaires chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique chronique.

L'influence de la fonction hépatocellulaire entraîne plusieurs effets. Des troubles de la coagulation en sont une manifestation précoce. L'insuffisance de la synthèse de l'albumine est une contribution majeure à la formation de l'ascite. L'importance d'une diète hyposodée et de l'emploi chronique des diurétiques, seuls ou en association, est soulignée. La technique d'ultrafiltration et réinfusion pour contrôler l'ascite peut être utile chez ceux qui ont un ascite massif. Un surdosage de diurétiques peut entraîner une insuffisance rénale, ce qui assombrit le pronostic. L'encéphalopathie hépatique est traitée par une diminution des protéines alimentaires, les antibiotiques à large spectre et le lactulose. L'ictère, s'il est d'origine hépatocellulaire, peut bénéficier d'un traitement aux corticostéroïdes; en présence d'une cholestase partielle, la cholestryramine et le phénobarbital peuvent avoir une certaine valeur.

Summary

Hepatic cirrhosis is a complex condition of multiple etiology. Once established, hepatic architecture is destroyed and the condition is irreversible. Attention to etiological factors, however, produces considerable improvement. Such factors include alcoholism, chronic liver disease, hemochromatosis and Wilson's disease.

Attention must be paid to any precipitating factor which would reduce hepatocellular function. These include shock, infection, drugs, particularly sedatives and diuretics, constipation and dietary protein indiscretion in those with chronic hepatic encephalopathy.

Failure of hepatocellular function has many effects. Blood clotting failure is an early feature.

Failure of albumin synthesis is a major contribution to ascites formation. The importance of a low sodium diet and chronic use of diuretics alone or in combination is emphasized. The ultrafiltration reinfusion technique for ascites control may be useful in those with massive ascites. Diuretic overdose may precipitate renal failure, this has an ominous outlook.

Hepatic encephalopathy is managed by dietary protein restriction, wide spectrum antibiotics and lactulose.

Jaundice, if hepatocellular, may merit corticosteroid therapy; in partial cholestasis, cholestyramine or phenobarbital may be of value.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sherlock, S.: Diseases of the Liver and Biliary System, 5e édition, 1975, Blackwells Scientific Publications and B. Lippincott (sous presse).
2. Cook, G.C., Mulligan, R. et Sherlock, S.: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Quart. J. Med.*, **40**: 159, 1971.
3. Soloway, R.D., Summerskill, W.H.J., Baggenstoss, A.H. et coll.: Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: A controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*, **63**: 820, 1972.
4. Sherlock, S.: Ascites formation in cirrhosis and its management. *Scand. J. Gastroent.*, **5** (suppl.), 1970.
5. Welch, H.F., Welch, C.S. et Carter, J.H.: Prognosis after surgical treatment of ascites: Results of side to side shunt in 40 patients. *Surgery*, **56**: 75, 1964.
6. Parbhoo, S.P., Ajdukiewicz, A. et Sherlock, S.: Treatment of ascites by continuous ultrafiltration and reinfusion of protein concentration. *Lancet*, **1**: 949, 1974.
7. Kew, M.C., Brunt, P.W., Varma, R.R. et coll.: Renal and intrarenal bloodflow in cirrhosis of the liver. *Lancet*, **2**: 504, 1971.
8. Kew, M.: Renal changes in cirrhosis. *Gut*, **13**: 748, 1972.
9. Shear, L., Ching, S. et Gabuzda, G.J.: Compartmentalization of ascites and edema in patients with hepatic cirrhosis. *New Eng. J. Med.*, **282**: 1391, 1970.
10. Iwatsuki, S., Popovtzer, M.M., Corman, J.L. et coll.: Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *New Eng. J. Med.*, **289**: 1155, 1973.
11. Fessel, J.M. et Conn, H.O.: Lactulose in the treatment of acute hepatic encephalopathy. *Amer. J. Med. Sci.*, **266**: 103, 1973.
12. Lunzer, M., James, I.M., Weinman, J. et Sherlock, S.: Treatment of chronic hepatic encephalopathy with levadopa. *Gut*, **15**: 555, 1974.

LES DILEMMES D'UNE EXPÉRIMENTATION CLINIQUE : L'EMPLOI DU LACTULOSE DANS L'ENCÉPHALOPATHIE PORTO-CAVE

Harold O. CONN

Le lactulose est de valeur au moins égale à la néomycine dans le traitement de l'encéphalopathie porto-cave (EPC) et, chez certains patients, il lui est supérieur. Bien que cet agent thérapeutique ait été disponible commercialement dans la majeure partie du monde, il était impossible de s'en procurer en Amérique du Nord. Alors que ce médicament vient de recevoir l'assentiment de l'équivalent canadien de la F.D.A., il est sans doute opportun de discuter les difficultés méthodologiques rencontrées durant l'expérimentation clinique qui a mené à l'autorisation de sa mise en marché. Le plus important de ces essais fut une comparaison clinique contrôlée du traitement conventionnel, i.e. la néomycine, avec le lactulose.

La question primordiale qui se posait, «Le lactulose est-il aussi efficace que la néomycine dans le traitement de l'EPC?» donna lieu à une série de sous-questions plus subtiles.

A. Quel est le meilleur dispositif expérimental: l'essai en parallèle ou à double insu.

Un dispositif parallèle est le type d'expérimentation le plus simple qui soit, alors qu'un groupe de patient est divisé au hasard en deux sous-groupes recevant l'un ou l'autre des deux traitements.

DISPOSITIF PARALLÈLE

	Groupe I	
Période témoin	Lactulose	Période témoin
	Groupe II	
Période témoin	Néomycine	Période témoin

Dans un *essai à double-insu,* chaque patient reçoit consécutivement les deux traitements, l'ordre étant choisi au hasard et, de la sorte, chaque patient devient son propre témoin.

DISPOSITIF A DOUBLE INSU

Période témoin	Lactulose	Période témoin	Néomycine	Période témoin

Nous avons choisi l'essai à double-insu, plus compliqué, où chaque patient devait recevoir des périodes de dix jours de traitement au lactulose et à la néomycine précédées et suivies par des périodes témoins de dix jours, parce que ce dispositif nous permettait de doubler effectivement le nombre relativement petit de patients capables de satisfaire nos critères d'inclusion rigoureux. En outre, nous avions l'impression que dans une étude à double-insu où chaque patient est son propre témoin, les sujets seraient mieux appariés que si nous choisissions les deux groupes au hasard. De plus, avec un dispositif à double-insu, la première partie de chaque étude pouvait s'analyser comme s'il s'agissait d'un essai en parallèle. De cette façon, il était possible de faire d'une pierre deux coups. En fait, il nous a fallu plus de quatre ans pour étudier 33 patients parmi lesquels 29 complétèrent l'étude à double-insu. Les données ont été analysées de deux façons, selon le dispositif en parallèle et celui à double-insu, avec des résultats identiques.

A première vue, la comparaison de deux médicaments semble facile: le lactulose vs la néomycine. En pratique cependant, d'autres questions se posèrent.

B. Comment comparer dans un essai à double-insu un sirop sucré et visqueux à une poudre blanche insoluble?

De prime abord, cette question ne semblait pas difficile à résoudre non plus. Elle pouvait facilement être solutionnée par l'emploi d'un dispositif à double médicament:

Sirop de lactulose et comprimés placebo	vs	Sirop placebo et comprimés de néomycine

C. Mais comment maintenir le double-insu quand un des deux médicaments présente un puissant effet secondaire qui permet de l'identifier?

Le lactulose qui n'est ni absorbé, ni métabolisé dans la partie supérieure de l'intestin, arrive inchangé dans la partie inférieure du tractus intestinal où il est transformé par les bactéries de l'intestin en un acide et un purgatif acide. Un sirop glucosé à 50% peut être coloré et aromatisé de façon à ressembler au sirop de lactulose, mais il est dépourvu d'activité laxative. Toute personne aux aguets serait capable, de ce fait, d'identifier l'association de produits, et de la sorte, se trouverait à briser le code de permutation au hasard.

Comme pour la question précédente, on pourrait employer un traitement à trois médicaments:

Service Médical, Veterans Administration Hospital, West Haven, Connecticut et Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Subventionné partiellement par le Stratfield Fund.

* J'en ignore le nom exact. (Note du traducteur: il s'agit de la Direction Générale pour la Protection de la Santé ou D.G.P.S.)

Sirop de lactulose comprimés placebo laxatif placebo	vs	Sirop placebo comprimés de néomycine laxatif

Un traitement à trois médicaments pose toutefois de sérieux problèmes. Idéalement, dans une étude à double-insu en chassé croisé, on veut administrer des doses à peu près égales des produits devant être comparés. Comme la dose de lactulose est déterminée par son effet laxatif — en principe, de façon à obtenir deux ou trois selles molles par jour — certaines difficultés pourraient apparaître au cours d'une étude à double-insu. Par exemple, chez un patient recevant le traitement à la néomycine, le médecin pourrait augmenter la dose du produit laxatif pour compenser le manque d'activité laxative du sirop glucosé. Par ailleurs, si le patient se trouvait traité au lactulose, le fait d'augmenter la dose du laxatif placebo n'aurait aucun effet. Il deviendrait vite apparent qu'avec une des associations de médicaments la diarrhée se traiterait en diminuant la dose de sirop et qu'avec l'autre il faudrait réduire la dose du laxatif. Même si ceci pouvait se faire en ajustant à la fois la dose du sirop et celle du laxatif, dans les faits ceci serait d'une telle complexité pour le médecin, l'infirmière et le patient qu'ils risqueraient tous d'en devenir muets et aveugles, ce qui n'est pas tout à fait la définition du double-insu.

Pour résoudre ce problème, nous avons tenté d'ajouter un laxatif soluble directement au sirop placebo. Il nous fut toutefois impossible d'obtenir un sirop «placebo» dont le goût aurait pu se rapprocher de celui du sirop de lactulose. De plus, nous avons été incapables de répondre aux multiples questions de la FDA quant à la sécurité d'un tel «nouveau» médicament.

Nous avons trouvé la solution en nous attachant au concept plutôt qu'à la sémantique. A la place d'un *placebo,* nous avons utilisé un sirop témoin, le sorbitol, qui possède lui-même un effet laxatif. En fait, le sorbitol est employé comme agent médicinal presque exclusivement pour son activité laxative. Nous avons calculé que 60% de sorbitol et 50% de lactulose ont un effet à peu près équivalent sur l'intestin.

Essentiellement nous avons trouvé la clé de l'énigme en nous posant la question: *Quand un placebo cesse-t-il d'être un placebo?* La réponse: quand il possède un effet secondaire semblable à celui qu'il a pour but de simuler. Un placebo est, par définition, inerte, mais le sorbitol, lui, est très actif. En fait, nous l'avons choisi pour cette activité spécifique.

Nous avons rencontré notre plus grand dilemme au moment d'analyser les données, lorsque nous avons eu à traiter le problème de ce que nous avons appelé l'interaction à double-insu, i.e. la persistance des effets obtenus dans une première période au cours de la période subséquente. Si, par exemple ,on considère comme index de réussite thérapeutique l'amélioration de l'état mental et la diminution de la concentration artérielle d'ammoniac, il faut comparer une période-témoin à une période de traitement. Au cours de l'évolution normale de l'EPC, on s'attend à ce que l'état mental se détériore progressivement et que la concentration d'ammoniac augmente graduellement. Quand un traitement efficace est administré, on doit s'attendre à ce que ces tendances se renversent (Tableau I). Les analyses statistiques conventionnelles s'appuient normalement sur une comparaison des moyennes des valeurs observées au cours d'une période-témoin à celle que l'on rencontre au cours d'une période de traitement, habituellement au moyen d'un test de «t» pour valeurs non pairées. Intuitivement, on réalise que les chiffres obtenus pour les deux périodes sont semblables et, conséquemment, les moyennes et toutes les mesures statistiques de variance sont à peu près les mêmes. Il est donc de la sorte impossible de démontrer des différences, même si le traitement est extrêmement efficace.

Le Tableau I nous donne un exemple des changements observés dans l'état mental et dans les taux artériels d'ammoniac durant douze jours consécutifs, six durant une période-témoin et six durant la période de traitement subséquente.

TABLEAU I

INTERACTION DU CHASSÉ-CROISÉ OU À DOUBLE INSU

	Période témoin		*Période de traitement*	
Jour	État mental 0 à 4+	Ammoniac artérielle ug/ml	État mental	Ammoniac artérielle ug/ml 0 à 4+

Quelques calculs statistiques s'appuyant sur ces données apparaissent au Tableau II. Si l'on utilise les six valeurs disponibles pour chaque période, les différences moyennes ne sont pas statistiquement significatives. Toutefois, si l'on élimine les premiers résultats de chaque période, les différences deviennent sensiblement plus grandes et, dans le cas des taux sanguins d'ammoniac, la probabilité statistique devient hautement significative. Dans le calcul statistique des données de nos études sur le lactulose, nous avons utilisé les deux dernières séries de valeurs mesurées pour chaque période de dix jours dans le but de mettre en évidence les différences maxima entre les différentes périodes. Lorsque les calculs ont été faits en employant *toutes* les données, les tendances ont été invariablement les mêmes que pour les dernières et avant-dernières observations, mais la probabilité statistique a été moins grande.

TABLEAU II

INTERACTION DU CHASSÉ-CROISÉ — OU DOUBLE-INSU

	Toutes les données		*Données des 5 derniers jours*	
	Contrôle	*Traitement*	*Contrôle*	*Traitement*
État mental: Moyenne	2.3+	1.7+	2.8+	1.2+
Test de "T"	0.71 (N.S.)		1.58 (N.S.)	
Taux artériels moyenne d'ammoniac:	430 ug%	267 ug%	480 ug%	220 ug%
Test de "t"	1.26 (N.S.		3.75 ($p<0.01$)	

L'importance de l'interaction à double-insu aurait pu être réduite au minimum en prolongeant les périodes d'observation, mais ceci fut jugé peu pratique du fait que l'étude nécessitait déjà 50 jours consécutifs d'observation qui s'avéraient aussi ardus pour le patient que pour les expérimentateurs.

Chaque essai clinique pose des problèmes de dispositif expérimental nouveaux et difficiles. Il serait facile de les ignorer, mais si l'on veut poursuivre des études prospectives qui seront à la fois objectives et valables, on se doit de résoudre ces dilemmes. Cette communication décrit quelques-uns des problèmes rencontrés au cours de l'expérimentation du lactulose dans le traitement de l'encéphalopathie porto-cave ainsi que les solutions envisagées.

LA LITHIASE BILIAIRE CHOLESTÉROLIQUE : PATHOGÉNIE ET TRAITEMENT MÉDICAL

Eldon A. SHAFFER, F.R.C.P.(C) [1]
et Marc BEAUDOIN, F.R.C.P.(C) [2]

Depuis l'Antiquité, les calculs vésiculaires affligent l'humanité. Les anciens Égyptiens avaient déjà noté la présence de ces calculs chez leurs morts [1]. Pour les Grecs, la bile constituait l'une des quatre humeurs de l'organisme et jouait un rôle prépondérant dans leur conception de la santé et de la maladie. De nos jours, la lithiase vésiculaire représente un problème de santé majeur touchant environ 16 millions d'individus en Amérique du Nord [2]. On estime à 800 000 le nombre de nouveaux cas apparaissant chaque année et, de ceux-ci, environ la moitié est soumise éventuellement à la chirurgie. Ceci entraîne des dépenses annuelles approchant le milliard de dollars et une mortalité globale d'environ 5 000 à 8 000 personnes.

Les acquisitions récentes dans le domaine de la physiologie biliaire et des propriétés physico-chimiques de la bile ont suscité un renouveau d'intérêt sur l'étiologie de la lithiase vésiculaire [3]. Dans cette revue, nous exposerons les données actuelles sur les mécanismes de formation des calculs et leur application à une éventuelle thérapie médicale.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE CALCULS VÉSICULAIRES

La classification la plus simple des calculs permet d'en distinguer, selon leur composition, deux types: les calculs pigmentaires et ceux de cholestérol. Les calculs pigmentaires contiennent principalement du bilirubinate de calcium et des traces de cholestérol. Ces calculs de bilirubinate de calcium sont très fréquents en Asie, mais représentent moins de 5% des calculs rencontrés dans l'hémisphère occidental. Ces calculs, qui sont noirs, se forment lorsqu'un excès de pigments biliaires non conjugués est présent dans la bile et y précipite après avoir formé des complexes insolubles avec le calcium [4]. Un tel excès de pigments biliaires non conjugués peut être le résultat d'une production accrue de bilirubine associée à certains états hémolytiques (maladie à cellules falciformes ou thalassémie). Il peut également être dû à une altération chimique de la bilirubine conjuguée dans les voies biliaires, (infections à Escherichia Coli produisant une bêta-glucuronidase qui déconjugue le diglucuronide de bilirubine). Les patients porteurs d'une cirrhose du foie présentent une incidence élevée de calculs pigmentaires [5], qui pourrait peut-être s'expliquer par une hémolyse ou une sécrétion de pigments biliaires anormaux.

Les calculs de cholestérol, qui constituent le sujet de cette revue, contiennent principalement du cholestérol libre et moins de 5% de pigments biliaires. Ces calculs d'un jaune brun sont formés par l'agglomération de millions de microcristaux de cholestérol. Une meilleure compréhension de la pathogénie de ces calculs de cholestérol a eu pour point de départ une série de travaux portant sur la solubilité du cholestérol dans la bile.

SOLUBILITÉ DU CHOLESTÉROL DANS LA BILE

Le constituant principal de la bile est l'eau. Les principaux solides, normalement dissous dans cette eau biliaire, sont représentés par les sels biliaires, les phospholipides (en majeure partie, la lécithine) et le cholestérol libre. Le cholestérol est un lipide non polaire qui est virtuellement insoluble dans l'eau, tout comme la lécithine. Par contre, les sels biliaires sont des molécules hydrosolubles et détergentes; dans l'eau, en deçà d'une certaine concentration critique, ils s'agglomèrent pour former des agrégats polymoléculaires appelés micelles [6]. La lécithine peut être incorporée dans ces agrégats de sels biliaires, formant ainsi des micelles mixtes. Le cholestérol est solubilisé à l'intérieur de ces micelles mixtes et transporté de cette façon dans la bile. Toutefois, la quantité de cholestérol qui peut être

[1] Professeur adjoint, département de Médecine, Université McGill. Membre, division de Gastroentérologie, Montreal General Hospital, Montréal.
[2] Professeur adjoint, département de Médecine, Université de Montréal. Membre, service de Gastroentérologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal.
Travail subventionné par le Conseil de Recherches Médicales du Canada et par le Conseil de la Recherche Médicale du Québec.
Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Marc Beaudoin, Laboratoire de physiologie digestive, Hôpital Notre-Dame, 1560 est, rue Sherbrooke, Montréal, Canada.

solubilisée à l'intérieur de ces complexes demeure limitée et dépend des concentrations relatives des sels biliaires, de lécithine et du cholestérol [7]. D.M. Small a étudié l'interaction des sels biliaires, de la lécithine et du cholestérol dans des systèmes aqueux et préconisé l'emploi de coordonnées triangulaires pour représenter graphiquement la concentration relative de chacun de ces trois lipides [7]. Un tel système de coordonnées triangulaires est représenté sur la Fig. 1. La concentration relative de chaque

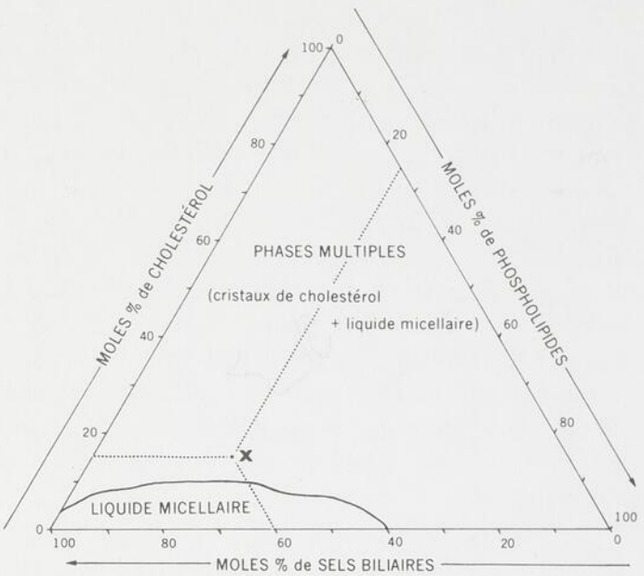


Fig. 1 — Diagramme de phase triangulaire représentant les concentrations molaires relatives des trois principaux solides de la bile (sels biliaires, lécithine et cholestérol). Une bile composée de 60% de sels biliaires, 25% de lécithine et 15% de cholestérol est représentée par le point X. La ligne courbe, à la partie inférieure gauche du triangle, correspond à la limite de solubilité du cholestérol telle que déterminée par divers mélanges de sels biliaires, lécithine et cholestérol. Toute bile dont la composition se situe sous cette ligne n'est pas saturée en cholestérol. Toute bile dont la composition se situe au-dessus de cette ligne contient un excès de cholestérol sous forme de microcristaux ou d'une solution sursaturée et instable.

lipide est exprimée sous forme de pourcentage par rapport à la somme des concentrations molaires des trois lipides. Les mélanges de ces trois lipides, se traduisant par une solution claire (solution micellaire renfermant une seule phase), étaient limités à une zone relativement petite à la partie inférieure gauche du triangle (zone micellaire). Les mélanges renfermant un excès soit de cholestérol soit de lécithine donnaient naissance à une deuxième phase, celle-ci cristalline [7]. Par exemple, une solution dont la composition est représentée par le point « X » (voir Fig. 1) contiendrait des cristaux de cholestérol ou encore formerait une solution sursaturée en cholestérol. Une telle solution sursaturée en cholestérol est instable et, avec le temps, le cholestérol y précipite, spécialement en présence d'un agent nucléant favorisant la formation de microcristaux. Un tel diagramme de phase permet donc de prédire la solubilité maximale du cholestérol dans tout mélange de sels biliaires, de lécithine et de cholestérol. Ce système a ensuite été appliqué à l'étude de la bile vésiculaire humaine [7]. On a pu ainsi démontrer que les sujets normaux présentaient une bile non saturée en cholestérol tandis que la bile des patients porteurs de calculs de cholestérol contenait un excès de cholestérol (voir Fig. 2). Quel était donc le site de forma-

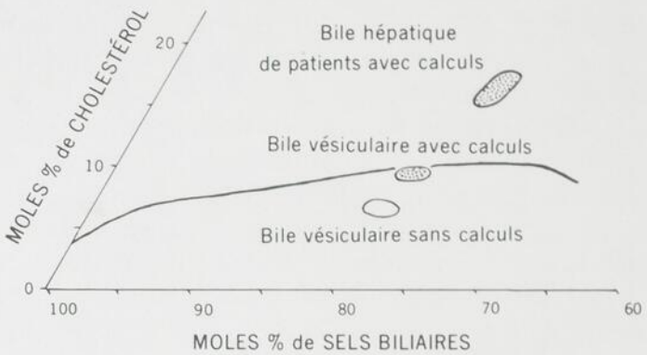


Fig. 2 — La composition de la bile chez des sujets porteurs de calculs de cholestérol ainsi que chez des normaux (Shaffer E.A.) est représentée de la même façon que sur la Fig. 1. Le graphique ne contient que la partie inférieure gauche du triangle. Chez les sujets porteurs de calculs de cholestérol, la bile hépatique est sursaturée en cholestérol, tandis que la bile vésiculaire est saturée, l'excès de cholestérol ayant précipité sous forme de microcristaux. Par contre, la bile vésiculaire des personnes sans calculs est non saturée en cholestérol et située à l'intérieur de la zone micellaire.

tion de cette bile anormale, dite lithogénique? La bile hépatique (i.e. la bile aspirée dans les canaux hépatiques, avant son entrée dans la vésicule biliaire), chez des malades présentant des calculs de cholestérol, avait une composition se situant en dehors de la zone micellaire et était donc anormale [8]. Par contre, les sujets sans calcul produisaient une bile hépatique qui n'était pas lithogénique [9]. La conclusion logique de ces travaux était qu'une anomalie métabolique au niveau du foie était responsable de la production de cette bile lithogénique [8].

L'étude de la composition relative de la bile a également permis d'expliquer les différences marquées dans l'incidence des calculs entre différentes espèces animales et divers groupes ethniques [3]. Des animaux tels que le chien et le bœuf produisent une bile avec une concentration relative en cholestérol très basse et ne forment jamais de calculs de cholestérol. Par contre les babouins produisent fréquemment une bile anormale et peuvent développer spontanément des calculs de cholestérol. Les populations humaines qui ont une incidence peu élevée de calculs, telles que la tribu des Masaï en Afrique

Orientale, sécrètent une bile normale, i.e. non saturée en cholestérol. À l'opposé, les Indiens d'Amérique du Nord, chez qui il existe une incidence très élevée de lithiase vésiculaire, produisent une bile très anormale [10].

LES DIFFÉRENTS STADES DANS LA FORMATION DES CALCULS

Dans un premier stade [11], les individus destinés à développer des calculs de cholestérol présenteraient, possiblement tôt dans leur vie, une anomalie génétique ou métabolique. Par la suite (stade chimique), ces sujets commencent à sécréter une bile contenant une quantité de cholestérol dépassant les limites de solubilité dans des conditions d'équilibre. Une telle bile sursaturée se rencontre en particulier chez les Indiennes d'Amérique du Nord [10] au cours de leur adolescence, plusieurs années avant l'apparition de calculs. Au cours du stade suivant (stade physique) survient la nucléation et la précipitation de microcristaux de cholestérol. Les facteurs déclenchant cette nucléation demeurent encore inconnus, mais des pigments biliaires anormaux, des acides biliaires précipités ou encore des bactéries seraient de potentiels agents. De plus, le degré de sursaturation peut être un facteur important car un échantillon de bile contenant un très grand excès de cholestérol tend à précipiter plus rapidement [12]. Une fois les microcristaux formés, le stade suivant implique la croissance de ces microcristaux de cholestérol en un calcul macroscopique. Lors du dernier stade, les calculs deviennent visibles radiologiquement et peuvent ou non s'accompagner de symptômes cliniques.

LES ANOMALIES MÉTABOLIQUES

L'évènement initial dans la formation des calculs de cholestérol est la sécrétion par le foie d'une bile contenant un excès relatif de cholestérol. Le ou les mécanismes menant à la formation d'une telle bile lithogénique ne sont pas encore entièrement connus.

Comme les sels biliaires et la lécithine s'associent pour solubiliser le cholestérol, une bile lithogénique pourrait résulter d'une réduction de la sécrétion des sels biliaires (ou de la lécithine) dans la bile et/ou d'une augmentation de la sécrétion du cholestérol. Étant donné que le flux de sels biliaires à travers le foie détermine le taux de sécrétion de la lécithine dans la bile [13], une anomalie du métabolisme des sels biliaires apparaît donc comme potentiellement importante dans la pathogénie des calculs de cholestérol. De fait, le taux de sécrétion des sels biliaires par le foie joue un rôle déterminant dans la composition de la bile des animaux [14, 15] et probablement de l'homme [3, 4, 13]; à des taux élevés de sécrétion des sels biliaires, la bile est non saturée en cholestérol, tandis qu'à des taux bas, elle contient un excès de cholestérol.

Les sels biliaires, qui sont confinés dans un circuit entéro-hépatique, sont sécrétés par le foie dans les voies biliaires pour être ensuite libérés dans l'intestin. De là, ils sont réabsorbés, retournés au foie par la veine porte et resécrétés dans la bile. Le taux de sécrétion quotidien des sels biliaires est déterminé par la masse totale de sels biliaires présente dans la circulation entéro-hépatique (« pool » des sels biliaires) et le nombre de circulations effectuées chaque jour par ce « pool ». Durant une journée, il existe des fluctuations dans le taux de sécrétion des sels biliaires qui sont probablement reliées au jeûne et à l'alimentation [9, 16]. Au cours du jeûne, une fraction importante des sels biliaires est emmagasinée dans la vésicule biliaire [17]: la circulation entéro-hépatique est alors partiellement interrompue. Le taux de sécrétion des sels biliaires diminue et la bile tend à présenter une composition anormale [9, 16]. Lors d'un repas, il se produit une contraction de la vésicule biliaire, une mobilisation du « pool » des sels biliaires, une augmentation du taux de sécrétion des sels biliaires et un accroissement de la solubilité du cholestérol. Ainsi, les sujets normaux (sans calcul), après un jeûne, peuvent sécréter une bile lithogénique pour un court laps de temps [9]. Par contre, les patients porteurs de calculs sécrètent une bile plus anormal durant de plus longues périodes de temps [16]. Chez ces sujets, il se produit donc, au cours de la nuit, une accumulation de bile lithogénique dans la vésicule biliaire.

Le taux de sécrétion des sels biliaires a récemment été mesuré chez l'homme à l'aide de perfusions intestinales [18]. Les Indiennes obèses [18] et les Blancs non obèses (Shaffer, E.A. et Small, D.M.: observation non publiée) porteurs de calculs, ont une sécrétion diminuée de sels biliaires. De plus, chez ces derniers, il existe également une réduction de la sécrétion de la lécithine qui est probablement secondaire à la sécrétion diminuée des sels biliaires (Shaffer, E.A.: observation non publiée). Cette diminution de la sécrétion des sels biliaires pourrait être due à une réduction du « pool » des sels biliaires ou encore à un « pool » qui circule plus lentement. Un ralentissement dans la circulation entéro-hépatique des sels biliaires pourrait jouer un rôle dans certaines conditions associées à un transit intestinal anormal, telles que le diabète ou après

vagotomie. Le facteur le plus important semble être toutefois une réduction du « pool » des sels biliaires.

Une réduction du « pool » des sels biliaires a été démontrée chez les Indiennes avant même qu'elles ne développent des calculs [20]. Un « pool » réduit, circulant à un rythme normal, doit nécessairement entraîner une diminution de la sécrétion des sels biliaires. Normalement, la quantité de sels biliaires dans ce « pool » est maintenue par un équilibre entre la synthèse hépatique et les pertes fécales de sels biliaires. Le taux de synthèse des sels biliaires est contrôlé par la quantité de sels biliaires retournés au foie (mécanisme de « feedback » négatif); plus le retour est élevé, plus la synthèse est basse. Les patients porteurs de calculs ont un taux de synthèse hépatique qui est, soit normal [20], soit diminué [19, 21] et donc inapproprié en présence d'un « pool » et d'une sécrétion diminuée [9]. Normalement, une diminution de la sécrétion des sels biliaires devrait entraîner une réduction dans la quantité de sels biliaires retournés au foie et ceci devrait stimuler la synthèse hépatique. Lorsque le retour des sels biliaires au foie est supprimé complètement, les patients porteurs de calculs sont capables d'augmenter leur synthèse normalement. Ceci démontre que le mécanisme de synthèse est intact et suggère que l'anomalie de base serait un contrôle défectueux de cette synthèse, tel un mécanisme de « feedback » hypersensible [9].

Une réduction du « pool » des sels biliaires peut également être due à une diminution de la réabsorption des sels biliaires au niveau de l'iléon terminal. Les patients présentant une pathologie ou une résection de l'iléon terminal ont des pertes chroniques en sels biliaires. Bien que ces pertes s'accompagnent d'une synthèse accrue, la compensation n'est jamais complète et il en résulte une sécrétion diminuée des sels biliaires. Ceci amène la formation d'une bile lithogénique [22] et une prédisposition à développer des calculs [23]. Exception faite de ces malades, il n'existe pas de malabsorption évidente des sels biliaires chez la plupart des sujets porteurs de calculs; on a toutefois rapporté chez ces personnes des pertes fécales « normales », ce qui parait plus élevé que prévu en présence d'une sécrétion diminuée des sels biliaires [18].

Une sécrétion excessive de cholestérol est un autre facteur pouvant causer la formation d'une bile lithogénique. Ceci a été retrouvé à la fois chez les Blanches [24] et les Indiennes obèses [18]. Ce fait explique pourquoi certains patients produisent une bile lithogénique en dépit d'une sécrétion normale de sels biliaires [18]. Les obèses ont une synthèse élevée de cholestérol [25] et cet excès pourrait être déversé dans la bile. Ceci peut également rendre compte de l'incidence élevée de calculs chez les obèses. De plus, l'association d'une sécrétion diminuée des sels biliaires et d'une sécrétion augmentée du cholestérol explique la prédisposition marquée des Indiens d'Amérique du Nord à développer des calculs. La sécrétion du cholestérol n'est pas augmentée cependant chez les Blancs non obèses (Shaffer, E.A. : observation non publiée). La diète a été, depuis longtemps, impliquée dans la formation des calculs; cependant le rôle joué par l'apport calorique [26], la teneur en cholestérol [27], en graisses non saturées [28] ou en résidus [29] de la diète, demeure encore incertain. Une réduction du poids corporel [30], de même que certains médicaments employés dans le traitement de l'hypercholestérolémie [31, 32], lesquels mobilisent le cholestérol dans la bile, prédisposent à la formation d'une bile lithogénique. De plus, l'on peut prévoir que les anastomoses jéjunoiléales pratiquées chez des sujets obèses, accentuent le risque de calculs par l'association des facteurs obésité, réduction de poids et malabsorption des sels biliaires.

AUTRES FACTEURS

Bien que la lithiase vésiculaire cholestérolique résulte probablement d'une anomalie hépatique, les hormones sexuelles féminines peuvent accentuer une prédisposition à la formation d'une bile lithogénique. La prédominance des calculs chez la femme est bien établie et semble reliée au nombre de grossesses. Des études rétrospectives ont démontré une incidence plus élevée de calculs chez les femmes recevant soit des contraceptifs oraux [33], soit une thérapie œstrogénique pour la ménopause [34]. Des résultats préliminaires chez trois patientes recevant des contraceptifs oraux suggèrent que la composition de la bile devient anormale [32]; le mécanisme en cause demeure cependant inconnu [35].

L'arbre biliaire et principalement la vésicule sont le site de formation des calculs. Si le foie était véritablement responsable de la formation de la bile lithogénique, celle-ci devrait demeurer anormale après exérèse chirurgicale de la vésicule. Une étude faite chez des patients porteurs de calculs, après cholécystectomie, a cependant démontré que la composition de la bile redevenait normale [9]. Ceci suggère que la vésicule biliaire semble influencer le foie à sécréter une bile lithogénique. La composition de la bile pourrait s'améliorer si la sécrétion des sels biliaires s'accroissait après une cholécystectomie (Shaffer, E.A. : observation non publiée) soit

parce que le « pool » des sels biliaires circule plus rapidement, soit parce qu'il augmente. Si le « pool » augmentait après cholécystectomie, ceci impliquerait que le fonctionnement de la vésicule doit, d'une quelconque façon, déclencher l'anomalie dans le mécanisme de contrôle de la synthèse des sels biliaires. Des études récentes sur les effets de la cholécystectomie ont mis en évidence des résultats contradictoires. Alors qu'un groupe [36] a confirmé l'effet bénéfique de la cholécystectomie, d'autres ont démontré que la bile demeurait saturée chez les Blancs [37] et chez les Indiennes [38]. Malheureusement, chez les Blancs [37], le prélèvement de la bile a été fait uniquement à l'état de jeûne (durant lequel la bile, même chez les sujets normaux, peut être lithogénique). D'autre part les Indiennes [38] présentent une double anomalie hépatique, comme nous l'avons mentionné précédemment, et ne peuvent être comparées aux Blancs. Une étude de la clinique Mayo [39] a montré que les Blancs avaient un « pool » de sels biliaires qui était normal après cholécystectomie, alors qu'un autre groupe [37] a rapporté que ce « pool » restait diminué. D'autres études sont présentement en cours pour élucider l'effet de la cholécystectomie sur la composition, la sécrétion et le « pool » des sels biliaires.

La vésicule et le reste de l'arbre biliaire pourraient également, par d'autres mécanismes, amorcer la formation de calculs. Une muqueuse vésiculaire inflammée pourrait absorber ou modifier les sels biliaires ainsi que les autres lipides de la bile [6]. Ceci pourrait être un facteur primaire, amenant la transformation d'une bile normale en une bile lithogénique. Secondairement, une inflammation de la vésicule causée par la présence de calculs pourrait accentuer la lithogénicité de la bile et accélérer la précipitation du cholestérol. Une anomalie dans la dynamique des voies biliaires doit également être considérée [9]. Si, par exemple, la contraction de la vésicule biliaire ne s'accompagnait pas d'une relaxation simultanée du sphincter d'Oddi, il pourrait en résulter une obstruction intermittente et une élévation de la pression intrabiliaire. Ceci entraîne une diminution de la synthèse et de la sécrétion des sels biliaires et la formation d'une bile anormale [3]. Une vésicule atone, telle que rencontrée au cours de la grossesse ou après vagotomie, pourrait également être incriminée dans la pathogénie d'une lithiase. Dans une telle vésicule, il n'y aurait pas mélange de la bile anormale sécrétée au cours du jeûne avec la bile normale déjà présente. Il en résulterait un compartimentage de la bile, favorisant ainsi la formation de microcristaux et la croissance des calculs.

L'ACIDE CHÉNODÉOXYCHOLIQUE DANS LE TRAITEMENT DES CALCULS DE CHOLESTÉROL

Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la lithiase vésiculaire ont permis l'avènement de nouvelles formes de traitement des calculs de cholestérol. Comme l'une des anomalies métaboliques associées à cette lithiase cholestérolique se caractérisait par un « pool » et une sécrétion diminués des sels biliaires, il apparaîssait donc logique de songer à corriger ces paramètres par l'administration de sels biliaires. Des études dans ce sens furent tout d'abord entreprises à la clinique Mayo. L'administration d'un acide biliaire primaire, l'acide chénodéoxycholique, chez des Blanches porteuses de calculs [40], ainsi que chez des Indiennes présentant une bile lithogénique [10], se traduisit dans les deux cas par une normalisation de la composition de la bile. Par contre chez les patientes ayant reçu un autre acide biliaire primaire, l'acide cholique, la bile demeura lithogénique. De plus, l'acide chénodéoxycholique chez un groupe initial de 7 malades [41], amena après 6 mois de traitement, une dissolution complète des calculs chez l'un d'entre eux, et une diminution de la taille des calculs chez 3 autres. Chez les 3 patients restants, aucun changement ne fut noté. Après deux ans de thérapie, trois malades ne présentaient plus de calculs, tandis que chez trois autres on continuait de noter une réduction progressive du volume des calculs [42]. La Fig. 3 montre l'effet de l'administration de l'acide chénodéoxycholique chez l'un de ces malades. Les résultats initiaux de la clinique Mayo avec cet acide biliaire furent par la suite confirmés par le groupe de Dowling en Angleterre [43].

Les effets très différents des acides chénodéoxycholique et cholique sur la composition de la bile

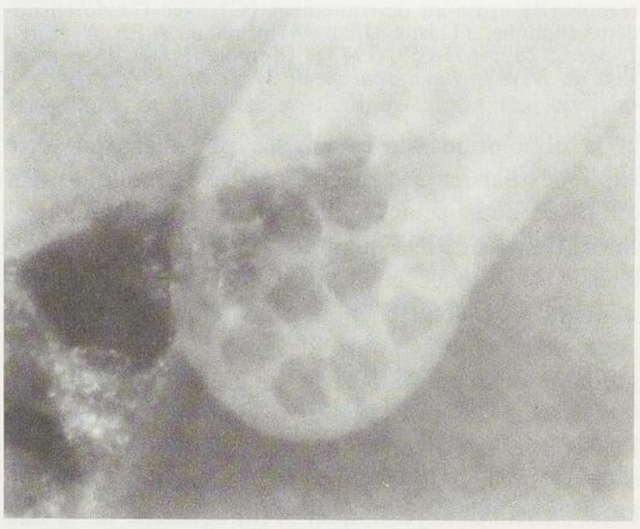


Fig. 3 A

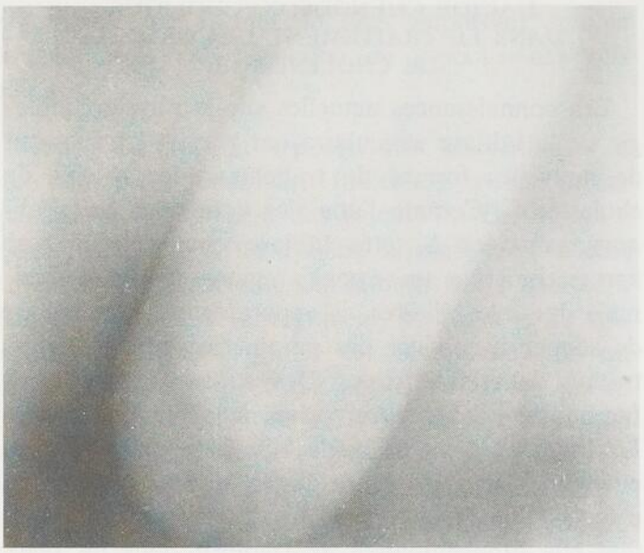


Fig. 3 B

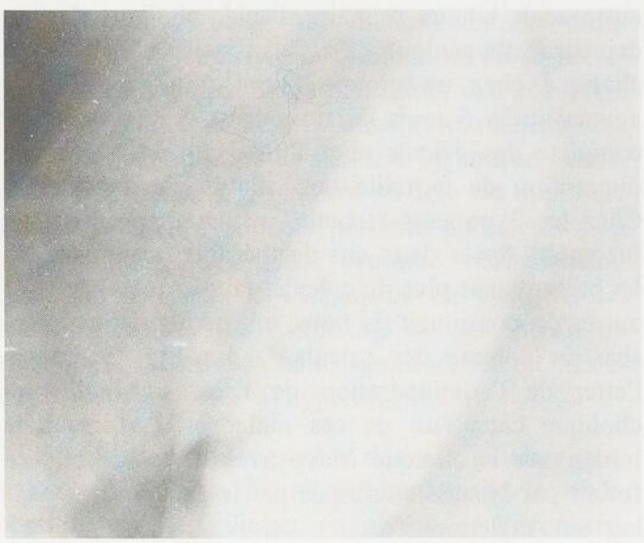


Fig. 3 C

Fig. 3 — Cholécystographies avant traitement (A), après 6 mois (B) et un an de traitement (C) avec l'acide chénodéoxycholique. (Thistle, J.L. et Hofmann, A.F.: *N. Engl. J. Med.*, 289: 655-659, 1973). (Reproduit avec la permission du *New England Journal of Medecine).*

et la dissolution des calculs ne pouvaient par être expliqués par leurs propriétés physico-chimiques. En effet, ces deux acides biliaires, en présence de lécithine, dissolvent des quantités semblables de cholestérol. Des études cinétiques ont montré que l'administration d'acide chénodéoxycholique amenait une augmentation du « pool » des sels biliaires [44]. Malgré cette augmentation du « pool » des sels biliaires, la sécrétion des sels biliaires demeurait inchangée [45]. Par contre la sécrétion du cholestérol diminuait et c'est ce qui explique pourquoi, avec l'utilisation de l'acide chénodéoxycholique, la lithogénicité de la bile décroit [45]. De plus il a été démontré que l'administration d'acide chénodéoxycholique diminue l'activité de la 3-hydroxy-3 méthyl-glutaryl CoA réductase, l'enzyme contrôlant la synthèse du cholestérol au niveau du foie [46]. Bien que l'on ait pas prouvé qu'il y a nécessairement corrélation entre la synthèse hépatique et la sécrétion biliaire du cholestérol, ces résultats suggèrent que l'effet bénéfique de l'acide chénodéoxycholique est possiblement attribuable à une inhibition de la synthèse du cholestérol au niveau du foie.

EFFETS SECONDAIRES ET TOXICITÉ DE L'ACIDE CHÉNODÉOXYCHOLIQUE

L'acide chénodéoxycholique est transformé au niveau de l'intestin en acide lithocholique. Or l'on sait que cet acide biliaire secondaire est hépatotoxique chez de nombreuses espèces animales. On pouvait donc craindre une atteinte hépatique chez les malades recevant de l'acide chénodéoxycholique. Bien que la concentration de l'acide lithocholique dans la bile (principalement sous forme d'un dérivé sulfaté) augmentait durant l'administration d'acide chénodéoxycholique [44], les seules anomalies rapportées furent une élévation légère et transitoire des enzymes hépatiques [41, 42, 43], chez quelques malades. Histologiquement [42, 47], il existait, chez une minorité de patients, des lésions hépatiques, quoique mineures (fibrose périportale, prolifération ductulaire, stéatose). Une autre crainte suscitée par l'administration d'acide chénodéoxycholique concernait le métabolisme des lipides de l'organisme et en particulier celui du cholestérol. Comme les sels biliaires sont synthétisés à partir du cholestérol et que cette synthèse est inhibée chez les patients traités avec l'acide chénodéoxycholique [11], une accumulation du cholestérol était à redouter. Heureusement, aucune élévation du cholestérol sérique n'a été notée jusqu'à présent chez les malades recevant ce sel biliaire [42, 48]. Par ailleurs, quatre des quinze malades de Dowling ont présenté en cours de traitement des épisodes de colique biliaire [43]. Ces épisodes sont possiblement attribuables à une réduction de volume des calculs et à leur passage dans les canaux biliaires. Finalement il faut mentionner que l'administration de l'acide chénodéoxycholique, en cours de grossesse, à des singes rhésus occasionne chez le fœtus des lésions hémorragiques au niveau des surrénales et des reins, ainsi qu'une nécrose hépatocellulaire [49]. Ces lésions représentent peut-être une sensibilité particulière de cette espèce à ce sel biliaire. Cette observation doit cependant être retenue étant donné que, parmi les candidats à un traitement médical de la lithiase, une importante proportion sera représentée par des femmes en période reproductive.

L'AVENIR DE L'ACIDE CHÉNODÉOXYCHOLIQUE

Il faut tout d'abord se demander à quel groupe de patients cette forme de traitement pourrait s'adresser. Tous s'accordent à peu près pour dire que les malades symptomatiques de leur lithiase vésiculaire doivent actuellement être traités chirurgicalement [11]. D'autre part il y a le groupe de patients porteurs de calculs dits silencieux. Parmi ceux-ci, les malades présentant des calculs radio-opaques (et contenant présumément du bilirubinate de calcium) répondent peu ou pas à l'administration d'acide chénodéoxycholique [42, 43]. Par ailleurs, les sujets porteurs de calculs translucides et silencieux (calculs de cholestérol) constituent le groupe chez qui un tel traitement pourrait être considéré. À ce groupe, l'on pourrait ajouter les individus avec un risque élevé de calculs, tel les Indiens d'Amérique du Nord, chez qui un traitement prophylactique serait indiqué. Quelle est donc l'attitude que l'on doit adopter actuellement chez ces sujets qui présentent une éventuelle indication pour un traitement médical?

Il faut se rappeler que la dissolution des calculs de cholestérol par l'acide chénodéoxycholique est encore à un stade expérimental. Une étude contrôlée, impliquant plusieurs centres et portant sur un grand nombre de malades, est actuellement en cours aux États-Unis en vue de déterminer l'efficacité de cette forme de traitement. Cette étude permettra non seulement de déterminer la dose minimale nécessaire pour induire une dissolution, mais aussi d'établir la dose d'entretien une fois cette dissolution accomplie, ainsi que la toxicité chez un groupe de patients plus important. Cependant, même en l'absence des résultats de cette étude, certains commentaires peuvent déjà être faits.

Mentionnons en premier lieu que le temps requis pour induire une dissolution des calculs est assez long. Il peut varier de 6 à 36 mois [41, 42, 43]. D'autre part une réponse à ce traitement n'est pas obtenue invariablement chez tous les malades; un peu plus de la moitié seulement présentent une diminution ou une dissolution de leurs calculs. Une étude récente a également montré que, sur un groupe de neuf malades chez qui l'administration d'acide chénodéoxycholique avait amené une disparition des calculs, la composition de la bile redevenait anormale chez huit d'entre eux après arrêt du traitement [50]. De plus, une réapparition des calculs était notée chez deux de ces patients. Ceci implique donc qu'une thérapie à très long terme doit être envisagée si l'on veut éviter une récidive des calculs.

Il est probablement trop tôt pour porter un jugement définitif sur la valeur et l'avenir d'un tel traitement. L'enthousiasme provoqué par les premières publications sur ce sujet doit être tempéré par les inconvénients et les limitations d'une telle thérapie.

AUTRES FORMES DE TRAITEMENT MÉDICAL

La recherche pour de nouveaux agents thérapeutiques se poursuit actuellement dans de nombreux centres. Le phénobarbital en serait possiblement un. Ce barbiturique, qui est un inducteur enzymatique, augmente la synthèse, le « pool » et la sécrétion des sels biliaires chez le singe [51]. Le phénobarbital chez des sujets porteurs de calculs diminue la lithogénicité de la bile [52]. De plus, on a rapporté récemment que l'administration combinée d'acide chénodéoxycholique et de phénobarbital accélérait la dissolution des calculs [53]. Par contre l'administration de lécithine s'est jusqu'à présent révélée inefficace. L'emploi d'agents qui pourraient augmenter la solubilité du cholestérol dans la bile est également à l'essai. L'un d'entre eux, le taurodihydrofusidate, qui possède des propriétés micellaires très voisines de celles des sels biliaires, est excrété en concentrations élevées dans la bile du singe; il n'augmente pas toutefois la solubilité du cholestérol dans la bile [54]. L'essai d'agents antinucléants, qui préviendraient la précipitation des microcristaux dans une bile saturée en cholestérol, est une autre voie vers laquelle les recherches dans ce domaine s'orientent [55]. Finalement, on a proposé récemment l'infusion d'héparine [56] ou d'acide cholique [57] dans les cas de calculs cholédociens. Quoique portant sur un nombre relativement restreint de sujets, des succès ont été enregistrés avec ces méthodes. L'infusion combinée de ces deux agents permettrait peut-être d'obtenir de meilleur résultats.

Résumé

Les calculs de cholestérol sont la forme la plus fréquente de lithiase vésiculaire dans les civilisations occidentales. Normalement le cholestérol est maintenu en solution dans la bile à l'intérieur de micelles mixtes de sels biliaires et phospholipides. Chez les sujets porteurs de calculs de cholestérol, il existe un excès relatif de cholestérol dans la bile secrétée par le foie. Une telle bile est dite lithogénique. La formation d'une bile lithogénique peut être due à une diminution du « pool » et de la sécrétion des sels biliaires dans la bile. Une sécrétion excessive de cholestérol dans la bile peut également entraîner la formation d'une telle bile. L'excès relatif de cholestérol dans la bile précipite sous forme de microcristaux qui s'agglomèrent en un calcul macroscopique. L'administration d'un sel biliaire,

l'acide chénodéoxycholique, à des sujets porteurs de calculs de cholestérol, normalise la composition de leur bile et peut amener une dissolution des calculs. Cette nouvelle forme de thérapie non chirurgicale des calculs de cholestérol est encore à un stade expérimental. On doit attendre le résultat d'études portant sur un plus grand nombre de malades avant de poser un jugement définitif sur la valeur de ce traitement.

Summary

Stones made up mainly of cholesterol are the most frequent type of gallstones in Western civilisations. Normally, biliary cholesterol is kept in solution in the interior of mixed micelle of bile salts and phospholipids. In patients with cholesterol gallstones, bile secreted by the liver contains a relative excess of cholesterol. Such a bile is called lithogenic. The formation of a lithogenic bile can be caused by a decreased bile salt pool size and secretion rate. It can also result from an increased secretion of cholesterol into bile. The relative excess of cholesterol in bile precipitates as microcrystals, which eventually lead to the formation of a macroscopic stone. The administration of a bile salt, chenodeoxycholic acid, to patients with gallstones decreases the lithogenicity of bile and can induce stone dissolution. This new form of non surgical therapy for cholesterol gallstones remains experimental. Proof of its efficacy must await the results of controlled studies involving a larger number of patients.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer nos remerciements au docteur Alan F. Hofmann pour nous avoir fourni les cholécystographies de l'un de ses malades traités avec l'acide chénodéoxycholique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rains, A.J.H.: Gallstones, causes and treatment. C.C. Thomas, Publisher, Springfield, 1964.
2. Small, D.M.: Gallstones, 1971. Viewpoints on digestive diseases, **3:** 3, 1971.
3. Redinger, R.N. et Small, D.M.: Bile composition, bile salt metabolism and gallstones. *Arch. Intern. Med.*, **130:** 618-630, 1972.
4. Maki, T.: Pathogenesis of calcium bilirubinate gallstone: role of E. Coli, beta-glucoronidase and coagulation by inorganic ions, polyelectrolytes and agitation. *Ann. Surg.*, **164:** 90-100, 1966.
5. Nicholas, P., Rinaudo, P.A. et Conn, H.O.: Increased incidence of cholelithiasis in Laennec's cirrhosis. *Gastroenterology*, **63:** 112-121, 1972.
6. Small, D.M.: The formation of gallstones. *Adv. Intern. Med.*, **16:** 243-264, 1970.
7. Admirand, W.H. et Small, D.M.: The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J. Clin. Invest.*, **47:** 1043-1052, 1968.
8. Small, D.M. et Rapo, S.: Source of abnormal bile in patients with cholesterol gallstones. *N. Engl. J. Med.*, **283:** 53-57, 1970.
9. Shaffer, E.A., Braasch, J.W. et Small, D.M.: Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. *N. Engl. J. Med.*, **287:** 1317-1322, 1972.
10. Thistle, J.L. et Schoenfield, L.J.: Lithogenic bile among young Indian women. *N. Engl. J. Med.*, **284:** 177-181, 1971.
11. Small, D.M.: Advantages of a varied and individualized approach. Controversy in internal medicine. vol. 2. Ingelfinger, F.J., editor, Saunders, publishers, 1974.
12. Holzbach, R.T. et Pak, C.Y.C.: Metastable supersaturation. *Am. J. Med.*, **56:** 141-143, 1974.
13. Nilsson, S. et Schersten, T.: Importance of bile acids for phospholipid secretion into human hepatic bile. *Gastroenterology*, **57:** 525-532, 1969.
14. Wheeler, H.O. et King, K.K.: Biliary excretion of lecithin and cholesterol in the dog. *J. Clin. Invest.*, **51:** 1337-1350, 1972.
15. Dowling, R.H., Mack, E. et Small, D.M.: Biliary lipid secretion and bile composition after acute and chronic interruption of the enterohepatic circulation in the rhesus monkey. *J. Clin. Invest.*, **50:** 1917-1926, 1971.
16. Metzger, A.L., Adler, R., Heymsfield, S. et Grundy, S.M.: Diurnal variation in biliary lipid composition. *N. Engl. J. Med.*, **288:** 333-336, 1973.
17. Shaffer, E.A., Beaudoin, M., Small, D.M., O'Brien, J. et Williams, L.: Relationship between gallbladder function and the enterohepatic circulation of bile salts during fasting. *Gastroenterology*, **66:** 775. 1974.
18. Grundy, S.M., Metzger, A.L. et Adler, R.D.: Mechanism of lithogenic bile formation in Americain Indian women with cholesterol gallstones. *J. Clin. Invest.*, **51:** 3026-3043, 1972.
19. Vlahcevic, Z.R., Bell, C.C., Buhac, I., Farrar, J.T. et Swell, L.: Diminished bile acid pool size in patients with gallstones. *Gastroenterology*, **59:** 165-173, 1970.
20. Vlahcevic, Z.R., Bell. C.C., Gregory, D.H., Buker, G., Juttijudata, P. et Swell, L.: Relationship of bile acid pool size to the formation of lithogenic bile in female Indians of the Southwest. *Gastroenterology*, **62:** 73-83: 1972.
21. Nicolau, G., Shefer, S., Sale, G. et Mosbach, E.H.: Hepatic 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA (HMG CoA) reductase and cholesterol 7 alpha-hydroxylase in man. *Gastroenterology*, **64:** 887, 1973.
22. Dowling, R.H., Bell, G.D. et White, J.: Lithogenic bile in patients with ileal dysfunction. *Gut*, **13:** 415-420, 1972.
23. Cohen, S., Kaplan, M., Gottlieb, L. et Patterson, J.: Liver disease and gallstones in regional enteritis. *Gastroenterology*, **60:** 237-245, 1971.
24. Grundy, S.M., Duane, W.C., Adler, R.D., Aron, J.M. et Metzger, A.L.: Biliary lipid outputs in young women with cholesterol gallstones. *Metabolism*, **23:** 67-73, 1974.
25. Miettinen, T.A.: Cholesterol production in obesity. *Circulation*, **44:** 842-850, 1971.
26. Sarles, H., Hauton, J., Planche, N.E., Lafont, H. et Gérolami, A.: Diet, cholesterol gallstones, and composition of the bile. *Am. J. Dig. Dis.*, **15:** 251-260, 1970.
27. DenBesten, L., Connor, W.E. et Bell, S.: The effect of dietary cholesterol on the composition of human bile. *Surgery*, **73:** 266-273, 1973.
28. Sturdevant, R.A.L., Pearce, M.L. et Dayton, S.: Increased prevalence of cholelithiasis in men ingesting a serum-cholesterol-lowering diet. *N. Engl. J. Med.*, **288:** 24-27, 1973.
29. Heaton, K.W.: Bile salts in health and disease. Churchill Livingstone, Publishers, Edinburg et Londres, 1972.
30. Schreibam, P.H., Pertsemlidis, D., Liu, G.C.K. et Ahrens, E.H. Jr.: Lithogenic bile: a consequence of weight reduction. *J. Clin. Invest.*, **53:** 72a, 1974.
31. Grundy, S.M., Ahrens, E.H. Jr., Salen, G., Schreibman, P.H. et Nestel, P.J.: Mechanisms of action of clofibrate on cholesterol metabolism in patients with hyperlipidemia. *J. Lip. Res.*, **13:** 531-551, 1972.
32. Pertsemlidis, D., Panveliwalla, D. et Ahrens, E.H. Jr.: Effects of clofibrate and of an estrogen-progestin combination on fasting biliary lipids and cholic acid kinetics in man. *Gastroenterology*, **66:** 565-573, 1974.
33. Boston collaborative drug surveillance programme: Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumors. *Lancet*, **1:** 1399-1404, 1973.
34. Boston collaborative drug surveillance program: Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *N. Engl. J. Med.*, **290:** 15-19, 1974.
35. Ingelfinger, F.J.: Gallstones and estrogen (Editorial). *N. Engl. J. Med.*, **290:** 51-52, 1974.
36. Simmons, F., Ross, A.P.J. et Bouchier, I.A.D.: Alterations in hepatic bile composition after cholecystectomy. *Gastroenterology*, **63:** 466-471, 1972.
37. Almond, H.R., Vlahcevic, Z.R. et Bell, C.C.: Bile acid pool, kinetics and biliary lipid composition before and after cholecystectomy. *N. Engl. J. Med.*, **289:** 1213-1217, 1973.
38. Adler, R.D., Metzger, A.L. et Grundy, S.M.: Biliary lipid secretion before and after cholecystectomy in Americain Indians with cholesterol gallstones. *Gastroenterology*, **66:** 1212-1217, 1974.
39. Hepner, G.W., Hofmann, A.F., Malagelada, J.R., Szczepanik, P.A. et Klein, P.D.: Increased bacterial degradation of bile acids in cholecystectomized patients. *Gastroenterology*, **66:** 556-564, 1974.
40. Thistle, J.L. et Schoenfield, L.J.: Induced alterations in composition of bile of persons having cholelithiasis. *Gastroenterology*, **61:** 488-496, 1971.
41. Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Schoenfield, L.J. et Thistle, J.L.: Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N. Engl. J. Med.*, **286:** 1-8, 1972.
42. Thistle, J.L. et Hofmann, A.F.: Efficacity and specificity of chenodeoxycholic acid therapy for dissolving gallstones. *N. Engl. J. Med.*, **289:** 655-659, 1973.
43. Bell, G.D., Whitney, B. et Dowling, R.H.: Gallstone dissolution in man using chenodeoxycholic acid. *Lancet*, **2:** 1213-1216, 1972.
44. Danzinger, R.G., Hofmann, A.F., Thistle, J.L. et Schoenfield, L.J.: Effect of oral chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. *J. Clin. Invest.*, **52:** 2809-2821, 1973.

45. Northfield, T.C., LaRusso, N.F., Thistle, J.L. et Hofmann, A.F.: Effect of chenodeoxycholic acid therapy on biliary lipid secretion in gallstone patients. *Gastroenterology*, **64**: 780, 1973.
46. Salen, G., Nicolau, G. et Shefer, S.: Chenodeoxycholic acid (CDCA) inhibits elevated hepatic HMG-CoA reductase activity in subjects with gallstones. *Clin. Res.*, **21**: 523, 1973.
47. Bell, G.D., Mok, H.Y.I., Thwe, M., Murphy, G.M., Henry, K. et Dowling, R.H.: Liver structure and function in cholelithiasis: effect of chenodeoxycholic acid. *Gut*, **15**: 165-172, 1974.
48. Bell, G.D., Lewis, B., Petrie, A. et Dowling, R.H.: Serum lipids in cholelithiasis: Effect of chenodeoxycholic acid therapy. *Br. Med. J.*, **3**: 520-522, 1973.
49. Heywood, R., Palmer, A.K., Foll, C.V. et Lee, M.R.: Pathological changes in fetal rhesus monkey induced by oral chenodeoxycholic acid. *Lancet*, **2**: 1021, 1973.
50. Thistle, J.L., Yu, P.Y.S., Hofman, A.F. et Oh, B.J.: Prompt return of bile to supersaturated state followed by gallstone recurrence after discontinuance of chenodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*, **66**: 789, 1974.
51. Redinger, R.N. et Small, D.M.: Primate biliary physiology VIII. The effect of phenobarbital upon bile salt synthesis and pool size, biliary lipid secretion, and bile composition. *J. Clin. Invest.*, **52**: 161-172, 1973.
52. Redinger, R.N.: Beneficial effect of phenobarbital on lithogenic human bile. *Clin. Res.*, **23**: 522, 1973.
53. Coyne, M.J., Bonorris, G.G., Goldstein, L.I., Lahana, D.A. et Schoenfield, L.J.: Dissolution of gallstones by chenodeoxycholic acid (CDC) and phenobarbital (PB).
54. Beaudoin, M., Carey, M.C. et Small, D.M.: Secretion of biliary lipids during the administration of a bile salt analogue. *Gastroenterology*, **65**: 527, 1973.
55. Holzbach, R.T.: A definition of lithogenic bile. *Clev. Clin. Quart.*, **41**: 55-59, 1974.
56. Gardner, B.: Experiences with the use of intracholedochal heparinized saline for the treatment of retained common duct stones. *Ann. Surg.*, **177**: 240-244, 1973.
57. Way, L.W., Admirand, W.H. et Dunphy, J.E.: Management of choledocholithiasis. *Ann. Surg.*, **176**: 347-357, 1972.

LA CIRCULATION HÉPATIQUE AU COURS DES CIRRHOSES ALCOOLO-NUTRITIONNELLES

Pierre-Michel HUET, Ph.D. [1], Denis MARLEAU [2], Pierre LAVOIE [3] et André VIALLET [4]

L'hypertension portale et le développement d'une circulation collatérale sont les conséquences majeures des anomalies circulatoires survenant au cours des cirrhoses alcoolo-nutritionnelles. Les varices œsophagiennes et gastriques, dérivations spontanées les plus fréquentes, ont la signification clinique la plus importante: leur rupture reste la principale cause de décès chez les malades cirrhotiques, en particulier chez les alcooliques qui continuent de boire. Environ 55% des malades décèdent durant l'année qui suit une première hémorragie [18, 58]. Dans le traitement de l'hypertension portale, l'efficacité des anastomoses portocaves a été démontrée par la décompression du système veineux portal et par la prévention de nouvelles hémorragies tant que le shunt reste perméable [34]. Cependant, l'insuffisance hépatique grave, précoce ou progressive, et l'incidence notable d'encéphalopathie hépatique [46] ont tempéré l'enthousiasme des chirurgiens: en effet, des études contrôlées ont démontré que l'anastomose porto-cave prophylactique n'améliorait pas, au contraire, la survie des patients cirrhotiques soit en durée, soit en qualité de vie [14, 15, 26, 49]; par contre, un effet nettement plus favorable a été rapporté par Mikkelsen après anastomose porto-cave thérapeutique, c'est-à-dire chez des malades ayant déjà saigné, au moins une fois, par rupture de varices [39].

La possibilité de prévoir quel malade allait saigner de ses varices, quel malade allait mieux tolérer la chirurgie, aussi bien que le choix de la technique chirurgicale la plus appropriée pour chaque cas, ont stimulé beaucoup d'études dans ce domaine. Le diagnostic ainsi que l'évaluation physiologique et clinique de l'hypertension portale ont largement bénéficié des méthodes d'investigation hémodynamique qui vont être discutées ci-après. Jusqu'à maintenant, la plupart des mesures utilisées généralement dans la sélection de malades en vue d'une chirurgie de dérivation, n'ont pu être mises en corrélation avec l'évolution clinique post-opératoire; si bien que la question de leur utilité a été posée [51]. Cependant, aucune étude n'a été faite en ajoutant aux autres paramètres hémodynamiques, l'estimation de la fraction portale du débit hépatique. Cette mesure n'a jamais été évaluée de façon satisfaisante chez le sujet non anesthésié, à cause de l'inaccessibilité relative de la veine porte.

CATHÉTÉRISME SUS-HÉPATIQUE

Les premières mesures de la pression existant dans le territoire portal ont été prises, lors de laparotomies, par ponction directe de vaisseaux [64]. Plusieurs méthodes, ne nécessitant pas d'anesthésie et de chirurgie, ont été proposées dans le but d'évaluer indirectement la pression portale parmi lesquelles, la pression intra-splénique [3], la pression intra-hépatique [67] et la pression sus-hépatique bloquée [42] sont les plus couramment utilisées.

[1] Membre, Département de Médecine, Hôpital Saint-Luc.
[2] Professeur adjoint, Département de Médecine, Université de Montréal. Membre, Département de Médecine, Hôpital Saint-Luc.
[3] Professeur agrégé, Département de Chirurgie, Université de Montréal. Directeur, Département de Chirurgie, Hôpital Saint-Luc.
[4] Professeur titulaire, Département de Médecine, Université de Montréal. Directeur, Centre de Recherches Cliniques, Hôpital Saint-Luc.
Travail subventionné par le Conseil de Recherches Médicales du Canada.
Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Pierre-Michel Huet, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal, P.Q., Canada.

Le cathétérisme sus-hépatique est une technique relativement simple et sans danger, qui permet la mesure des pressions au niveau de veines sus-hépatiques en position libre (PSHL) et bloquée (PSHB). Dans les cirrhoses du foie, une relation étroite avait été trouvée entre la PSHB et la pression portale per-opératoire [42] et, depuis, la PSHB a été largement utilisée comme mesure indirecte de la pression sinusoïdale et/ou post-sinusoïdale. Avec le développement du cathétérisme ombilico-portal, l'approche directe de la veine porte a montré qu'il n'existait pas de différence entre la PSHB et la pression portale libre (PPL) au cours des cirrhoses du foie [68]. La Fig. 1 illustre les résultats obtenus

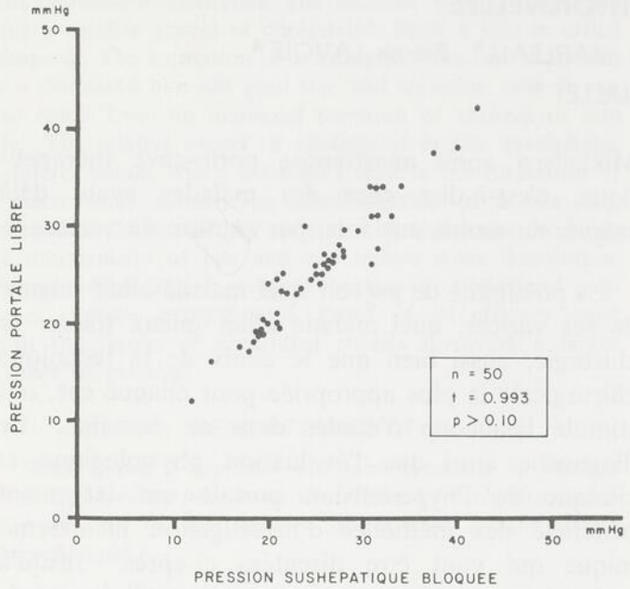


Fig. 1 — Comparaison entre la pression portale libre et la pression sus-hépatique bloquée mesurées simultanément chez 50 patients cirrhotiques.

chez les 50 derniers patients porteurs d'une cirrhose alcoolo-nutritionnelle, évalués à l'Hôpital Saint-Luc. L'avantage du cathétérisme sus-hépatique sur les autres méthodes indirectes est la possibilité d'avoir un zéro de référence interne: celui-ci peut être la pression mesurée soit au niveau d'une veine sus-hépatique libre, soit de la veine cave inférieure [54]; la pression veineuse centrale ou la pression auriculaire droite sont moins fiables en raison de gradients de pression possible chez les cirrhotiques entre l'abdomen et le thorax, particulièrement en cas d'ascite [25]. Ainsi, le gradient porto-hépatique, défini comme la différence entre la PSHB (ou PPL) moins la pression sus-hépatique libre (ou cave inférieure), est indépendant des conditions circulatoires systémiques et de la pression intra-abdominale. Le gradient porto-hépatique est considéré comme la meilleure mesure du degré d'hypertension portale dans les cirrhoses du foie [27, 54]. Des valeurs variant entre 5 et 26 mm Hg ont été rapportées chez des patients porteurs de cirrhoses alcooliques alors que chez les sujets normaux, sa valeur ne dépasse généralement pas 5 mm Hg [35]. Cependant, des cas de cirrhose prouvée par biopsie hépatique ont été rapportés sans hypertension portale [70].

Chez certains patients alcooliques qui arrêtent de boire, l'amélioration clinique peut s'accompagner d'une baisse importante de la pression portale [33, 53]; c'est pourquoi lorsqu'une anastomose porto-cave est envisagée, les études hémodynamiques pré-opératoires doivent être faites après la guérison de l'hépatite alcoolique. La pression sus-hépatique bloquée (PSHB) diminue généralement après anastomose porto-cave, la baisse étant relativement plus marquée après anastomose latéro-latérale qu'après anastomose termino-latérale [50]. Cependant, aucune relation n'a été trouvée entre la valeur pré-opératoire de la PSHB et l'évolution clinique post-opératoire [50]. Le principal intérêt de la PSHB réside donc dans l'évaluation diagnostique des malades se présentant avec une cirrhose et une hémorragie digestive haute; Reynolds suggère qu'une valeur inférieure à 10 mm Hg écarte la possibilité d'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes ou gastriques [52]. Le cathétérisme sus-hépatique peut aussi être utilisé pour obtenir une hépatographie sus-hépatique bloquée avec la démonstration chez certains malades d'un courant portal inversé, soit spontanément, soit après anastomose porto-cave [71].

Mesure du débit hépatique total

L'utilisation de l'extraction hépatique (ou de la clearance hépatique) de la bromsulphaléine, perfusée en continu, a été introduite par Bradley et coll. en 1945, pour la mesure du débit hépatique total [7]. Cette technique peut être appliquée chez l'homme non anesthésié. Au cours d'une perfusion continue de bromesulphaléine ou, plus récemment, de vert d'indocyanine [10], la concentration du colorant est déterminée simultanément dans une veine sus-hépatique et une artère périphérique. Puisque le foie est le principal organe concerné dans l'épuration des colorants utilisés, la concentration de ces substances est identique dans l'artère hépatique et la veine porte (Fig. 2) (Viallet, A., résultats non publiés), et la formule de Fick peut être appliquée pour la mesure du débit hépatique total.

D'autres méthodes, basées aussi sur la clearance hépatique, ont été décrites utilisant l'épuration plasmatique, après injection unique, d'une substance captée soit par les hépatocytes [4], soit par les cellules de Kupffer [6, 17, 22, 57] durant son passage à

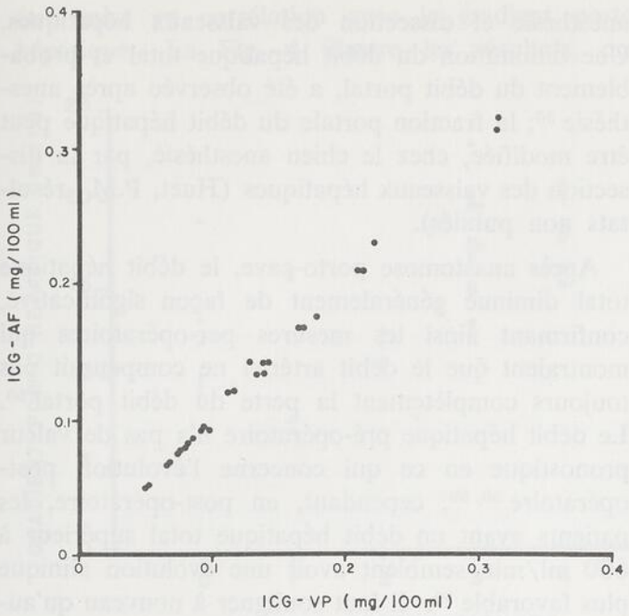


Fig. 2 — Comparaison entre la concentration moyenne du vert d'indocyanine (ICG) au niveau de la veine porte (VP) et d'une artère fémorale (AF), au cours d'une perfusion continue chez 27 patients.

travers le foie. Les débits calculés sont sous-estimés, car l'extraction hépatique est généralement incomplète. Pour calculer le débit hépatique total, une correction doit être faite, utilisant le cœfficient d'extraction qui ne peut être mesuré que par un cathétérisme sus-hépatique simultané.

Le degré de confiance de ces méthodes est considérablement diminué au cours des cirrhoses alcooliques, car l'extraction hépatique diminue avec l'évolution de l'atteinte hépatique [13]. De plus, des variations régionales ont été décrites dans la mesure de l'extraction hépatique [7, 61].

Des méthodes de dilution d'un indicateur, basées sur le principe de Stewart Hamilton, et donc indépendantes de la fonction hépatique, peuvent être utilisées pour la mesure du débit hépatique total [48]. Récemment, une méthode utilisant des courbes de dilution d'un indicateur a été appliquée chez le sujet normal et cirrhotique après injection d'un indicateur isotopique dans l'artère hépatique et prélèvements dans les veines sus-hépatiques [13]. Chez les sujets normaux, il n'existait pas de différence entre les valeurs obtenues par cette méthode et par la méthode utilisant la clearance du vert d'indocyanine après injection unique. Dans quelques cas, des valeurs semblables ont été calculées en obtenant des courbes de dilution simultanément au niveau de deux veines sus-hépatiques. Ces résultats, s'ils sont confirmés chez les patients cirrhotiques, suggèrent qu'un mélange acceptable de l'indicateur est réalisé au niveau de la circulation hépatique, condition nécessaire à la validité de cette méthode.

En comparant les courbes sus-hépatiques obtenues après injection d'un indicateur isotopique dans les artères hépatique, splénique et mésentérique supérieure, Groszman et coll. ont évalué quantitativement les dérivations spontanées porto-systémiques chez des malades cirrhotiques [21].

En théorie, ces méthodes, utilisant des injections d'un indicateur dans l'artère hépatique, sont attrayantes car elles sont indépendantes de l'atteinte fonctionnelle hépatique et ne nécessitent pas d'injections intraspléniques (ou portales). Cependant, un cathétérisme sélectif de l'artère hépatique doit être fait au-delà de toute collatérale extra-hépatique (comme l'artère gastro-duodénale); de plus, les résultats ne sont pas valables lorsqu'il existe plusieurs artères hépatiques, comme il arrive souvent chez l'homme [63].

L'évolution des anomalies anatomiques de la cirrhose établit une résistance vasculaire dans le foie qui, avec le développement d'une circulation collatérale, devrait progressivement diminuer le débit hépatique total. En fait, au cours des cirrhoses alcooliques, associées ou non à une hépatite alcoolique, des valeurs très variables ont été mesurées par différentes méthodes: plus faibles, mais aussi plus élevées [13, 50] que les valeurs mesurées chez les sujets normaux (généralement 1,000 à 2,000 ml/min, moyenne 1,500 ml/min). Aucune relation n'a été trouvée entre le débit hépatique total et le degré d'hypertension portale [28] (Fig. 3) ou le degré d'insuffisance hépatique [32].

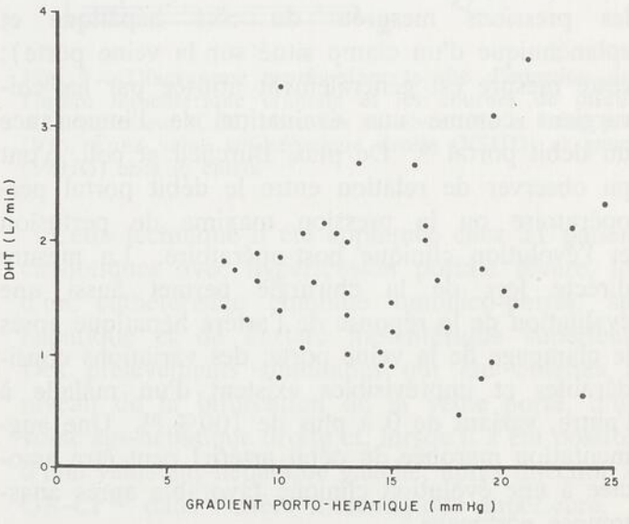


Fig. 3 — Comparaison entre le gradient porto-hépatique et le débit hépatique total (DHT) mesurés simultanément chez 41 patients cirrhotiques.

Au cours des cirrhoses hépatiques, le débit absolu, diminué ou non, peut ne pas avoir la même efficacité fonctionnelle que chez le sujet normal en raison du développement de shunts intra-hépatiques porto-hépatiques ou de la capillarisation de l'endothélium sinusoïdal [41, 44, 56]. Une estimation de ce débit hépatique fonctionnel a été proposée, basée sur l'efficacité d'épuration de l'albumine humaine dénaturée par la chaleur et marquée à l'iode radioactif [22, 57]. Chez l'animal et le sujet normal, ce colloïde est presque complètement capté par les cellules de Kupffer en un passage à travers le foie (plus de 90%), alors que chez les patients cirrhotiques, des valeurs variant entre 64 et 90% ont été mesurées [22, 57]. Cependant, cette méthode ne tient pas compte de l'augmentation possible de la captation extra-hépatique, phénomène connu en utilisant d'autres colloïdes chez des sujets cirrhotiques [40].

Jusqu'au développement de la canulation ombilico-portale, peu de méthodes non chirurgicales ont été proposées en vue de mesurer séparément le débit hépatique artériel et portal chez l'homme [38, 43, 56]; de plus, la plupart de ces études ne sont pas basées sur un modèle expérimental. Les seules valeurs rapportées du débit hépatique artériel et portal sont celles obtenues à l'aide de débitmètres électromagnétiques lors d'une laparotomie [9, 45]. Au cours des cirrhoses, Burchell et coll. [9] ont mesuré des débits portaux variant entre 70 et 1,080 ml/min et des débits de l'artère hépatique variant entre 130 et 860 ml/min; le rapport entre les débits de l'artère hépatique et de la veine porte variait entre 0.23 et 4.71; dans certains cas, il existait un courant sanguin portal stagnant ou inversé. Aucune corrélation n'a été trouvée entre le débit portal et la « pression maxima de perfusion » (ou la différence entre les pressions mesurées du côté hépatique et splanchnique d'un clamp situé sur la veine porte); cette mesure est généralement utilisée par les chirurgiens comme une évaluation de l'importance du débit portal [36]. De plus, Burchell et coll. n'ont pu observer de relation entre le débit portal peropératoire ou la pression maxima de perfusion et l'évolution clinique post-opératoire. La mesure directe lors de la chirurgie permet aussi une évaluation de la réponse de l'artère hépatique après le clampage de la veine porte: des variations considérables et imprévisibles existent d'un malade à l'autre, variant de 0 à plus de 100% [51]. Une augmentation marquée du débit artériel peut être associée à une évolution clinique favorable après anastomose portocave [8].

Il faut cependant souligner que les débitmètres électromagnétiques ne peuvent être utilisés sans anesthésie et dissection des vaisseaux hépatiques. Une diminution du débit hépatique total et probablement du débit portal, a été observée après anesthésie [55]; la fraction portale du débit hépatique peut être modifiée, chez le chien anesthésié, par la dissection des vaisseaux hépatiques (Huet, P.M., résultats non publiés).

Après anastomose porto-cave, le débit hépatique total diminue généralement de façon significative, confirmant ainsi les mesures per-opératoires qui montraient que le débit artériel ne compensait pas toujours complètement la perte du débit portal [50]. Le débit hépatique pré-opératoire n'a pas de valeur pronostique en ce qui concerne l'évolution post-opératoire [50, 59]; cependant, en post-opératoire, les patients ayant un débit hépatique total supérieur à 600 ml/min semblent avoir une évolution clinique plus favorable [50]. Il faut souligner à nouveau qu'aucune étude n'a été faite, qui ajoute aux autres paramètres hémodynamiques la mesure pré-opératoire de la fraction portale du débit hépatique total.

CATHÉTÉRISME OMBILICO-PORTAL

Depuis la description originale de la reperméabilisation de la veine ombilicale [19] par Gonzales-Carbalhaes, cette technique a été largement utilisée dans l'investigation hémodynamique hépato-portale [5, 29, 30, 73]. Ainsi, les études radiologiques [12, 69] et manométriques [68] ont contribué à la compréhension de l'hypertension portale au cours des atteintes hépatiques, particulièrement des cirrhoses alcoolo-nutritionnelles.

L'extrémité du cathéter étant placée au niveau du tronc principal de la veine porte, la pression portale libre (PPL) peut être mesurée; le plan horizontal passant à 5 cm en dessous de l'angle sternal du patient, en décubitus dorsal, est utilisé comme zéro de référence. Cependant, pour éliminer les artefacts possibles dus à une pression veineuse centrale élevée, ou à une augmentation de la pression intra-abdominale (ascite), une autre ligne de base doit être choisie. Joly et coll. [27] ont pris comme ligne de base la pression sus-hépatique libre (PSHL) mesurée lors d'un cathétérisme sus-hépatique combiné au cathétérisme ombilico-portal. Ainsi, le gradient porto-hépatique (ou la PPL moins la PSHL) peut être considéré comme le meilleur index du degré d'hypertension portale. Ce gradient variait entre 7 et 26 mm Hg chez les 54 derniers patients atteints d'une cirrhose alcoolo-nutritionnelle, étudiés à l'Hôpital Saint-Luc.

L'importance des varices œsophagiennes évaluée soit à la portographie [69], soit à l'endoscopie [2], a pu

être mise en corrélation avec le gradient porto-hépatique. La Fig. 4 illustre les résultats, non

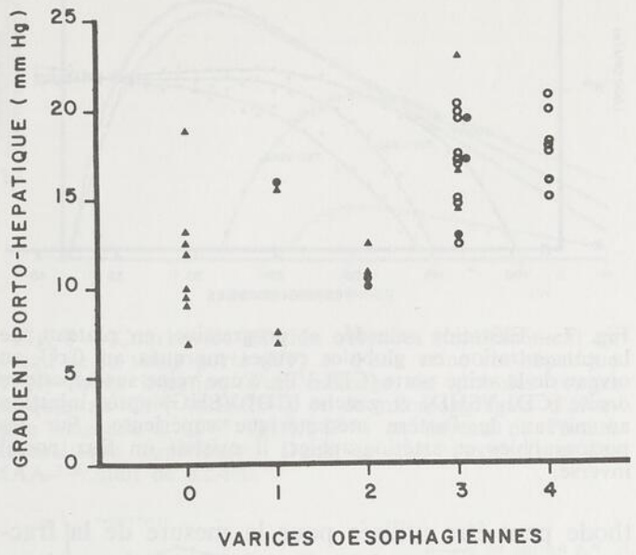


Fig. 4 — Comparaison entre les varices œsophagiennes gradées à l'endoscopie et le gradient porto-hépatique chez 38 patients avec cirrhose alcoolique (○ patients avec hémorragie par rupture de varices à l'endoscopie; ● patients avec une autre lésion hémorragique; Δ patients n'ayant pas eu d'hémorragie digestive).

publiés, obtenus chez 38 patients avec cirrhose alcoolique, évalués récemment à l'Hôpital Saint-Luc. Chez tous les malades où une hémorragie par rupture de varices a été diagnostiquée lors de l'endoscopie d'urgence, le gradient était supérieur à 12 mm Hg. Les varices ont été gradées de 1 à 4 selon leur diamètre lors de l'endoscopie; chez tous les malades ayant eu une hémorragie par rupture de varices, le grade de varices était 3 ou 4 (3 à 4 mm de diamètre ou plus). Ces résultats suggèrent que les patients ayant un gradient porto-hépatique élevé et des varices importantes, peuvent être considérés comme des candidats probables à une hémorragie par rupture de varices, même si ces deux paramètres ne peuvent être utilisés dans le diagnostic d'un épisode hémorragique. Cependant, un gradient porto-hépatique inférieur à 12 mm Hg (et des varices de petit diamètre) suggère fortement que les varices ne sont pas la cause d'une hémorragie digestive haute chez un patient porteur d'une cirrhose alcoolo-nutritionnelle. Ces études hémodynamiques peuvent être nécessaires lorsqu'une chirurgie de dérivation est considérée chez un patient porteur de varices et chez qui l'endoscopie d'urgence n'a pu objectiver la cause de l'hémorragie.

Mesure de la fraction portale du débit hépatique total

L'accès direct dans la veine porte et la possibilité de prélever des échantillons de sang par le cathéter ont permis à plusieurs méthodes de se développer dans le but d'estimer la fraction portale du débit hépatique total [11, 16, 23, 47, 60, 61]. Cependant, la plupart de ces techniques ne sont pas basées sur un modèle animal expérimental.

Récemment, Huet et coll. [23] ont développé une méthode utilisant des courbes de dilution d'un indicateur (CDI) pour mesurer, chez le chien, le débit portal, le débit hépatique total et la fraction portale du débit hépatique total. Les débits sont calculés à partir de CDI obtenues au niveau des veines porte et sus-hépatiques après injection de globules rouges marqués au Cr^{51} (GR-Cr^{51}) dans l'artère mésentérique craniale (Fig. 5).

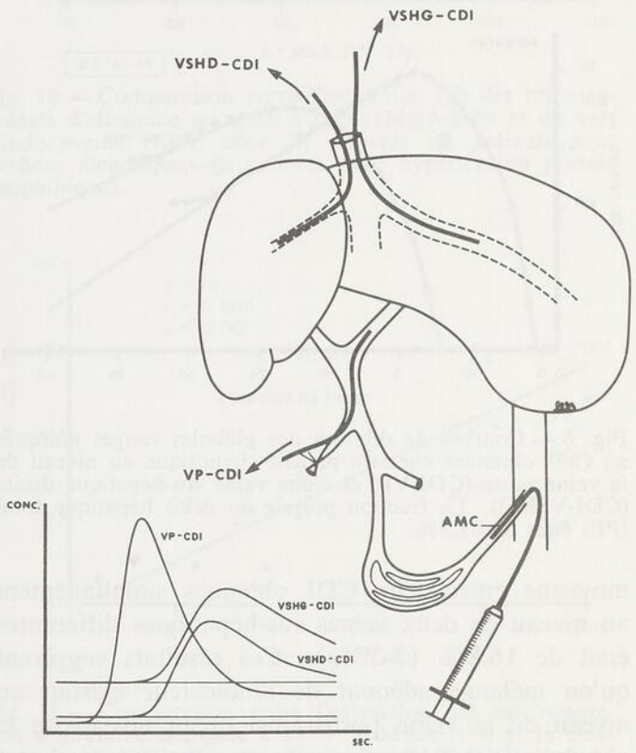


Fig. 5 — Diagramme représentant le site d'injection dans l'artère mésentérique crâniale et les courbes de dilution d'un indicateur (CDI) obtenues au niveau de la veine porte (VP), d'une veine sus-hépatique droite (VSHD) et gauche (VSHG) chez le chien.

Cette technique a été appliquée chez 21 patients cirrhotiques avec hypertension portale sévère, lors d'un cathétérisme combiné ombilico-portal, sus-hépatique et de l'artère mésentérique supérieure. Des prélèvements simultanés ont été obtenus au niveau de la bifurcation de la veine porte, d'une veine sus-hépatique droite et, lorsqu'il a été possible, d'une veine sus-hépatique gauche, après injection de GR-Cr^{51} dans l'artère mésentérique supérieure.

Chez les malades cirrhotiques, les débits sont surestimés en raison d'une fuite d'une quantité

inconnue d'indicateur à travers des collatérales porto-systémiques. Cependant, chez les malades investigués, il n'existait pas, sur les portographies, de shunts extra-hépatiques après la bifurcation de la veine porte. La même quantité d'indicateur a donc été analysée au niveau de la bifurcation de la veine porte et des veines sus-hépatiques. Ainsi, même si les débits absolus ne sont pas calculables, le rapport entre les surfaces des CDI portale et sus-hépatique peut être utilisé pour la mesure de la fraction portale du débit hépatique total.

Des CDI calculables ont été obtenues chez 18 malades et la fraction portale du débit hépatique total variait entre 30 et 100% (moyenne 67.3%) (Fig. 6). Chez 5 de ces malades, la différence

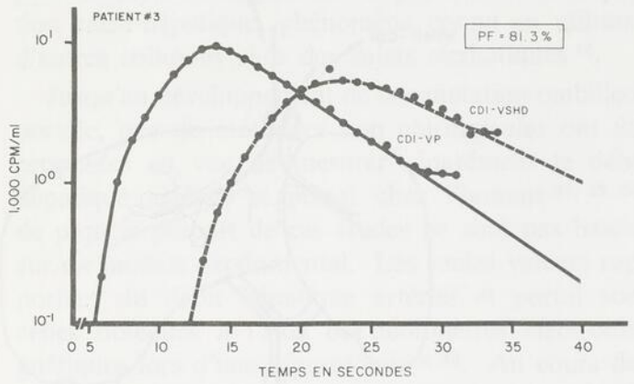


Fig. 6 — Courbes de dilution des globules rouges marqués au Cr^{51} obtenues chez un patient cirrhotique au niveau de la veine porte (CDI-VP) et d'une veine sus-hépatique droite (CDI-VSHD). La fraction portale du débit hépatique total (PF) était de 81.3%.

moyenne entre deux CDI obtenues simultanément au niveau de deux veines sus-hépatiques différentes était de 16.8% (7-30%). Ces résultats suggèrent qu'un mélange adéquat de l'indicateur existait au niveau de la veine porte ainsi qu'au niveau de la circulation intra-hépatique, comme il a été démontré chez le chien [23].

Dans 3 autres cas, il existait au niveau des échantillons porte et sus-hépatiques une élévation retardée et progressive de la concentration en GR-Cr^{51}, sans CDI calculable, correspondant à une recirculation de l'indicateur (Fig. 7). Un courant sanguin, stagnant ou inversé, a été trouvé au niveau de la veine porte sur les portographies et artériographies. Chez ces trois malades, la fraction portale était 0%.

Considérant les résultats obtenus chez tous les malades, il n'existait pas de corrélation entre la fraction portale du débit hépatique total et la clearance du vert d'indocyanine, le gradient porto-hépatique ou le débit hépatique total. S'ils sont confirmés, ces résultats indiquent que cette mé-

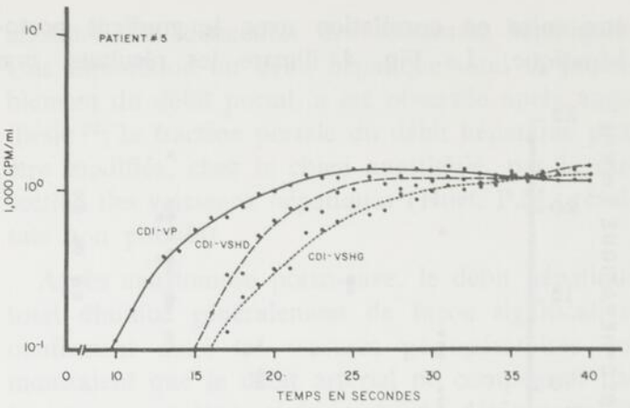


Fig. 7 — Elévation retardée et progressive, en plateau, de la concentration en globules rouges marqués au Cr^{51} au niveau de la veine porte (CDI-VP), d'une veine sus-hépatique droite (CDI-VSHD) et gauche (CDI-VSHG) après injection au niveau de l'artère mésentérique supérieure. Sur les portographies et artériographies, il existait un flux portal inverse.

thode peut être utilisée pour la mesure de la fraction portale du débit hépatique total chez les patients cirrhotiques avant l'intervention chirurgicale de dérivation. Ainsi, on pourra établir s'il existe une valeur critique de la fraction portale au-dessus de laquelle les shunts porto-caves peuvent s'accompagner de résultats cliniques peu satisfaisants.

Mesure du débit portal fonctionnel

Cette technique peut être utilisée pour étudier l'extraction de substances captées électivement soit par les cellules de Kupffer, soit par les hépatocytes. Dans notre laboratoire, l'extraction (E) de micro-aggrégats d'albumine marqués à I^{125} (MAA-I^{125}), ajoutés à la solution injectée (GR-Cr^{51}), a été calculée en comparant les courbes portale et sus-hépatiques obtenues avec les deux indicateurs. Les GR-Cr^{51} sont considérés comme un marqueur vasculaire puisqu'ils ne diffusent pas en dehors des vaisseaux ou dans l'espace de Disse [20]. E est exprimée en pour cent des MAA-I^{125} transportés au foie par la veine porte. Chez le chien, ces particules sont presque complètement captées en un seul passage à travers le foie (E 92.3 $\pm$ 1.0%; moyenne $\pm$ SE chez 15 animaux) [24]. Cette technique a été appliquée chez 10 sujets cirrhotiques lors d'un cathétérisme combiné ombilico-portal, sus-hépatique et de l'artère mésentérique supérieure. L'E-MMA-I^{125} variait entre 5.2 et 100% (moyenne: 48.8%) (Fig. 8 et 9). Chez ces mêmes malades, L'E du vert d'indocyanine (Indocyanine Green, ICG) a été mesurée lors d'une perfusion continue pour le calcul du débit hépatique total. L'E-ICG variait entre 3.9 et 54.0% (moyenne: 22.4%). Par comparaison, chez 4 malades atteints d'hypertension portale idiopathique, des valeurs normales ont été mesurées: E-MAA-

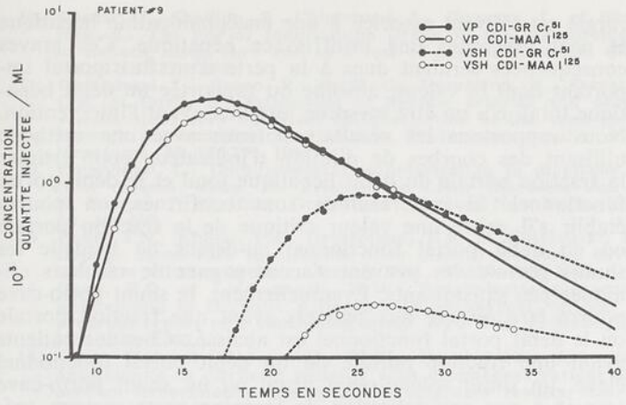


Fig. 8 — Courbes de dilution obtenues simultanément au niveau de la veine porte (VP) et d'une veine sus-hépatique (VSH) après injection d'un mélange de globules rouges marqués au Cr^{51} (GR-Cr^{51}) et de microaggrégats d'albumine marquée à l'I^{125} (MAA-I^{125}) au niveau de l'artère mésentérique supérieure. Dans ce cas, l'extraction des MAA-^{125} était de 82.4%.

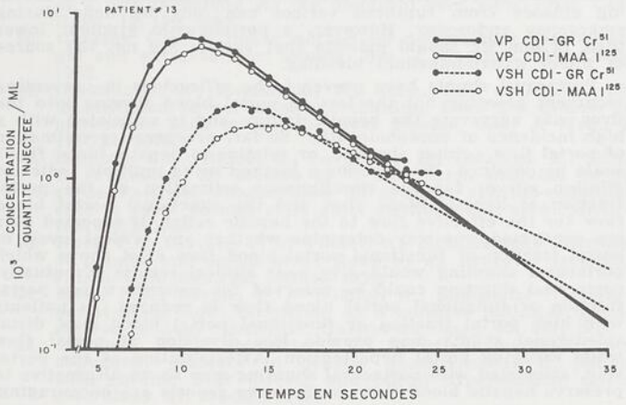


Fig. 9 — Courbes de dilution obtenues simultanément au niveau de la veine porte (VP) et d'une veine sus-hépatique (VSH) après injection d'un mélange de globules rouges marqués au Cr^{51} (GR-Cr^{51}) et de microaggrégats d'albumine marquée à l'I^{125} (MAA-I^{125}) au niveau de l'artère mésentérique supérieure. Dans ce cas, l'extraction des MAA-I^{125} était de 5.2%.

I^{125} était de 93.1 ± 8.0% et E-ICG était de 49.5 ± 4.70%. Une corrélation hautement significative a été trouvée entre E-MAA-I^{125} et E-ICG (r: .976; $p < 0.001$) chez les 14 malades (10 cas de cirrhose et 4 cas d'hypertention portale idiopathique) (Fig. 10). Il existait aussi une corrélation hautement significative entre E-MAA-I^{125} et la clearance relative de l'ICG (r: 0.905; $p < 0.001$) (Fig. 11). La corrélation existant entre l'épuration de deux substances captées par deux populations cellulaires différentes suggère que leur diminution est secondaire à des modifications de la micro-circulation hépatique. Au cours des cirrhoses, la diminution de la captation des MAA-I^{125} peut être due au fait qu'une partie du sang portal ne perfuse pas les cellules de Kupffer en raison de shunts porto-hépatiques [41, 44]. Une capillarisation de l'endochélium des sinusoïdes peut être aussi responsable d'une phagocytose inefficace [56].

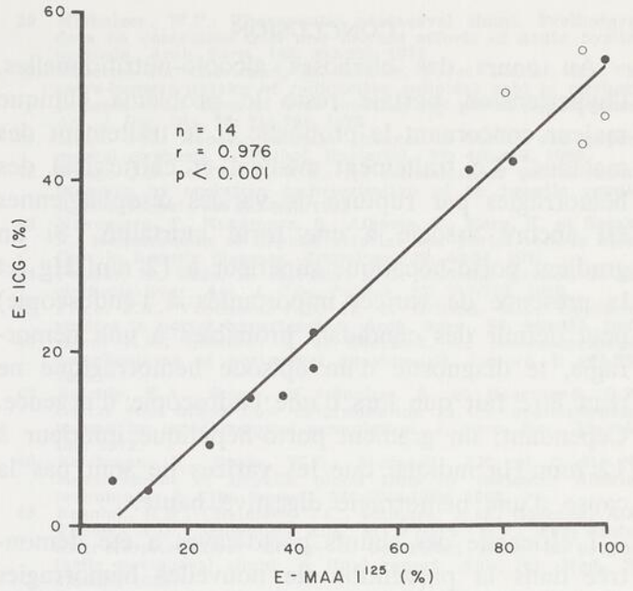


Fig. 10 — Comparaison entre l'extraction (E) des microaggrégats d'albumine marquée à l'I^{125} (MAA-I^{125}) et du vert d'indocyanine (ICG) chez 14 patients (● patients avec cirrhose alcoolique. ○ patients avec hypertension portale idiopathique).

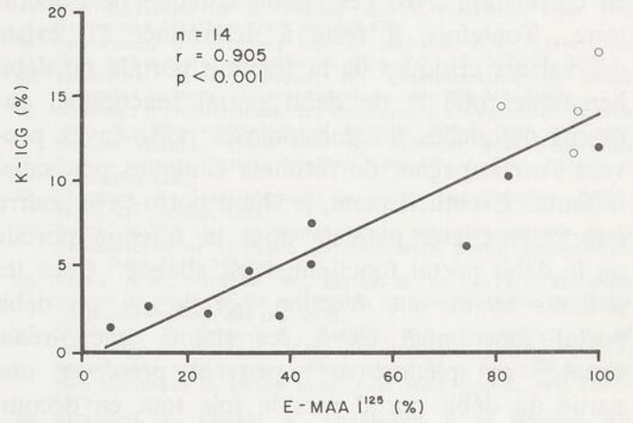


Fig. 11 — Comparaison entre l'extraction des microaggrégats d'albumine marquée à l'I^{125} (E-MAA-I^{125}) et la clearance fractionnelle du vert d'indocyanine (K-ICG) chez 14 patients (● patients avec cirrhose alcoolique. ○ patients avec hypertension portale idiopathique).

Ainsi, l'E des MAA-I^{125} peut être utilisée pour estimer le débit portal fonctionnel chez les sujets cirrhotiques.

Si les corrélations avec l'extraction et la clearance fractionnelle du vert d'indocyanine se confirment chez un plus grand nombre de sujets, des techniques simples, applicables dans la plupart des centres hospitaliers, pourront être utilisées pour estimer le débit portal fonctionnel avant la chirurgie de dérivation. Ainsi, la clearance fractionnelle du vert d'indocyanine prendrait une signification plus précise en rapport avec la micro-circulation hépatique au cours des cirrhoses.

CONCLUSION

Au cours des cirrhoses alcoolo-nutritionnelles, l'hypertension portale reste le problème clinique majeur concernant le pronostic et le traitement des malades. Le traitement médical et chirurgical des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes est encore associé à une forte mortalité. Si un gradient porto-hépatique supérieur à 12 mm Hg (et la présence de varices importantes à l'endoscopie) peut définir des candidats probables à une hémorragie, le diagnostic d'un épisode hémorragique ne peut être fait que lors d'une endoscopie d'urgence. Cependant, un gradient porto-hépatique inférieur à 12 mm Hg indique que les varices ne sont pas la cause d'une hémorragie digestive haute.

L'efficacité des shunts porto-caves a été démontrée dans la prévention de nouvelles hémorragies par rupture de varices; cependant, la perte de débit portal est souvent associée à une encéphalopathie hépatique et peut précipiter une insuffisance hépatique. Jusqu'à maintenant, la plupart des mesures hémodynamiques hépato-portales n'ont pu être mises en corrélation avec l'évolution clinique post-opératoire. Toutefois, il reste à déterminer s'il existe des valeurs critiques de la fraction portale du débit hépatique total et du débit portal fonctionnel au-dessus desquelles les anastomoses porto-caves peuvent s'accompagner de résultats cliniques peu satisfaisants. Eventuellement, le shunt porto-cave pourra être réservé aux patients dont la fraction portale ou le débit portal fonctionnel est abaissé. Chez les patients ayant une fraction portale ou un débit portal fonctionnel élevé, les shunts spléno-rénal distal [72] et spléno-cave [65] peuvent préserver une partie du débit portal vers le foie tout en décomprimant le système veineux portal. L'artérialisation de la veine porte, associée au shunt porto-cave, peut être une alternative pour conserver, tout au moins de façon transitoire, le débit hépatique total; les rapports préliminaires sont encourageants [1, 31, 37].

Résumé

L'hypertension portale et le développement de varices œsophagiennes ou gastriques sont les conséquences majeures des anomalies circulatoires survenant au cours des cirrhoses alcoolo-nutritionnelles. Ainsi, les hémorragies par rupture de varices restent la principale cause de décès, en particulier chez les alcooliques qui continuent de boire. La présence de varices importantes lors de l'endoscopie et la mesure d'un gradient porto-hépatique supérieur à 12 mm Hg lors d'un cathétérisme combiné ombilico-portal et sus-hépatique peuvent définir des candidats probables à une hémorragie. Cependant, le diagnostic d'un épisode hémorragique chez ces malades cirrhotiques et porteurs de varices ne peut être fait que lors de l'endoscopie d'urgence. Toutefois, un gradient porto-hépatique inférieur à 12 mm Hg indique que les varices ne sont pas la cause d'une hémorragie digestive haute.

L'efficacité des anastomoses porto-caves a été démontrée par la décompression du système veineux portal et la prévention de nouvelles hémorragies. Cependant, cette chirurgie est souvent associée à une encéphalopathie hépatique et peut précipiter une insuffisance hépatique. Ces graves conséquences seraient dues à la perte d'un flux portal important dont la valeur, absolue ou rapportée au débit hépatique total, n'a pu être mesurée jusqu'ici avant l'intervention. Nous rapportons les résultats obtenus avec une méthode utilisant des courbes de dilution d'indicateur pour estimer la fraction portale du débit hépatique total et le débit portal fonctionnel. Si ces résultats sont confirmés, on pourra établir s'il existe une valeur critique de la fraction portale ou du débit portal fonctionnel au-dessus de laquelle les shunts porto-caves peuvent s'accompagner de résultats cliniques peu satisfaisants. Eventuellement, le shunt porto-cave pourra être réservé aux patients ayant une fraction portale où le débit portal fonctionnel est abaissé. Chez les patients ayant une fraction portale ou un débit portal fonctionnel élevé, un shunt spléno-rénal distal ou un shunt porto-cave associé à une artérialisation de la veine porte, pourra préserver en partie le débit hépatique total.

Summary

Portal hypertension following changes in hepatic circulation remains the major clinical problem in the management of patients with alcoholic cirrhosis of the liver. Medical and surgical treatment of variceal hemorrhage is still associated with a high mortality rate. If "potential bleeders" can be selected by measuring a portohepatic gradient higher than 12 mm Hg (and the presence of large varices at endoscopy), the diagnosis of a bleeding episode from ruptured varices can only be done during emergency endoscopy. However, a portohepatic gradient lower than 12 mm Hg should indicate that varices are not the source of upper gastro-intestinal bleeding.

Portacaval shunts have proven to be efficacious in preventing recurrent bleeding but the loss of portal blood flowing into the liver may aggravate the hepatic failure and is associated with a high incidence of encephalopathy. So far, preoperative estimation of portal flow (either absolute, or relative to hepatic blood flow) could be obtained. We describe a method using multiple indicator dilution curves for the simultaneous estimation of the portal fraction of hepatic blood flow and the functional portal blood flow (or the effective flow to the hepatic cells). If reported data are confirmed, one may determine whether any critical levels of portal fraction or functional portal blood flow exist above which portacaval shunting would give poor clinical results. Eventually, portacaval shunting could be reserved for patients whose portal fraction or functional portal blood flow is reduced. In patients with high portal fraction or functional portal blood flow distal splenorenal shunts may provide less diversion of portal flow while relieving portal hypertension. Arterialization of the portal vein, associated with portacaval shunting may be an alternative to preserve hepatic blood flow; preliminary reports are encouraging.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier Madame Françoise Duchesne, secrétaire médicale, Madame Mireille Desrochers et Monsieur Jacques Pruneau du département de Photographie médicale, Messieurs Roger Huot, Gilles Lachapelle, Robert Boileau, pour leur assistance dans la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

1. Adamsons, B.J., Kinkhabwala, M., Moskowitz, H., Himmelfarb, E., Minkowitz, S. et Lerner, B.: Portacaval shunt with arterialization of the hepatic portion of the portal vein. *Surg. Gyn. Obst.*, **135:** 529-535, 1972.
2. Aoun, J.P., Guillaume, E., Martin, F., Farley, A., Mheir, H., Légaré A. Lavoie, P. et Viallet, A.: Le diagnostic des varices œsophagiennes: étude de l'approche endoscopique, radiologique et hémodynamique. *Union Méd. Canada*, **100:** 2139-2142, 1971.
3. Atkinson, M. et Sherlock, S.: Intrasplenic pressure as an index of portal venous pressure. *Lancet*, **I:** 1325-1327, 1954.
4. Banaszak, E.F., Stekiez, W.J., Grace, R.A. et Smith, J.J.: Estimation of hepatic blood flow using a single injection dye clearance method. *Am. J. Physiol.*, **198:** 877-880, 1960.
5. Bayly, J.H.: The use of the umbilical vein in the diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. *Am. J. Gastroent.*, **41:** 235-242, 1964.
6. Benhamou, J.P., Nicollo, F., Girond, C., Tricot, R., Léger, L. et Fauvert, R.: Etudes sur l'hémodynamique porto-hépatique. I. Mesure du débit sanguin hépatique au moyen d'une méthode utilisant l'or colloïdal radio-actif. Résultats chez les sujets normaux. *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, **6:** 1067-1070, 1961.
7. Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G.P. et Curry, J.J.: The estimation of hepatic blood flow in man. *J. Clin. Invest.*, **24:** 890-897, 1945.
8. Burchell, A.R., Rousselot, L.M. et Panke, W.F.: A seven-year experience with side to side portacaval shunt for cirrhotic ascites. *Ann. Surg.*, **168:** 655-670. 1968.
9. Burchell, A.R., Moreno, A.H., Panke, W.F. et Nealon, T.F. Jr.: Hemodynamic variables and progonsis following portacaval shunts. *Surg. Gyn. Obst.*, **138:** 359-369, 1974.

10. Caesar, J., Shaldon. S., Chiandussi, L., Guevara, L. et Sherlock, S.: The use of Indocyanine Green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin. Sci.*, **21:** 43-57, 1961.
11. Chiandussi, L., Greco, F., Sardi, G., Vaccarino, A., Ferraris, C.M. et Curti, B.: Estimation of hepatic arterial and portal venous blood flow by direct catheterization of the vena porta through the umbilical cord in man. Preliminary results. *Acta Hepatospl.*, **15:** 166-171, 1968.
12. Chiandussi, L.: Umbilicoportal catheterization in diagnosis of liver disease. Chap. 28, Progress in Liver Diseases, Vol. 3. H. Popper, F. Shaffner. Grune and Stratton, New York, 1970, pp. 466-480.
13. Cohn, J.N., Khatri, I.M., Groszmann, R.S. et Kotelanski, B.: Hepatic blood flow in alcoholic liver disease measured by an indicator dilution technic. *Am. J. Med.*, **53:** 704-714, 1972.
14. Conn, H.O. et Lindenmuth, W.W.: Prophylactic portacaval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices. A progress report of a continuing study. *New Eng. J. Med.*, **272:** 1255-1263, 1965.
15. Conn, H.O. et Lindenmuth, W.W.: Prophylactic portacaval anastomosis in cirrhotic patients with esophageal varices and ascites. Experimental design and preliminary results. *Am. J. Surg.*, **117:** 656-661, 1969.
16. Dencker, H., Göthlin, J., Olin, T. et Tibblin, S.: Portal circulation in humans studied by a dye dilution technique. *Eur. Surg. Res.*, **4:** 81-89, 1972.
17. Dobson, E.L. et Jones, H.B.: The behaviour of intravenously injected particulate material: its rate of disappearance from blood stream as a measure of liver blood flow. *Acta Med. Scand.*, **144:** Supplément **273:** 1-71, 1952.
18. Garceau, A.J., Chalmers, T.C. and the Boston-Hospital Liver Group: The natural history of cirrhosis. I. Survival with esophageal varices. *New Eng. J. Med.*, **268:** 469-473, 1963.
19. Gonzales-Carbalhaes, O.: Portography: a preliminary report of a new technique via the umbilical vein. *Clin. Proc. Child. Hosp.*, **15:** 120, 1959.
20. Goresky, C.A.: A linear method for determining liver sinusoidal and extravascular volume. *Am. J. Physiol.*, **204:** 626-640. 1963.
21. Groszmann, R., Kotelanski, B., Cohn, J.N. et Khatri, I.M.: Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoolic liver disease. *Am. J. Med.*, **53:** 715-722, 1972.
22. Halpern, B.N., Biozzi, G., Pequignot, G., Delaloye, B., Stiffel, C. et Mouton, D.: Mesure de la circulation sanguine du foie et de l'activité phagocytaire du système réticulo-endothélial chez le sujet normal et le sujet cirrhotique. *Pathol. Biol.*, **7:** 1637-1653, 1959.
23. Huet, P.M., Lavoie, P. et Viallet, A.: Simultaneous estimation of hepatic and portal blood flows by an indicator technique. *J. Lab. Clin. Med.*, **82:** 836-846- 1973.
24. Huet, P.M., Lavoie, P. et Viallet, A.: Sinusoidal fraction of portal blood flow: estimation by a multiple indicator dilution method in dogs (abstract). *Gastroenterology*, **65:** 547, 1973.
25. Iwatsuki, S. et Reynolds, T.B.: Effect of increased intra-abdominal pressure in hepatic hemodynamics in patients with chronic liver disease and portal hypertension. *Gastroenterology*, **65:** 294-299, 1973.
26. Jackson, F.C., Perrin, E.B., Smith, A.G., DaGradi, A.E. et Nadal, H.M.: A clinical investigation of the portacaval shunt. II. Survival analysis of the prophylactic operation. *Am. J. Surg.*, **45:** 22-42, 1968.
27. Joly, J.G., Bernier, J., Lavoie, P., Légaré, A. et Viallet, A.: Hemodynamic and radiological evaluation of patients with hepatic or pancreatic disease by combined umbilicoportal and systemic venous catheterization. *Can. Med. Assoc. J.*, **98:** 16-24. 1968.
28. Joly, J.G., Marleau, D., Lavoie, P., Bernier, J., Joubert, G. et Viallet, A.: Calcul du débit hépatique chez 26 cirrhotiques par la méthode de perfusion continue de B.S.P. et d'I.C.G. (abstract). *Union Méd. Canada* **98:** 128, 1969.
29. Lavoie, P. et Viallet, A.: Une voie nouvelle d'accès à la veine porte: la veine ombilicale. *Can. J. Surg.*, **8:** 428-434, 1965.
30. Lavoie, P., Légaré, A. et Viallet, A.: Portal catheterization via the round ligament of the liver. *Am. J. Surg.*, **114:** 822-830, 1967.
31. Lavoie, P., Lim, E., Huet, P.M., Joly, J.G., Marleau, D. et Viallet, A.: Augmentation par artérialisation hépatique de la tolérance à la décompression portale. *Union Méd. Canada*, (en préparation).
32. Lebrec, D., Sicot, C. et Benhamou, J.P.: Débit sanguin hépatique, hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose alcoolique. *Arch. Fr. Mal. Ap. Dig.*, **62:** 465-471, 1973.
33. Leevy, C.M., Zinke, M.R., Baber, J. et Chey, W.Y.: Observations on the influence of medical therapy on portal hypertension in hepatic cirrhosis. *Ann. Int. Med.*, **49:** 837-851, 1958.
34. Linton, R.R., Ellis, D.C. et Geary, J.E.: Critical comparative analysis of early and late results of splenorenal and direct portacaval shunts performed in 169 patients with portal cirrhosis. *Ann. Surg.*, **154:** 446-459, 1961.
35. Lundbergh, P. et Strandell, T.: The effect of physical exercise on the wedged and free hepatic venous pressure in normal men. *Acta Med. Scand.*, **194:** 211-214, 1973.
36. McDermott, W.F. Jr.: Evaluation of the hemodynamics of portal hypertension in the selection of patients for shunt surgery. *Ann. Surg.*, **176:** 449-454, 1972.
37. Maillard, J.N., Rueff, B., Prandi, D. et Sicot, C.: Hepatic arterialization and portacaval shunt in hepatic cirrhosis. *Arch. Surg.*, **108:** 315-320, 1974.
38. Marleau, D., Hoanca, O., Pointard, L. et Benhamou, J.P.: A new method to assess separately portal and hepatic arterial blood flow in dog and man. *Digestion*, **4:** 163-164, 1971.
39. Mikkelsen, W.P.: Therapeutic portacaval shunt. Preliminary data on controlled trial and morbid effects of acute hyaline necrosis. *Arch. Surg.*, **108:** 302-305, 1974.
40. Millette, B., Chartrand, R., Lavoie, P. et Viallet, A.: The extra-hepatic uptake of radioactive colloidal gold in cirrhotic patients as an index of liver function and portal hypertension. *Am. J. Dig. Dis.*, **18:** 719-728, 1973.
41. Mitra, S.K.: Hepatic vascular changes in human and experimental cirrhosis. *J. Pathol. Bacteriol.*, **92:** 405-414, 1966.
42. Myers, J.D. et Taylor, W.Y.: An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of an hepatic venule. *J. Clin. Invest.*, **30:** 662-663, 1951.
43. Nakamura, T., Nakamura, S., Aikawa, T., Kera, K. et Sasaki, K.: Measurement of hepatic arterial and portal venous blood flow in hepatic diseases. *Angiology*, **22:** 46-54, 1971.
44. Popper. H., Elias, H. et Petty, D.E.: Vascular pattern of the cirrhotic liver. *Am. J. Clin. Pathol.*, **22:** 717-729, 1912.
45. Price, J.B., Voorhees, A.B. Jr. et Britton, R.C.: Operative studies in portal hypertension. *Arch. Surg.*, **95:** 843-852, 1967.
46. Read, A.E., Laidlaw, J. et Sherlock, S.: Neuropsychiatric complications of portacaval anastomosis. *Lancet*, **I:** 961-963, 1961.
47. Reichle, F.A., Sovak, M., Soulen, R. et Rosemond, G.P.: Portal vein blood flow determination in the unanesthetized human by umbilicoportal cannulation. *J. Surg. Res.*, **12:** 146-150, 1972.
48. Reichman, S., Davis, W.D., Storaasli, J.P. et Gorli, N.: Measurement of hepatic blood flow by indicator dilution techniques. *J. Clin. Invest.*, **37:** 1848-1856, 1958.
49. Resnick, R.H., Chalmers, T.C., Ishihara, A.M., Garceau, A.J., Callow, A.D., Schimmel, E.M. et O'Hara, E.T., The Boston Inter-Hospital Liver Group: A controlled study of prophylactic portacaval shunt. A final report. *Ann. Int. Med.*. **70:** 675-688, 1969.
50. Reynolds, T.B.: Hepatic circulatory changes after shunt surgery. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **170:** 379-389, 1970.
51. Reynolds, T.B.: Promises! Promises! Hemodynamics and portal-systemic shunt. *New Eng. J. Med.*, **290:** 1484-1485, 1974.
52. Reynolds, T.B.: The role of hemodynamic measurements in portosystemic shunt surgery. *Arch. Surg.*, **108:** 276-281, 1974.
53. Reynolds, T.B., Geller, H.M., Kuzma, O.T. et Redeker, A.G.: Spontaneous decrease in portal pressure with clinical improvement in cirrhosis. *New Eng. J. Med.*, **263:** 734-739, 1960.
54. Reynolds, T.B. et Redeker, A.G.: Hepatic hemodynamics and portal hypertension. Chap. 27. Progress in Liver Diseases. Vol. 2, Edited by H. Popper and F. Shaffner, New York, Grune and Stratton, 1965, pp. 457-473.
55. Shackman, R., Graber, I.G. et Melrose, D.G.: Liver blood flow and general anaesthesia. *Clin. Sci.*, **12:** 307-315, 1953.
56. Schaffner, F. et Popper, H.: Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology*, **44:** 239-242, 1963.
59. Shaldon, S., Chiandussi, L., Guevara, L., Caesar, J. et Sherlock, S.: The estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat denaturated human serum albumin labelled with I^{131}. *J. Clin. Invest.*, **40:** 1346-1354, 1961.
58. Sherlock, S.: Haematemesis in portal hypertension. *Brit. J. Surg.*, **51:** 746-749, 1964.
59. Smith, G.W.: Use of hemodynamic selection criteria in the management of cirrhotic patients with portal hypertension. *Ann. Surg.*, **179:** 782-790, 1974.
60. Stone, R.M., tenHove, W., Effros, R. et Leevy, C.M.: Portal venous blood flow: its estimation and significance (abstract). *Gastroenterology*, **62:** 186, 1972.
61. Strandell. T., Erwald, R., Kulling, K.G., Lundbergh, P., Marions, O. et Wiechel, K.L.: Simultaneous determination of portal vein and hepatic artery blood flow by indicator dilution technique in awake man. *Acta Med. Scand.*, **191,** 139-140, 1972.
62. Strandell, T., Erwald, R., Lundbergh, P. et Wiechel, K.L.: Estimation of lobar hepatic blood flow and extractions in severe liver cirrhosis. *Acta Med. Scand.*, **194:** 219-220, 1973.
63. Suzuki, J., Nakayasu, A., Kaware, K., Takeda, H. et Honjo, I.: Surgical significance of anatomic variations of the hepatic artery. *Am. J. Surg.*, **122:** 505-512, 1971.
64. Taylor, F.W.: Portal tension and its dependence on external pressure. *Ann. Surg.*, **140:** 652-660, 1954.
65. Teixeira, E.D., Uyu, H., Conn, J. Jr. et Bergan, J.J.: Selective decompression of esophagogastric varices. *Arch. Surg.*, **96:** 4-8, 1968.
66. Ueda, H., Unuma, T., Iio, M. et Kameda, H.: Measurement of hepatic arterial and portal blood flow and circulation time via hepatic artery and portal vein with radio-isotope. *Japan Heart J.*, **3:** 154-166, 1962.
67. Vennes, J.A.: Transhepatic pressure measurements. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **170:** 193-200, 1970.
68. Viallet, A., Joly, J.G., Marleau, D. et Lavoie, P.: Comparison of free portal venous pressure and wedged hepatic venous pressure in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology*, **59:** 372-375, 1970.
69. Viallet, A., Légaré, A. et Lavoie, P.: Hepatic and umbilicoportal catheterization in portal hypertension. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **170:** 177-188, 1970.
70. Viallet, A., Légaré, A., Côté, J. et Lavoie, P.: Alcoholic cirrhosis of the liver without portal hypertension (abstract). *Gastroenterology*, **60:** 195, 1971.
71. Warren, W.O., Fomon, J.J., Viamonte, M., Martinez, L.O. et Kalser, M.: Spontaneous reversal of portal venous blood flow in cirrhosis. *Surg. Gyn. Obst.*, **126:** 315-323, 1968.
72. Warren, W.D., Fomon, J.J. et Zeppa, R.: Further evaluation of selective decompression of varices by distal splenorenal shunt. *Ann. Surg.*, **169:** 652-660, 1969.
73. White, J.J., Slapak, M. et MacLean, L.D.: Extracorporeal portosystemic shunt for portal hypertension. *Surgery*, **63:** 17-28, 1968.

LES PROTÉINES Y ET Z : RÔLE PHYSIOLOGIQUE ET PHYSIO-PATHOLOGIQUE

Seymour MISHKIN

Classiquement, le métabolisme hépatique de la bilirubine était décrit de façon simple: après sa libération dans le plasma, la bilirubine non conjuguée, étroitement liée à l'albumine, se dissocie de l'albumine avant son entrée dans l'hépatocyte où elle est conjuguée par un processus enzymatique avec l'acide glucuronique pour former les mono et diglucuronides de bilirubine. Ces composés hydrosolubles sont ensuite excrétés dans l'intestin par l'intermédiaire des canaux biliaires. Ce schéma des faits expliquait les deux formes d'hyperbilirubinémie observées en clinique (Tableau I).

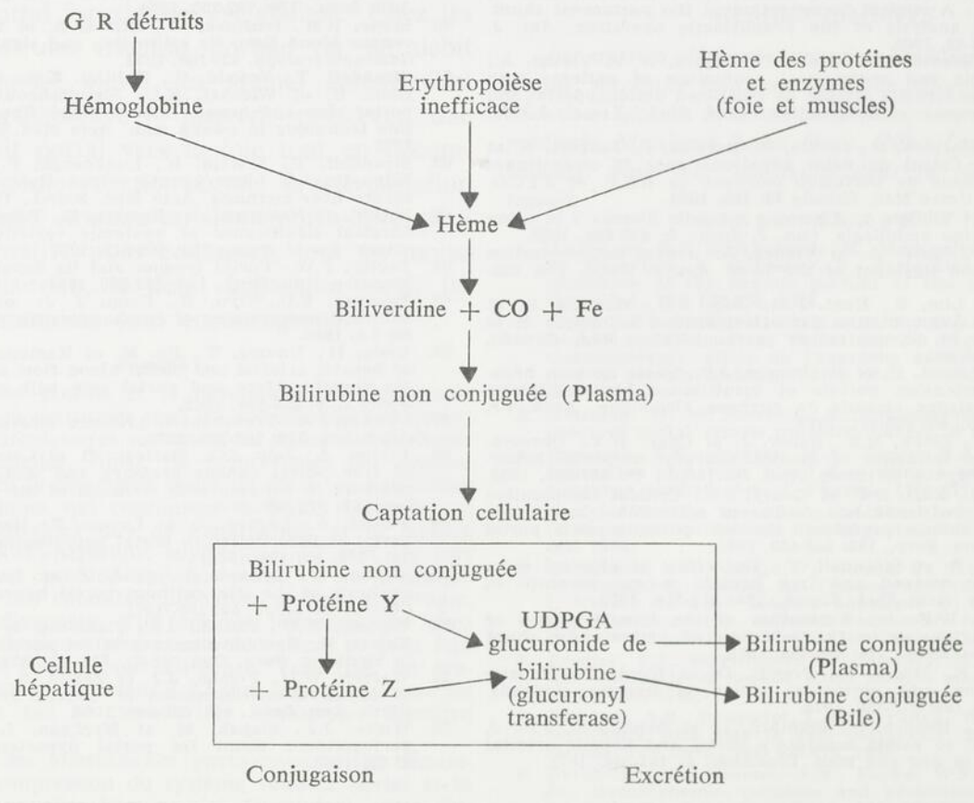
D'une part, l'hyperbilirubinémie de type non conjuguée était due : soit à une surproduction de bilirubine comme dans l'hémolyse ou l'érythropièse inefficace, soit à des anomalies enzymatiques diverses de l'uridine-diphosphate-glucoronyltransférase allant de son absence totale ou de sa déficience plus ou moins partielle (syndrome de Criggler-Najjar, ictère physiologique du nouveau-né, maladie de Gilbert) à son inhibition enzymatique (syndrome de Lucey-Driscoll et l'ictère [3] observé chez les enfants nourris au lait maternel contenant des substances à noyau pregnange 3α, 20β diol [20].

D'autre part, l'hyperbilirubinémie de type conjuguée est due à un trouble de l'excrétion de la bilirubine conjuguée par la cellule hépatique dans les voies biliaires (canaux biliaires intrahépatiques, puis canaux biliaires extrahépatiques) et finalement de son élimination dans l'intestin.

Des progrès, notamment dans la compréhension de l'hyperbilirubinémie non conjuguée, ont récemment été accomplis, et le mécanisme de la captation hépatique de la bilirubine non conjuguée une fois dissociée de la sérum-albumine a commencé à s'éclaircir. En effet, les molécules de bilirubine non conjuguée diffusent à travers la membrane plasmitique du foie et parviennent dans le cytoplasme hépatique, où au lieu d'être maintenues en solution, étant non hydrosolubles, elles se lient à une ou plusieurs protéines spécialisées dites de transport [11].

TABLEAU I

MÉTABOLISME DE LA BILIRUBINE



Ces protéines cytoplasmiques appelées Y et Z non seulement véhiculent les molécules de bilirubine jusqu'au réticulum endoplasmique où a lieu la conjugaison, mais jouent aussi un rôle important dans la captation hépatique de la bilirubine du fait de leur grande concentration. Elles favorisent également dans une large mesure la capacité de stockage de la bilirubine par le foie (voir Fig. 1).

Plusieurs faits suggèrent d'ailleurs ce rôle de transport de la bilirubine par des protéines cytoplasmiques hépatiques dans les nombreuses formes d'hyperbilirubinémie non conjuguée [7]. Après avoir rappelé quelques observations qui ont conduit à individualiser les protéines Y et Z véhicules de bilirubine, nous envisagerons les données actuelles concernant leurs propriétés et leur rôle physiologique. L'étude très intéressante de Goresky [9, 10] dans laquelle est mesurée la dynamique de la captation hépatique de la bilirubine et d'autres substances ne sera pas discutée ici.

Si on le compare à d'autres organes, le foie est capable, de façon préférentielle, de capter la bilirubine, la BSP et d'autres anions organiques du plasma par les cellules parenchymateuses. Par exemple, lorsqu'on injecte, chez le rat, de la bilirubine radioactive par voie intraveineuse, l'on retrouve après cinq minute 65% de la dose injectée au niveau du foie et 85% de cette fraction est associée au liquide surnageant de l'homogénat de foie [4, 5]. Le fait que la bilirubine non conjuguée soit relativement insoluble en milieu aqueux au pH physiologique [6], et que l'albumine qui normalement se combine à la bilirubine dans le sérum soit seulement retrouvée en quantité infime dans les cellules hépatiques [19] suggère que la bilirubine est primitivement liée à des protéines autres que l'albumine dans le cytoplasme des hépatocytes [5, 18]. Des travaux effectués dans le laboratoire du docteur Arias ont montré que la bilirubine radioactive ajoutée *in vitro* à la fraction surnageante de l'homogénat de foie était principalement liée à deux protéines. Ces protéines ont été isolées à partir de la fraction surnageante de l'homogénat de foie suivant leur poids moléculaire par la méthode chromatographique au gel sephadex. La Fig. 1 montre qu'une petite quantité de la bilirubine radioactive est associée à des protéines de poids moléculaire élevé indiquées par X. Dans les autres tubes, on note une liaison préférentielle de la bilirubine aux fractions appelées Y et Z. Une seule protéine Y et une seule protéine Z ont été isolées à partir des colorants de ces fractions. Y, la plus importante protéine de transport de la bilirubine, est retrouvée dans 5% des protéines cytoplasmiques de foie de rat [8], alors que la protéine Z a une concentration plus faible [7].

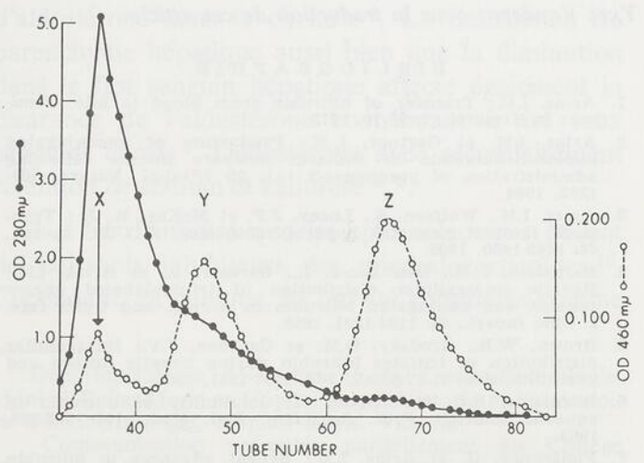


Fig. 1 — Filtration de Sephadex G-75 de la fraction surnageante de foie de rat après addition de ^{14}C bilirubine non conjugée. La protéine est indiquée par O.D. 280 mμ.

D'autres faits plaident en faveur de la captation de la bilirubine et d'autres anions organiques par ces deux protéines:

1) Chez le rat les protéines Y et Z sont présentes dans les hépatocytes et non dans les cellules de Kupffer.

2) Des drogues telles que l'acide flavaspidique et le bunamyodyl perturbent la captation hépatique de la bilirubine et de la BSP *in vivo* du fait d'un mécanisme compétitif au niveau de la protéine Z (dans sa liaison avec la bilirubine et la BSP) [11].

3) Chez le rat, l'administration de phénobarbital, d'insecticides et d'autres drogues augmente *in vivo* la captation hépatique de la bilirubine et simultanément accroît la concentration en protéine Y [20].

4) Des études sériées, pratiquées chez le porc [12] et le singe [13] ont révélé, l'absence de protéine Y alors qu'elle est la protéine essentielle de transport chez le fœtus et l'animal nouveau-né. La protéine Z se trouve à un taux bas au cours des premières semaines de la vie fœtale et augmente peu avant la naissance pour atteindre les valeurs de l'adulte. Au cours de l'ictère physiologique du nouveau-né, observé également chez le singe, la concentration en protéine Y augmente, coïncidant avec la maturation du mécanisme de captation hépatique de la BSP en même temps que disparaît l'ictère physiologique.

5) Des études phylogénétiques ont révélé l'absence des fractions Y et Z dans le foie des poissons et des amphibies qui respirent dans l'eau, alors que des quantités importantes de ces mêmes protéines sont retrouvées chez les amphibies à respiration aérienne, les reptiles, les oiseaux, et tous les mammifères étudiés, y compris l'homme. La présence de la protéi-

ne Y semble en corrélation, chez les espèces, avec la capacité de transporter sélectivement la BSP du plasma au foie. La métamorphose du tétard est aussi associée avec l'apparition de cette protéine [14].

Le mécanisme de captation hépatique de la bilirubine et d'autres anions organiques des protéines à partir du plasma dépendrait de la dissociation de ces anions des protéines plasmatiques. Il y aurait une diffusion non ionique de ce composé libre à travers la membrane cellulaire et ce n'est que par la suite qu'aurait lieu dans le cytoplasme de l'hépatocyte la liaison avec la protéine Y ou Z. Selon Goresky, la captation efficace de la bilirubine s'effectue malgré le flux bidirectionnel de la bilirubine à travers la membrane plasmatique [9, 10]. Les protéines Y et Z semblent agir sur la captation hépatique de la bilirubine en contrôlant le taux de sa sécrétion. L'excrétion de la bilirubine par les cellules hépatiques est en grande partie fonction de la quantité des protéines Y et Z, de leur pouvoir de liaison et de leurs affinités respectives [1].

Il est intéressant de noter qu'il existe une similitude entre la protéine Y et une protéine de transport des métabolites du cortisol et de nombreux carcinogènes, laquelle est appelée ligandin [15]. La ligandin a un poids moléculaire voisin de 44,000 et se lie à la bilirubine, la BSP, le vert d'indocyanine, les opacifiants utilisés en cholécystographie, plusieurs porphyrines, de nombreux métabolites carcinogènes, des métabolites du cortisol, l'œstradiol et le stilbestérol, les hormones thyroïdiennes et l'hématine. Elle constitue non seulement 5% des protéines cytoplasmiques hépatiques du rat, mais elle a été également retrouvée dans 2% des protéines constituant la fraction surnageante des homogénats d'intestin grêle et des tubules rénaux. Quant au rôle physiologique de la protéine Y ou ligandin dans ces tissus extrahépatiques, il est loin d'être élucidé.

Par contre, la protéine Z, différente de la protéine Y, a un poids moléculaire voisin de 14 000. Elle se lie à la bilirubine, au vert d'indocyanine, à la BSP, au rose bengale, à des drogues variées comme l'acide flavaspidique, à quelques produits opacifiant la vésicule biliaire et tout récemment aux acides gras libres et à leurs dérivés acyl-coenzyme-A [16, 17]. La protéine Z a été retrouvée dans le cytoplasme des cellules hépatiques, de l'intestin grêle, du myocarde, des muscles du squelette, du rein et du tissu adipeux. Le rôle de la protéine Z dans la captation et l'utilisation des acides gras par plusieurs tissus fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. Dans cet ordre d'idée, une hypothèse séduisante est de considérer l'hyperbilirubinémie observée durant le jeûne comme étant due à une inhibition compétitive de la captation de la bilirubine par les acides gras libres dont le taux s'élève durant le jeûne.

Cependant, le rôle des protéines cytoplasmiques hépatiques de transport dans la captation hépatique de la bilirubine comme dans la physiopathologie de l'ictère n'est pas encore définitivement établi. Ces données récentes nous fournissent une approche et une interprétation nouvelles de ces processus et ont suscité un grand nombre de recherches dans ce domaine.

Résumé

Deux protéines cytoplasmiques: Y et Z, présentes dans le foie ainsi que dans d'autres tissus, ont une grande affinité pour la bilirubine et d'autres anions organiques. On pense que ces protéines sont impliquées dans la captation hépatique de la bilirubine. Le fait, que les protéines Y et Z ne soient pas retrouvées chez les animaux dont le foie est incapable de capter la bilirubine, confirme cette hypothèse.

Par ailleurs, il est possible que l'ictère physiologique du nouveau-né soit la conséquence de la faible teneur de foie en protéine Y à la naissance.

Summary

Y and Z, two cytoplasmic proteins present in liver and other tissues, have a high affinity for bilirubin and other organic anions. It has been proposed that these proteins are involved in the hepatic uptake of bilirubin. In agreement with this hypothesis, Y and Z proteins are absent in those animal species whose livers are unable to take up bilirubin. In addition, it is possible that the "physiologic jaundice of the newborn" may result from initially low values of Y protein at birth. Further details regarding the localization, concentration and binding proteins of Y and Z are discussed.

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement les docteurs Hocine Asselah et Yves Vandeput pour la traduction de cet article.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arias, I.M.: Transfer of bilirubin from blood to bile. *Seminars in Hematol.*, **9**: 55-70, 1972.
2. Arias, I.M. et Gartner, L.M.: Production of unconjugated hyperbilirubinemia in fullterm newborn infants following administration of pregnance-3 (α), 20 (β)-diol. *Nature*, **203**: 1292, 1964.
3. Arias, I.M., Wolfson, S., Lucey, J.F. et McKay, R. Jr.: Transient familial neonatal hyperbilirubinemia. *J. Clin. Invest.*, **44**: 1442-1450, 1965.
4. Bernstein, L.H., Ben Ezzer, L., Gartner, L. et Arias, I.M.: Hepatic intracellular distribution of tritum-labeled unconjugated and conjugated bilirubin in normal and Gunn rats. *J. Clin. Invest.*, **45**: 1184-1201, 1966.
5. Brown, W.R., Grodsky, G.M. et Carbone, J.V.: Intracellular distribution of tritiates bilirubin during hepatic uptake and excretion. *Am. J. Physiol.*, **207**: 1237-1241, 1965.
6. Burnstine, R.C. et Schmid, R.: Solulibility of bilirubin in aqueous solution. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **109**: 356-358, 1962.
7. Fleischner, G. et Arias, I.M.: Recent advances in bilirubin formation, transport, metabolism and excretion. *Am. J. Med.*, **49**: 576-589, 1970.
8. Fleischner, G., Robbins, J. et Arias, I.M.: A major cytoplasmic anion-binding protein in rat liver. *J. Clin. Invest.*, **51**: 677-684, 1972.

9. Goresky, C.: The hepatic uptake and excretion of sulfobromopthalein and bilirubin. *Canad. Med. Ass. J.*, **92:** 851, 1965.

10. Goresky, C.A. et Bach, G.G.: Membrane transport and the hepatic circulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **170:** 18, 1970.

11. Levi, A.J., Gatmaitan, Z. et Arias, I.M.: Two hepatic cytoplasmic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromopththalein, and other anions. *J. Clin. Invest.*, **43:** 2156-2167, 1969.

12. Levi, A.J., Gatmaitan, Z. et Arias, I.M.: Deficiency of hepatic organic anion-binding protein as a possible cause of nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn. *Lancet*, **19:** 139, 1969.

13. Levi, A.J., Gatmaitan, Z. et Arias, I.M.: Deficiency of hepatic organic anion-binding protein, impaired organic anion uptake by liver and "physiologic" jaundice in newborn monkeys. *New Eng. J. Med.*, **283:** 1133-1136, 1970.

14. Levine, R.I., Reyes, H., Levi, A.J., Gatmaitan, S. et Arias, I.M.: Phylogenetic study of organic anion transfer from plasma into the liver. *Nature, Lond.*, **231:** 277-279, 1971.

15. Litwack, G., Ketterer, B. et Arias, I.M.: Ligandin: a hepatic protein which binds steroids, bilirubin, carcinogens and a number of exogenous organic anions. *Nature, Lond.*, **234:** 466-467, 1971.

16. Mishkin, S., Stein, S., Gatmaitan, S. et Arias, I.M.: The binding of fatty acids to cytoplasmic proteins: Binding to Z protein and other tissues of the rat. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **47:** 997-1003, 1972.

17. Mishkin, S. et Turcotte, R.: The binding of long chain fatty acid to CoA to Z, a cytoplasmic protein present in liver and other tissues of the rat. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **57:** 918-926, 1974.

18. Odell, G.B., Natschka, J.C. et Storey, B.: The distribution of bilirubin in liver and kidney in jaundiced rats. *Pediatrics*, **37:** 51-61, 1966.

19. Peters, T. Jr: The biosynthesis of rat serum albumin. *J. Biol. Chem.*, **237:** 1181, 1962.

20. Reyes, H., Levi, J., Gatmaitan, Z. et Arias, I.M.: Studies of Y and Z, two hepatic cytoplasmic organic anion-binding proteins: effect of drugs, chemicals, hormones and cholestasis. *J. Clin. Invest.*, **50:** 2242-2252, 1971.

LE TRAITEMENT DE L'ASCITE RÉSISTANT DES CIRRHOTIQUES

A. ARONOFF, F.R.C.P.(C) et I. NAYARAI, B.Sc.

L'ascite résistant aux diurétiques est rare avec les méthodes modernes de traitement [1]. Lorsque rencontré, il est associé à une pathologie hépatique avancée, sévère, aiguë ou chronique. Les tentatives persistantes de provoquer la diurèse amènent les complications redoutées de l'hyponatrémie, de l'hypokaliémie, la sur-hydratation due à l'insuffisance de diurèse aqueuse, de l'azotémie ainsi que des épisodes fréquentes de coma hépatique [2, 3].

A ce stade il est habituellement recommandé que les diurétiques soient cessés et qu'une diète sévère hyposodée soit administrée avec restriction hydrique et repos au lit [2]. Un séjour prolongé à l'hôpital peut chez certains de ces patients amener une compensation hépatique [4, 5].

Les anomalies électrolytiques et les manifestations cliniques secondaires, sont dans une large mesure reliées à une stimulation du mécanisme rénine-angiotensine-aldostérone qui serait initiée par une diminution de la perfusion corticale rénale [6].

Ceci resulte en une élévation du taux de sécrétion d'aldostérone dans la cirrhose [7]. La destruction du parenchyme hépatique aussi bien que la diminution dans le flot sanguin hépatique affecte également la clearance de l'aldostérone contribuant à des taux sanguins élevés [7] d'aldostérone avec secondairement rétention de sodium et kaliurèse [8, 9].

Il a été démontré que les spironolactones étaient de puissants inhibiteurs des minéralocorticoïdes [10]. Cependant, en clinique, ils ont été considérés comme des diurétiques relativement faibles et il a toujours été recommandé de les employer en combinaison avec d'autres diurétiques jusqu'à des doses de 200 mgs par jour [11, 12].

Des publications récentes sur l'emploi de la spironolactone à des doses jusqu'à 600 mgs par jour dans l'hyperaldostéronisme primaire et chez certains patients hypertendus [13] avec aldostérone normal et rénine basse, dans l'ascite cirrhotique [14], et dans l'insuffisance cardiaque résistante [15] suggèrent que la spironolactone à fortes doses, seule, pourrait être un traitement adéquat dans ces conditions, et que la dose requise peut être fonction du degré d'hyperaldostéronisme [15, 16].

Cette étude a été entreprise pour étudier la valeur de l'emploi de la spironolactone à fortes doses dans le traitement de «l'ascite résistant» des cirrhotiques chez qui le traitement diurétique conventionnel a dû être cessé à cause du développement d'azotémie et/ou d'hyponatrémie ou d'épisodes récurrents de coma hépatique. La réponse au traitement a été enregistrée par la prise quotidienne du poids et par des examens fréquents du rapport Na/K urinaire aux diverses doses de spironolactone.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Neuf patients porteurs d'une cirrhose de Laennec et un patient d'une cirrhose cryptogénique avec ascite important ont été admis dans le département de médecine de l'hôpital Reine-Marie ou de l'hôpital Royal Victoria. Le diagnostic de cirrhose était basé sur l'histoire clinique, l'examen physique et les tests de laboratoire et confirmé par une biopsie hépatique chez tous les patients. En cours d'hospitalisation, les patients avaient reçu des traitements diurétiques variés pendant 5 à 40 jours et ont été inclus dans l'étude, lorsque les diurétiques durent être cessés à cause de

Département de Médecine et de Gastro-Entérologie, Hôpital Reine-Marie et Hôpital Royal Victoria et Laboratoire d'Endocrinologie, Hôpital Royal Victoria.

Communication présentée partiellement au Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada, Edmonton, janvier 1973.

Tirés à part: Dr. A. Aronoff, Hôpital Reine-Marie, 4565, Chemin de la Reine-Marie, Montréal.

l'insuffisance de diurèse (2 patients), à cause du développement d'azotémie (50 à 55 mgs %), et/ou d'hyponatrémie (122 à 128 mEq/1) (6 patients), ou de coma hépatique récidivant (2 patients). Tous les patients montraient un ascite important avec l'une ou l'autre des complications notées ci-dessus et chez tous les patients on notait un appétit médiocre et des ingestas alimentaires déficients.

Les patients furent gardés au repos au lit, avec une diète à 10 à 20 mEq de sodium et 80 à 100 mEq de potassium par jour. Les liquides ont été restreints de 400 à 1200 cc par jour selon de degré d'hyponatrémie présent. Les patients furent pesés quotidiennement. Des collections d'urine des 24 heures quotidiennes furent faites pour la détermination du rapport Na/K urinaire. La détermination du BUN, des électrolytes sériques, les tests hématologiques de routine, les tests de fonction hépatique ont été faits à intervalles pour évaluer l'évolution du patient. Des paracentèses furent faites uniquement pour obtenir de petites quantités de liquide dans un but diagnostic.

L'administration de spironolactone a été commencée après la cessation de diurétiques et après obtention de plusieurs urines de contrôle pour la mesure des concentrations de Na/K primaires. La spironolactone a été commencée à la dose de 100 à 200 mgs par jour en doses fractionnées et augmentée de 100 à 200 mgs par jour à des intervalles variés s'il n'y avait pas de changement dans le poids et si le rapport urinaire Na/K ne montrait pas de changements significatifs. Aucun supplément potassique ne fut donné. Les patients 5 et 7 chez qui le traitement a dû être cessé à cause d'épisodes de coma hépatique récidivant ont requis seulement 125 mgs et 100 mgs de spironolactone respectivement pour obtenir une diurèse satisfaisante.

Le dosage de rénine plasmatique par «bioassay»[7,10], ainsi que les dosages d'angiotensine par «radioimmunoassay» [18], d'aldostérone plasmatique [19] et de taux de sécrétion d'aldostérone [20, 21] ont été faits au laboratoire d'endocrinologie de l'hôpital Royal Victoria. Ces études ont été faites sur 6 patients recevant de fortes doses de spironolactone et présentant une diurèse sodique importante et montrant une balance sodique négative, et chez 4 patients plus tard au cours de l'évolution clinique après qu'ils eurent présenté une perte de poids modérée et après une période de cessation de spironolactone de 5 jours. Durant cette dernière période, il y a eu une chute marquée dans l'excrétion du sodium urinaire et un gain de poids associé.

RÉSULTATS

Le Tableau I montre les résultats pertinents dans le groupe de patients étudiés. Le groupe comprend 9 hommes et une femme dont l'âge varie de 54 à 65 ans. Trois patients ont montré une rétention d'urée — BUN de 51 à 56 mgs%; deux patients avec une azotémie légère de 23 à 26 mgs%. Une élévation modérée de la créatinine sérique à 3.3 mg chez un patient et une élévation légère chez 5 patients variant de 1.4 à 1.7 mg%. Tous les patients ont montré une diminution légère à modérée de l'albumine sérique. Quatre patients ont montré une hyponatrémie avec un sodium sérique de 122 à 128 mEq/1. Les concentrations initiales de sodium urinaire variaient de 2 à 11 mEq/1 et le potassium de 20 à 66 mEq/1. Tous les patients avaient un rapport initial Na/K de moins de 1.

Huit des dix patients ont répondu à des dosages de spironolactone de 100 mgs à 600 mgs par jour, tel que noté dans le Tableau 1. Le tableau indique la dose maximale efficace de spironolactone requise chez chaque patient. Chez deux patients (nos 2 et 7) les diurétiques ont dû être cessés à cause d'épisodes récidivants de coma hépatique et ces patients ont requis seulement 125 mgs et 100 mgs de spironolactone respectivement afin d'obtenir une diurèse adéquate. Deux patients (nos 8 et 10) n'ont pas montré de perte de poids significative avec des doses de spironolactone de 400 mgs et de 800 mgs respectivement.

Huit des dix patients ont montré une certaine perte de poids s'échelonnant entre 9 et 85 lbs avec une moyenne de 0.31 à 2.5 lbs par jour sur des périodes de 12 à 40 jours de traitement. Le patient no. 8 n'a pas présenté de perte de poids significative et le patient no 10 a perdu deux livres en seize jours. Ceci ne peut être attribué qu'à la réponse au traitement, mais probablement à une inanition progressive.

Le sodium urinaire, bas au début, a augmenté atteignant des valeurs maximales de 45 à 126 mEq/1, alors que des doses maximales de spironolactone étaient employées. La pointe d'inversion du rapport Na/K chez les patients qui ont répondu est survenue de deux à douze jours après le début du traitement à la spironolactone. Tous les patients, sauf deux, ont montré une perte de sodium significative et une balance dite négative. Fait intéressant, chez le patient no 2, même si le rapport urinaire Na/K n'a pas dépassé la valeur de un, il y a eu une augmentation frappante dans l'excrétion urinaire de sodium exprimée en mEq/1 qui surpassait l'ingestion de sodium, résultant en une perte de poids nette. Les patients nos 8 et 10 qui tous deux n'ont pas montré de balance sodique négative ou de perte de poids, ont cependant montré une augmentation dans la concentration de sodium urinaire qui était associée avec des volumes urinaires extrêmement bas, tel que vu dans

TABLEAU I

REPONSE AU PLUS HAUT DOSAGE DE SPIRONOLACTONE
SPIRONOLACTONE DANS L'ASCITE RESISTANT

							Serum T					*Urine*		*Spironolactone*						
Cas	*Obs. 1*	*Sexe*	*Age*	*Max. poids lbs*	*Poids perte lbs*	*Perte de poids jours*	*BUN. Mgs%*	*Créatine Mgs%*	*TP. Gms%*	*Alb. Gm%*	*Na. mEq/1*	*Na. mEq/1*	*K mEq/1*	*Pic I < Na/K = Na. mEq/1*	*Jours de RX*	*Mgs/D*	*Mgs/lbs. Poids corporel*	*Perte de poids 100 Mgs/D*	*Na. Bal. Neg.*	*Remarques*
												(Pre-HDS)		*(Post-HDS)*						
1.	Y.M.*	M	56	219	1.8	85/46	51	1.6	6.8	2.7	124	3	20	126	8-10	600	2.73	.3	Neg.	Azotémie hyponatrémie
2.	P.F.	M	64	129	0.47	9/19	13	1.4	6.9	3.6	122	2	27	55	0+	300	2.32	.16	Neg.	Hyponatrémie
3.	ST.D.*	M	65	193	0.59	15/26	5	1.0	6.4	2.9	144	9	66	78	2	200	1.04	.28	Neg.	Pre-coma avec diurétiques
4.	J.B.*	M	56	184	2.5	35/12	8.0	0.9	6.9	1.8	136	4	29	123	2	600	3.26	.4	Neg.	Résistant aux diurétiques
5.	R.R.	M	64	200	.45	18/40	26	1.7	6.5	2.3	137	5	—	81	7	125	.62	.36	Neg.	Coma récidivant aux diurétiques
6.	R.G.*	M	60	117	0.8	26/19	18	1.1	5.7	2.8	135	2	30	84	2	300	2.52	.26	Neg.	Résistant aux diurétiques
7.	J.S.*	F	58	129	0.4	12/30	23	1.7	7.7	1.5	135	6	27	65	12	100	0.77	.4	Neg.	Coma, hypokalémie
8.	J.L.	M	55	132	0	0/12	51	1.5		2.4	127	7	45	33	9	400	3.03	0	Pos.	Hyponatrémie-azotémie; coma récidivant. Hyperkalémie-hépatome
9.	P.P.	M	54	104	0.31	5/16	8.8	1.1	6.7	2.1	128	5	34	45	3	300	2.88	.1	Neg.	Hyponatrémie
10.	J. ROB*	M	62	162.5	0.3	2/16	56	3.3		2.40	131	12	24	45	4**	800	4.92	.04	Pos.	Azotémie-coma récidivant

* Sous étude endocrinienne. +Na/k jamais égal à 1, mais perte de poids apparaissant encore.

** Urine Na/K ratio 1 sur un seul jour après 4 jours de 800 mgs d'aldostérone par jour (Fig. 2).

T Au début de HDS la thérapie par HDS.

le syndrome hépatorénal alors qu'ils recevaient des doses de 400 et 800 mgs de spironolactone. Le patient nº 8, subséquemment, a évolué vers une insuffisance rénale et hépatique irréversible et a subi une transplantation hépatique au cours de laquelle un petit hépatome a été découvert qui était associé à une obstruction partielle des veines hépatiques. Cette petite lésion à l'apex du foie n'avait pas été détectée en dépit d'une investigation intensive préopératoire. Fait intéressant, après la transplantation hépatique, les fonctions rénales et cérébrales de ce patient sont redevenues complètement normales mais le patient a finalement succombé à une septicémie et à des complications postopératoires. Le patient nº 10 a présenté des hémorragies gastro-intestinales récidivantes et est décédé en coma hépatique irréversible avec une insuffisance rénale progressive.

Les résultats ci-dessus sont aussi représentés graphiquement dans la Fig. 1 qui montre les changements de poids et la concentration de sodium urinaire dans ce groupe de patients alors qu'ils recevaient ou non la spironolactone. Les concentrations de sodium urinaire sont montrées en mEq en ordonnées et les jours de traitement à la spironolactone en abscisses. Le point représente le premier point d'inversion du rapport Na/K qui est survenu de deux à douze jours après le début du traitement à la spironolactone. Ainsi, chez le patient nº 4 le rapport Na/K a dépassé 1 le second jour, le quatrième jour et le dixième jours alors que chez le patient nº 9 le rapport Na/K a dépassé un, le troisième jour et chez le patient nº 2 la concentration de sodium urinaire a augmenté à

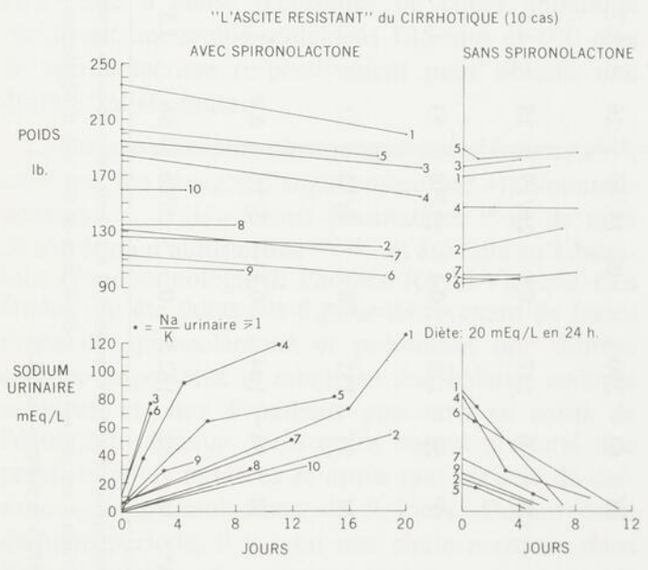


Fig. 1
Perte de poids et excrétion de sodium urinaire et rapport urinaire Na/K chez les patients avec et sans spironolactone. Le premier point sur chaque ligne représente la pointe d'inversion de Na/K < = 1 ou Na/K = > 1.

55 mEq/1 en association avec une certaine perte de poids, mais n'a pas dépassé le niveau de potassium urinaire. Chez ce patient le traitement a été continué à des niveaux de 300 mgs de spironolactone par jour à cause d'une réponse adéquate du poids. Le patient nº 10 a aussi montré une augmentation du sodium urinaire qui n'a jamais dépassé le niveau de potassium urinaire. De plus amples détails dans l'évolution de ce patient sont montrés dans le Tableau I. La Fig. I à droite montre que lorsque la spironolactone était cessée brusquement, la plupart des patients montraient une diminution frappante dans l'excrétion de sodium urinaire en dedans de 24 à 48 heures avec chute rapide du rapport Na/K urinaire en bas de un, (représenté par le premier point) associé au gain de poids, indiquant que même si une amélioration considérable était survenue dans l'état clinique du patient durant la période de diurèse, une diurèse spontanée n'était pas encore établie, puisque la cessation de la spironolactone a résulté en une diminution de la secrétion du sodium urinaire reflétant possiblement un hyperaldostéronisme secondaire persistant et en un gain de poids.

La Fig. III représente les résultats obtenus chez le patient nº 10. Il s'agissait d'un patient de 62 ans, porteur d'une cirrhose de Laënnec avec un ascite résistant, des oedèmes, et des manifestations du syndrome hépatorénal. Le BUN se maintenait à un niveau persistant de 40 à 56 mgs%, et la créatinine sérique entre 2.4 et 3.4 mg%. A cause de l'hyponatrémie dilutionnelle, une restriction aqueuse modérée fut établie et les volumes urinaires étaient toujours moins de 500 cc par jour. En augmentant les doses de spironolactone, en dépit d'une azotémie importante, une augmentation progressive de l'output du sodium urinaire est survenue atteignant des valeurs maximales de concentration de sodium urinaire de 45 mEq/1 avec un rapport Na/K en haut de 1, après 4 jours de traitement à la spironolactone à la dose de 800 mgs par jour.

Le Tableau II montre les taux de secrétion de rénine plasmatique, d'angiotensine, d'aldostérone et d'aldostérone tritié chez 6 des patients, alors qu'ils recevaient de fortes doses de spironolactone et chez 4 patients alors que la médication était cessée. Le diagramme montre une ligne horizontale indiquant la limite supérieure de la normale pour chacun de ces paramètres pour le patient en décubitus avec restriction sodique. A noter, qu'en dépit des niveaux de rénine angiotensine et d'aldostérone, la plupart des patients ont présenté un bloquage satisfaisant de l'aldostérone avec l'emploi de spironolactone résultant en une diurèse efficace. Lorsque la spironolactone était arrêtée, la plupart de ces paramètres de-

TABLEAU II

Patient nº	Date	Plasma * Rénine N/l min.	Angiotensine ug/l/min.	Aldostérone mugms%/ 100 ml	Aldo. sécrétoire taux ug/D	Nas balance	Spironolactone (dose) mg/D
1. Y.M.	2 mai 1972	50	160	—	460	neg.	600
	9 juin 1972	67.4	115	13.2	180	pos.	0
3. T.ST.D.	2 mai 1972	48			1074	neg.	200
	15 mai 1972			47	1174	pos.	0
4. J.B.*	1 juin 1972	25		44.4	280	pos.	0
	12 juin 1972	83.5	121	39	380	neg.	600
6. R.G.	19 mai 1972	278	450	42	480	neg.	300
	30 mai 1972	50	126	26		pos.	0
7. J.S.	17 mai 1972	81	117	24.3		en bal.	100
10. J.T.R.	2 mai 1972	12	148		1010	pos.	100
Courbe normale du NA. restreint et étandu		<40	<50	6-25	450		

* Etudes initiales faites avant de commencer la thérapie au spironolactone.

meuraient encore au-delà de la valeur normale indiquant que la stimulation rénine angiotensine et la production d'aldostérone était encore augmentée et n'était pas retournée à la normale comme on aurait pu s'y attendre si la compensation était survenue. Les taux de sécrétion d'aldostérone étaient dans les limites normales pour 4 patients avant traitement et chez 2 patients après traitement avec la spironolactone à fortes doses. Un patient qui a répondu de façon dramatique à de fortes doses de spironolactone avait des taux de secrétion d'aldostérone extrêmement

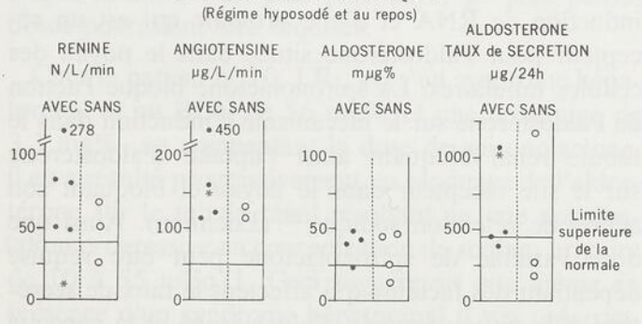


Fig. 2

Rénine plasmatique, angiotensine, aldostérone et taux de secrétion d'aldostérone chez six patients sous SFD et chez quatre patients cinq jours après la cessation de la SFD. Notez valeur normale pour les patients sous restriction sodée et en décubitus.

élevés de plus de 1000 mugm/cc alors qu'il recevait et ne recevait pas de spironolactone à fortes doses. Le patient nº 10 indiqué avec un carré et un point, qui n'a pas répondu au traitement a été étudié avec seulement de fortes doses de spironolactone. Ce patient avait des taux de secrétion extrêmement élevés au niveau d'angiotensine, mais curieusement de bas niveaux de rénine.

La spironolactone ne semble pas avoir eu d'effets sur la méthodologie chimique employée pour déterminer la rénine-angiotensine, l'aldostérone, ou le taux de secrétion d'aldostérone puisque ces niveaux sont demeurés inchangés chez plusieurs des patients alors qu'ils recevaient ou ne recevaient pas de spironolactone. Si la spironolactone qui est identique à l'aldostérone dans sa structure chimique interférait en réalité avec la mesure de cette hormone, on aurait prévu un changement dramatique parce que la spironolactone était cessée, ce qui n'a pas été observé.

La Fig. IV montre que chez la plupart des patients qui ont répondu au traitement à la spironolactone, il apparaît qu'il y a une corrélation entre le dosage de spironolactone employé et la perte de poids en livres par jour. Lorsque la perte de poids était calculée par 100 mgs de spironolactone requise, la perte de poids s'étendait de 0.1 à 0.6 lbs. par jour avec une perte de poids moyenne de 0.31 lbs. par jour par 100 mgs.

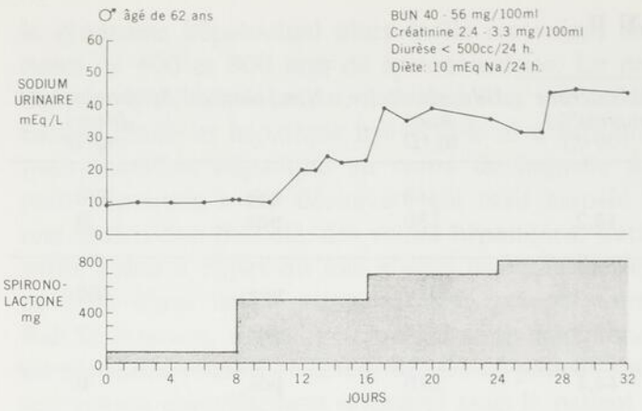


Fig. 3

SFD chez le patient nº 10 avec un syndrome hépatorénal. Notez l'augmentation de la concentration urinaire de sodium avec l'augmentation de la dose de spironolactone montrant que le bloquage d'aldostérone peut encore survenir même en présence d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Lorsque le calcul est fait en mgs de spironolactone par livre de poids corporelle, les patients requérant de plus fortes doses de spironolactone pour obtenir une diurèse nécessitait de 2.2 à 3.2 mgs par livre de poids corporelle comparé à 0.65 à 1 mg par livre de poids corporelle pour les patients requérant de plus petites doses. Ainsi une dose plus forte de spironolactone était requise dans les cas les plus résistants par livre de poids corporelle, comparé à ceux qui étaient plus sensibles à la médication.

Deux patients qui n'ont pas montré de changement de poids en réponse à la spironolactone ont reçu 3 mgs et 4.8 mgs par livre de poids corporelle sans effet. Ces patients avaient une insuffisance hépatorénale avancée qui peut avoir contribué à ce manque de réponse. Durant l'évolution de la diurèse, il y avait une tendance à une diminution de la clearance endogène de la créatinine qui cependant n'était pas marquée. Deux patients (nos 8 et 10) azotémiques ont développé une hyperkaliémie avec un niveau de potassium de 6.2 mEq/1 qui a régressé rapidement avec la diminution du dosage de spironolactone. Aucun patient n'a développé de coma hépatique alors qu'ils recevaient la spironolactone à fortes doses même si plusieurs des patients présentaient un tableau de coma hépatique intermittent avant le début du traitement à la spironolactone. Un patient a eu des effets secondaires gastriques légers et une gynécomast eia été observée chez plusieurs patients durant le temps de l'étude de ces patients auparavant résistants qui sont devenus sensibles à l'action de la furosamide et/ou des thiazides.

DISCUSSION

Cette étude de traitement à la spironolactone à fortes doses (SFD) semble être efficace comme seule forme de thérapie chez 8 des 10 patients avec un ascite cirrhotique «résistant». La résistance dans cette étude est définie comme une complication nécessitant la cessation du traitement diurétique standard à cause de l'insuffisance de diurèse des deux patients, du développement d'azotémie et d'hyponatrémie chez six patients, et d'épisodes récidivants de coma hépatique chez deux patients. Le traitement à la spironolactone a été efficace pour induire une diurèse avec inversement du rapport urinaire Na/K chez la majorité des patients avec une restriction aqueuse et sodique concomitante, l'hyponatrémie a été corrigée et on n'a pas observé d'hypokaliémie ou d'épisodes de coma hépatique. Le traitement à la spironolactone a résulté en une diurèse progressive de 0.3 à 2.5 lbs par jour, identique à la perte de poids maximale prévue par mobilisation du liquide d'ascite tel que suggéré par Shear [24].

Des doses variables de spironolactone furent requises pour inverser le rapport Na/K dans l'urine suggérant que la dose de spironolactone requise peut être fonction du niveau de secrétion d'aldostérone. Dans la figure 2 cependant aucune corrélation ne peut être observée entre la dose de spironolactone et le niveau de rénine-angiotensine et de taux de secrétion d'aldostérone. Le cas nº 1, Y.N. a montré des taux de secrétion relativement bas de rénine-angiotensine et d'aldostérone requérant 600 mgs de spironolactone ou 2.73 mg par livre par jour pour produire une diurèse efficace alors que le patient nº 6, R.G. a montré des niveaux élevés de rénine-angiotensine et d'aldostérone et des taux de secrétion d'aldostéone élevés nécessitant seulement 300 mgs ou 2.56 mgs par livre par jour. Aucune conclusion définitive cependant ne peut être retirée de ces données d'une étude unique durant le traitement d'un si petit nombre de patients.

L'aldostérone provoquerait une rétention sodique dans la cellule tubulaire du tube contourné distal par induction de RNA et d'une protéine qui est un récepteur pour l'aldostérone située dans le noyau des cellules tubulaires. La spironolactone bloque l'action de l'aldostérone sur le mécanisme d'induction dans le tubule rénal bloquant ainsi l'uptake d'aldostérone sur le site récepteur dans le noyau et bloquant son action de rétention sodique [23] (Edelman). Ainsi une dose variable de spironolactone peut être requise dépendant des facteurs qui affectent le taux de secrétion et le niveau sanguin d'aldostérone et la capacité des cellules tubulaires rénales d'induire et de produire la protéine acceptrice et la capacité de la spironolactone d'antogoniser cet effet. Des données indirectes retirées de la Fig. 3 suggèrent qu'avec une augmentation de la dose de spironolactone, (a) un

niveau plus élevé de sodium urinaire était noté (b) et que le point d'inversion du rapport Na/K survenait beaucoup plus précocement.

Des tentatives pour évaluer davantage la réponse à la spironolactone, figure 3, montrent que la perte de poids par jour par 100 mgs de spironolactone par jour fluctue de 0.1 à 0.4 lbs suggérant que la perte de poids était relativement identique chez les patients qui requéraient de fortes doses comparé à ceux qui requéraient de plus petites doses. Lorsque la dose de spironolactone était calculée en relation avec le poids du patient en livres, les patients qui requéraient les plus fortes doses de spironolactone étaient en quelque sorte résistants à la diurèse requérant 2.32 à 3.3 mgs de spironolactone par livre par comparaison aux patients qui répondaient davantage et qui requéraient de 0.77 à 1 mg de spironolactone par livre et sans corrélation avec le poids corporel. Le cas nº 3, poids 129 lbs. a reçu 2.32 mg par livre, le cas nº 5, 200 lbs, a requis 0.62 mg par livre. Deux patients qui n'ont pas répondu à la spironolactone ont reçu 3 mg et 4.8 mg de spironolactone par livre mais dans ce cas le manque de réponse était probablement en relation avec le degré avancé de la maladie.

Il est de plus suggéré que le niveau plasmatique de rénine-angiotensine-aldostérone et le taux de secrétion d'aldostérone peuvent ne pas avoir de valeur dans la prédiction de la réponse à la spironolactone. Il peut y avoir une corrélation entre la dose requise et le poids corporel (avec ascite et édème) et dans une certaine mesure avec le degré d'atteinte parenchymateuse hépatique sous-jacente. Cette donnée suggère que le rapport urinaire Na/K peut être un meilleur indice de la réponse rénale à l'état endocrinien et hormonal corporel. Ainsi un rapport Na/K urinaire extrêmement bas indiquerait le besoin pour de plus fortes doses de spironolactone, si le rapport Na/K urinaire était plus près de 1, de plus petites doses pourraient être requises.

Chez le patient nº 10, J.R., avec un syndrome hépatorénal et un BUN de 56 mg% et une créatinine de 3.3 mg%, en augmentant la dose de spironolactone, il en a résulté progressivement un bloquage de l'aldostérone sur le tubule rénal résultant en une augmentation progressive en concentration de sodium urinaire de 10 à 55 mEq/1. Ceci suggérerait que même en présence d'un syndrome hépatorénal il y a préservation de la capacité d'induire et de bloquer la protéine réceptrice dans le tubule distal du rein. Ce patient subséquemment a subi une transplantation hépatique avec récupération de la fonction rénale indiquant la nature fonctionnelle de la lésion rénale [22]. Les effets secondaire de la spironolactone ont été minimes. Tous les patients qui ont répondu ont montré une diurèse progressive de 0.31 à 2.5 lbs par jour ce qui avait été observé par Shear comme la quantité maximum d'ascites qui peut être mobilisée par jour [24]. La concentration de sodium urinaire était toujours plus basse que le sodium plasmatique et était associée avec une clearance libre de l'eau qui peut avoir contribué graduellement à la correction de l'hyponatrémie et de la sur-hydratation qui était fréquemment présente chez ces patients.

Deux patients ont montré une hyperkaliémie avec des niveaux plasmatiques de 6.2 mEq/1 qui ont répondu rapidement à la cessation du traitement à la spironolactone pour plusieurs jours. La gynécomastie qui est notée dans le traitement à long terme avec le spironolactone a été notée chez quelques patients dans cette étude présente.

Un patient a montré une légère somnolence qui avait certains des traits suggestifs d'un pré-coma hépatique précoce mais l'ammoniaque artériel et l'électroencéphalogramme étaient normaux. Les changements mentaux sont disparus lorsque la dose de spironolactone a été diminué de 600 à 200 mgs par jour.

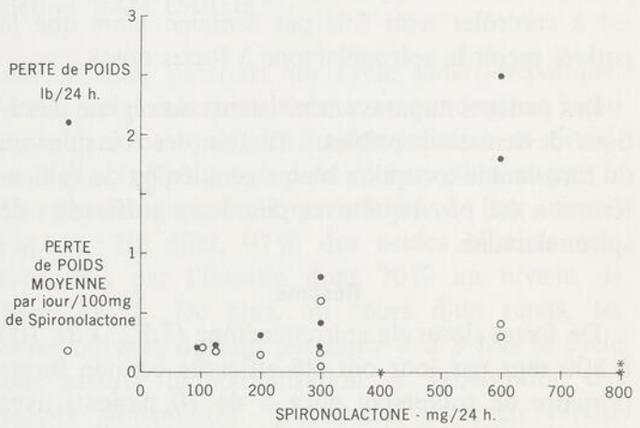


Fig. 4

Notez que la perte de poids par jour augmente avec l'augmentation de dosage de spironolactone. La perte de poids calculée par 100 mgms de spironolactone a montré un degré identique de réponse du tubule rénal à des doses suffisantes de bloquer l'effet d'aldostérone sur les tubules rénals.

Un patient recevant 600 mgs par jour et prenant 6-7 tablettes de 25 mgs aux six heures a présenté des malaises épigastriques qui sont disparus lorsque la médication a été donnée au moment des repas sans diminution d'effet sur l'excrétion du sodium urinaire.

S'il est démontré que la spironolactone à fortes doses peut être une forme utile de traitement, les tablettes de spironolactone de 100 mgs devraient être disponibles pour diminuer le grand nombre de pilules requises pour obtenir l'effet désiré.

De fortes doses de spironolactone sont un traitement diurétique efficace lorsqu'employées seules et en dosage suffisant et employées de cette façon, il peut être possible de traiter la plupart de patients présentant un état oedémateux. Il est recommandé que ce traitement soit réservé pour les patients qui développent de la résistance au traitement diurétique caractérisé particulièrement par des épisodes récurrents de coma hépatique, d'hypokaliémie, d'hyponatrémie, ou par des manifestations précoces de syndrome hépato-rénal. Le rapport urinaire Na/K est le meilleur guide pour déterminer la dose de spironolactone requise. La spironolactone à fortes doses produit une diurèse progressive sans changement aigu pouvant amener une perte de sodium, de potassium ou une perte de volume ou un coma hépatique. La perte de poids produite était de 0.30 à 2.5 lbs. par jour ce qui est en corrélation avec le taux de turnover maximal du liquide péritonéal sans causer de déplétion de volume [24]. Ce traitement peut être essayé dans la phase précoce du syndrome hépatorénal avec un BUN aux environs de 50 mg% avec un bon effet comme constaté dans le cas nº 1 de cette étude. Il est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance rénale plus sévère où la principale complication, le développement d'une hyperkaliémie qui est à contrôler trois fois par semaine alors que le patient reçoit la spironolactone à fortes doses.

Les patients auparavant résistants au régime diurétique deviennent sensibles à l'action des thiazides ou du furosamide lorsqu'un bloquage adéquat de l'aldostérone a été provoqué avec des doses suffisantes de spironolactone.

Résumé

De fortes doses de spironolactone (S.F.P.) de 100 à 800 mgs par jour ont été efficaces comme forme primaire de traitement chez 8 de 10 patients avec un ascite résistant alors que le traitement diurétique conventionnel a dû être arrêté à cause d'une diurèse inefficace (2 patients), à cause du développement d'azotémie et d'hyponatrémie (chez 6 patients), et du développement d'encéphalopathie hépatique (chez 2 patients). Huit patients ont montré une perte de poids importante de 12 à 85 lbs., avec une moyenne de 0.3 à 2.5 lbs. par jour commençant 1 à 4 jours après le début du traitement, ceci étant associé avec une augmentation de l'excrétion urinaire de sodium variant de 1 à .2 mEq/1 à 45 à 126 mEk/1 avec une inversion marquée du rapport urinaire Na/K de moins de 1 à plus 1. Deux patients avec l'hyponatrémie et l'azotémie la plus sévère n'ont pas répondu.

La cessation de la spironolactone à fortes doses après 3 à 4 semaines de perte de poids satisfaisante a résulté en une rétention rapide de sodium et un gain de poids rapide indiquant qu'une diurèse spontanée ne se produisait pas.

Les niveaux d'aldostérone, de rénine (par «bioassay»), d'angiotensine («radioimmunoassay») plasmatiques et les taux de secrétion d'aldostérone ont été mesurés chez six patients alors qu'ils étaient sous traitement, et chez quatre patients après cessation de la SFD: ils étaient très élevés à la fois durant et après cessation du traitement et n'ont pas montré de corrélation et n'avaient pas non plus de valeur de prédiction pour la réponse à la spironolactone. En dépit d'un taux de secrétion d'aldostérone élevé, un bloquage significatif de l'effet de l'aldostérone sur le tubule rénal est survenu.

Il est suggéré que la spironolactone à fortes doses puisse être employée seule dans le traitement de l'ascite «résistant» des cirrhotiques et que le rapport urinaire Na/K soit la façon la plus efficace pour évaluer la réponse et la dose de spironolactone requise pour obtenir un bloquage adéquat de la rétention de sodium.

Summary

High dosages of spironolactone (HDS) 100-800 mg/D was effective as the prime form of therapy in 8 to 10 patients with "resistant" ascites, when conventional diuretic therapy had to be stopped because of ineffective diuresis (2 patients), azotemia and hyponatremia (6 pts) and hepatic encephalopathy (2 patients). Eight patients showed a marked weight loss of 12-85 lbs, averaging 0.3 to 2.5 lbs/D beginning 1-4 days after the onset of HDS associated with an increase in the urinary Na excretion from 1-2 mEq/L to 45-126 mEq/L with a marked reversal of the urinary Na/K ratio from < 1 to > 1. Two patients with the most advanced hyponatremia and azotemia failed to respond.

Cessation of HDS after 3-4 wks of satisfactory weight loss resulted in a prompt Na retention and weight gain, indicating that spontaneous diuresis was nos occurring.

Plasma aldosterone, renin (bioassay), angiotensin (radioimmunoassay) H^3-aldosterone secretory rates were measured in 6 patients while under treatment with HDS and 4 patients after cessation of HDS, were markedly elevated both during and after cessation of HDS therapy and showed no correlation of was of no predictive value to the response to spironolactone. In spite of a high level of aldosterone secretion, significant blockade of the aldosterone effect of the distal tubule occurred.

It is suggested that HDS may be of use alone in the treatment of "resistant" cirrhotic ascites and that the urinary Na/K ratio is the most effective way to monitor the response and the dose of spironolactone required to achieve adequate blockage of Na retention.

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier le docteur S. Solomon, Directeur du Laboratoire d'Endocrinologie de l'hôpital Royal Victoria, qui a rendu possible ces analyses complexes et pour ses suggestions et commentaires, ainsi que les membres du personnel

résident de l'hôpital Royal Victoria et de l'Hôpital Reine-Marie qui ont pris soin de ces patients durant ces analyses, et le docteur Pierre Guay pour la traduction en français du manuscrit.

Summary

BIBLIOGRAPHIE

1. Sherlock, S.: Dis. of Liver. Biliary System, 4th Edition 1968, p. 168.
2. Hecker, R. et Sherlock, S.: Electrolyte and circulatory changes in terminal hepatic failure. *Lancet*, **2**: 1121, 1966.
3. Papper, S., Belisky, S.L. et Bleifer, K.H.: Renal failure in Laennec cirrhosis. *Ann. Int. Med.*, **5**: 759-773, 1959.
4. Goldstein, H. et Boyle, J.D.: Spontaneous recovery from hepatorenal syndrome. Report of 4 cases. *N. Eng. J.*, **272**: 895-898, April, 1965.
5. Aronoff, A:. unpublished data.
6. Gross, F.: The regulation of aldosterone secretion by the renin angiotensin system under various conditions. *Acta Endo. Suppl.*, **124**: 41, 1967.
7. Coppage, W.S., Island, D.P., Cooner, A.E. et Liddle, G.W.: The metabolism of aldosterone in normal subjects and in patients with hepatic cirrhosis. *J. Clin. Investig.*, **41**: 1672, 1962.
8. De Deuxchaines, C.N., Coller, R.A., Bussel, R. et Mach, R.S.: *Lancet*, **1**: 681, 1965.
9. Casey, T.H., Summerskill, W.H.J. et Orvis, A.L.: Body and serum potassium in liver disease. Function and associated factors. *GastroEnterology*, **48**: 198, 1965.
10. Liddle, G.W.: Sodium Diuresis induced by steroidal antagonists of aldosterone. *Science*, **126**: 1016, 1957.
11. Gantt, C.L. et Ecklund, R.E.: Significance of aldosterone antagonism in the treatment of edema and ascites. *Amer. J. Med.*, **33**: 490, 1962.
12. Sherlock, S., Senewiratne, B., Scott, A. et Walker, J.G.: Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet*, **1**: 1049, 1966.
13. Brown, J.J., Davies, D.L., Ferriss, J.R., Fraser, R., Haywood, E., Lever, A.F. et Robertson, J.I.S.: Comparison of Surgery and polonged spironolactone therapy in patients with hypertension, aldosterone excess and low plasma renin. *B.M.J.*, **2**: 729-34, June 24, 1972.
14. Eggert, R.C.: Spironolactone diuresis in patients with cirrhosis and ascites. *B.M.J.*, **4**: 401, Novembre 1970.
15. Bayley, T.A., Forbath, P.G., Wilson, J.K. et Higgens, H.P.: Metabolic studies on patient with resistant heart failure treated with spironolactone. *C.M.A.J.*, **87**: 1263, 1962.
16. Ross, E.J.: Human assey of electrolyte active steroids and their antagonists. *Clinical Science*, **23**: 197, 1962.
17. Boucher, R., Veyrat, R., Champlain, J. et Genest, J.: Determination of renin activity. *C.M.A.J.*, **90**: 194, 1963.
18. Renin Activity Radioimmunoassay. Kit. Schwarz/Mann. Orangeburg, N.Y. 1962.
19. Mayes, D. et Furuyama, S.: Radioimmunoassay of aldosterone. *Steroids*. **30**: 682, 1970.
20. Ulick, S., Laragh, J.H. et Lieberman, S.: Aldosterone secretion rate. *Trans. Assoc. Amer. Phys.*, **71**: 228, 1958.
21. Watababe, M., Meeker, C.I., Gray, M.J., Sims, E.A.H. et Soloman, S.: Secretion rate of aldosterone in normal pregnancy. *J. Clin. Invest.*, **42**: 1619, 1963.
22. Herman, I.S., Finognari, G.M. et Edelman, I.S.: Studies on renal aldosterone binding protein. *J. Biol. Chem.*, **243**: 3849, 1968.
23. Beaudoin, J.G., Guttmann, R.D., Wyands, E. et McLean, L.D.: Reversal of hepatorenal syndrome after orthotopic liver transplantation. Abstract. Royal College Physician and Surgeons, Edmonton, Jan. 73.
24. Shear, L., Ching, S., Gabuzda, J.: Compartmentalization of ascities and edema in patients with hepatic cirrhosis. *N.E.M.J.*, **282**: 1391, 1970.

MALABSORPTION DES ACIDES BILIAIRES CHEZ L'ENFANT, EN L'ABSENCE DE RÉSECTION INTESTINALE

Andrée WEBER [1], Claude C. ROY [2], Liette CHARTRAND [3], Claude L. MORIN [4] et Micheline VAN CAILLIE [5]

Depuis une décade, les perturbations du métabolisme des acides biliaires chez l'adulte ont fait l'objet de nombreuses publications [1, 2, 3]; par contre, le premier article de revue s'intéressant à l'importance des acides biliaires dans la pathogénèse des maladies pédiatriques n'a paru que cette année [4]. Il ressort des travaux les plus récents, que non seulement le métabolisme des acides biliaires est différent chez le nouveau-né [5, 6], mais que certains syndromes spécifiques du nourrisson [7, 8, 9] sont imputables à une perturbation du cycle entéro-hépatique des acides biliaires.

Toute substance, sécrétée dans la bile et réabsorbée par l'intestin, qui retourne au foie et réapparaît dans la bile, parcourt un cycle entéro-hépatique. Parmi les nombreuses substances endogènes [3] qui empruntent ce cycle, les acides biliaires se distinguent par l'efficacité de leur réabsorption et par le rôle physiologique unique attaché à leur circuit (Fig. 1). En effet, 97% des acides biliaires sont réabsorbés par l'intestin dont 70% au niveau de l'iléon distal. De plus, au cours d'un repas, les acides biliaires doivent parcourir 2 à 3 fois le cycle pour assurer la solubilisation et l'absorption des graisses alimentaires. L'efficacité du cycle repose donc sur l'intégrité fonctionnelle du foie et de l'intestin.

Dans cet article, nous ne nous attarderons pas sur les répercussions des maladies hépatiques [10, 11], ni sur celles qu'entraîne la résection iléale [12], exemple classique d'interruption du cycle entéro-hépatique des acides biliaires. Nous nous attacherons plus précisément à relever les facteurs qui interrompent le cycle au niveau intestinal et entraînent une malabsorption des acides biliaires. On peut les répartir en deux catégories: 1) ceux qui endommagent directement la muqueuse digestive et altèrent sa capacité d'absorption et 2) ceux qui, au niveau de la lumière intestinale, agissent sur les acides biliaires et en préviennent la réabsorption. Différentes entités clini-

[1] Fellow du Conseil de la recherche médicale du Québec.
[2] Professeur titulaire, département de Pédiatrie, université de Montréal. Directeur de l'unité de Gastro-Entérologie de l'hôpital Ste-Justine, Montréal.
[3] Technicienne diplômée, laboratoire de Gastro-Entérologie de l'hôpital Ste-Justine, Montréal.
[4] Professeur agrégé, département de Pédiatrie, université de Montréal. Membre de l'unité de Gastro-Entérologie de l'hôpital Ste-Justine, Montréal.
[5] Résidente en Gastro-Entérologie, hôpital Ste-Justine, Montréal.

Travail subventionné par la Fondation Justine Lacoste-Beaubien et par le Conseil de recherches médicales du Canada (MT-4433).

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Claude C. Roy, Hôpital Ste-Justine, Montréal.

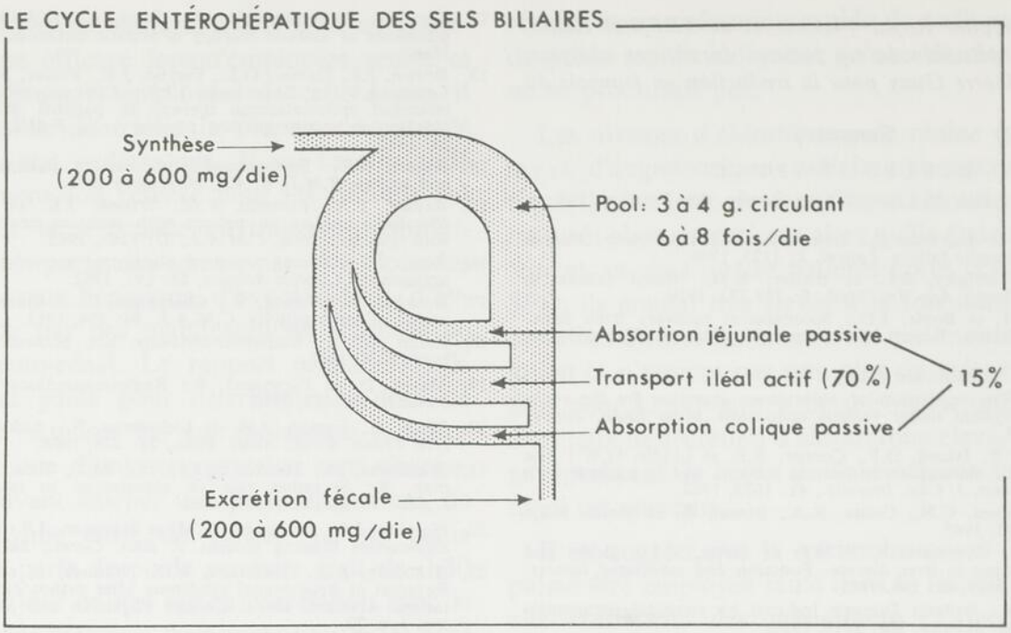


Fig. 1 — Ce schéma est reproduit avec la permission des auteurs ainsi que de l'éditeur de l'Union Médicale du Canada (10).

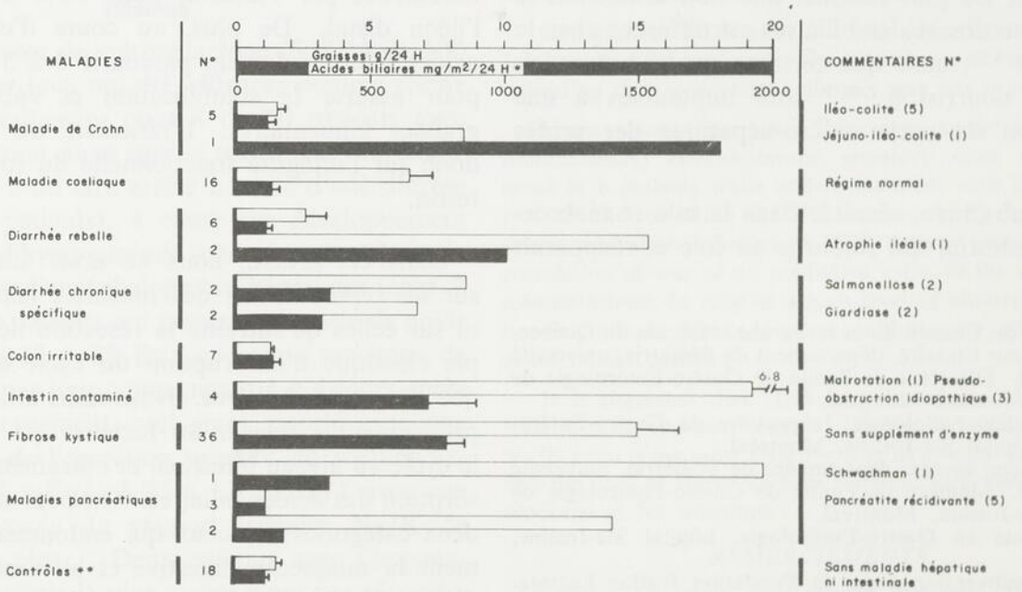
ques, qui ont fait l'objet de notre recherche (Tableau I), seront envisagées en fonction de ces facteurs. Dans certaines affections comme la fibrose kystique et la contamination de l'intestin grêle, il n'est pas encore possible de déterminer si l'interférence au niveau intestinal se situe dans la lumière, dans la muqueuse ou simultanément aux deux endroits.

En conclusion, nous soulignerons les problèmes digestifs, hépatiques et biliaires que peut entraîner une interruption du cycle entéro-hépatique des acides biliaires.

TABLEAU I

TABLEAU COMPARATIF DE L'EXCRÉTION FÉCALE DES LIPIDES ET DES ACIDES BILIAIRES CHEZ 18 CONTRÔLES ET 87 ENFANTS ATTEINTS D'AFFECTIONS INTESTINALES DIVERSES

Les colonnes claires correspondent aux lipides et les colonnes noires aux acides biliaires.
La longueur de chaque colonne correspond à la moyenne ± 1 erreur-standard



* Dosage enzymatique (28).

** Valeurs normales { lipides : < 4 g/24 h. ; acides biliaires : < 200.4 mg/m²/24 h.

MALABSORPTION DES ACIDES BILIAIRES PAR ATTEINTE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE

Qu'il s'agisse d'inflammation ou d'atrophie de la muqueuse intestinale, il est certain que l'étendue et le site exact de la maladie détermineront l'ampleur de la malabsorption des acides biliaires. La maladie de Crohn est un exemple choisi, puisqu'elle atteint le plus souvent l'iléon distal, principal site de réabsorption des acides biliaires [13]. Cependant, parmi six enfants atteints d'iléo-colite granulomateuse (Tableau I), un seul excrétait une quantité excessive d'acides biliaires et de graisses. Ceci contraste avec la gravité de la maladie de l'adulte, dans laquelle on rencontre beaucoup plus fréquemment une malabsorption des lipides, des acides biliaires et de la vitamine B_{12} [14].

La maladie cœliaque est une autre entité où l'atteinte de la muqueuse intestinale pourrait être susceptible d'entraîner une diminution de la réabsorption des acides biliaires. Dans ce cas cependant, comme chez l'adulte [15], l'excrétion fécale de 16 enfants (Tableau I) était normale, même si on estime à 40% l'incidence d'atrophie de la muqueuse intestinale distale [16].

Récemment, on a incriminé un défaut de réabsorption des acides biliaires dans le syndrome de diarrhée rebelle du nourrisson [8, 9]. Les acides biliaires, non absorbés par l'intestin grêle, inhibent la réabsorption de l'eau et des électrolytes par la muqueuse colique [17] et déclenchent une diarrhée aqueuse [18]. Nous avons mesuré l'excrétion fécale de 8 nourrissons (Tableau I) présentant une diarrhée rebelle. Deux d'entre eux avaient une malabsorption des acides biliaires. Chez l'un d'eux une atrophie de la muqueuse iléale a été démontrée à la biopsie perorale.

Quatre enfants atteints de diarrhée chronique spécifique (2 salmonelloses, 2 giardiases) ont été étudiés. L'excrétion fécale des acides biliaires était augmentée chez trois d'entre eux et s'élevait en fonction du degré de stéatorrhée. Le quatrième, porteur de giardia lamblia, avait une excrétion normale et une stéatorrhée minime (5.1 g).

Sept enfants présentaient le syndrome du côlon irritable [19]. Contrairement à ce qui a été décrit chez l'adulte [20] leurs valeurs fécales d'acides biliaires étaient normales.

Dans le syndrome de l'intestin contaminé associé à une stase du contenu intestinal (sub-occlusion, diminution de la motilité), on n'a pas encore décrit de malabsorption des acides biliaires chez l'adulte [21]. Au Tableau I par contre, apparaissent les chiffres obtenus chez quatre patients d'âge pédiatrique qui montrent des pertes exagérées. De plus, l'un d'entre eux avait des concentrations duodénales très basses suggérant que la séquestration fécale dépassait la capacité de synthèse hépatique. Ceci vient confirmer les constatations obtenues par d'autres auteurs [22] chez un nourrisson. Bien que les acides biliaires déconjugués par les bactéries entraînent une modification des mécanismes d'absorption de la muqueuse [23], il est impossible d'affirmer dans le cas présent, si la malabsorption des acides biliaires est imputable à une atteinte de la muqueuse digestive ou à la présence de formes déconjuguées ne pouvant être réabsorbées que par des mécanismes de diffusion passive [24].

Les facteurs responsables de la malabsorption des acides biliaires dans la fibrose kystique restent également à déterminer. Dans une autre étude [25] nous avons démontré la présence d'une excrétion massive d'acides biliaires chez 24 enfants atteints de fibrose kystique. L'étude actuelle, étendue à 36 patients, confirme cette malabsorption. Un défaut d'absorption intestinale spécifique de la maladie n'est pas exclu, puisqu'il a été invoqué pour d'autres substances [26, 27]. Cependant l'amélioration de cette malabsorption grâce à l'administration d'enzymes pancréatiques [25], plaide en faveur du rôle d'un facteur agissant dans la lumière intestinale.

FACTEURS MODIFIANT L'ABSORPTION DES ACIDES BILIAIRES PAR INTERFÉRENCE AU NIVEAU DE LA LUMIÈRE INTESTINALE

Comme nous l'avons souligné dans la première partie de cet article, le mode exact d'interférence, par les bactéries intestinales qui déconjuguent les acides biliaires, demeure inconnu. L'influence des salmonelles et des giardias sur l'absorption des acides biliaires n'a jamais été étudiée. Nos résultats suggèrent qu'il existe une malabsorption. Celle-ci, du moins dans le cas des salmonelles, semble secondaire à une atteinte directe de la muqueuse. En effet, les salmonelles ne possèdent pas le pouvoir de déconjuguer les acides biliaires [30].

L'acidification duodénale s'accompagne non seulement d'une inhibition de l'activité de la lipase, mais aussi d'une précipitation des acides biliaires et particulièrement de ceux dont le pKa est élevé [31]. La diarrhée, associée aux tumeurs ulcérogéniques du pancréas, pourrait relever d'une malabsorption des acides biliaires qui précipitent en milieu acide; mais cela n'a pas été prouvé. L'absorption passive des acides biliaires conjugués est moins efficace [24]; cependant, comme le pH se normalise au niveau dis-

tal [32], il est possible que les acides biliaires précipités reviennent en solution et soient absorbés malgré tout par l'iléon. Dans la fibrose kystique du pancréas, la diminution de la sécrétion de bicarbonate est plus importante que celle des enzymes pancréatiques [33]. Récemment, nous avons donné un supplément de bicarbonate à des enfants atteints de fibrose kystique. Les résultats préliminaires semblent montrer que l'absorption des graisses augmente, mais que celle des acides biliaires n'est pas améliorée.

L'accélération du temps de transit intestinal pourrait avoir des retentissements sur la réabsorption des acides biliaires. Une légère augmentation de leur excrétion fécale a été induite par l'administration de mannitol [14], mais ceci n'explique pas les pertes massives retrouvées dans la fibrose kystique. Nous avons étudié la durée du transit intestinal chez un grand nombre de patients à l'aide de marqueurs (Fig. 2). Les valeurs étaient diminuées et comparables chez les patients atteints de fibrose kystique, de maladie coeliaque et de diarrhée fonctionnelle alors que l'excrétion fécale des acides biliaires n'était augmentée que chez les premiers.

Les différentes drogues qui adsorbent les acides biliaires ou qui précipitent avec eux, sont détaillées

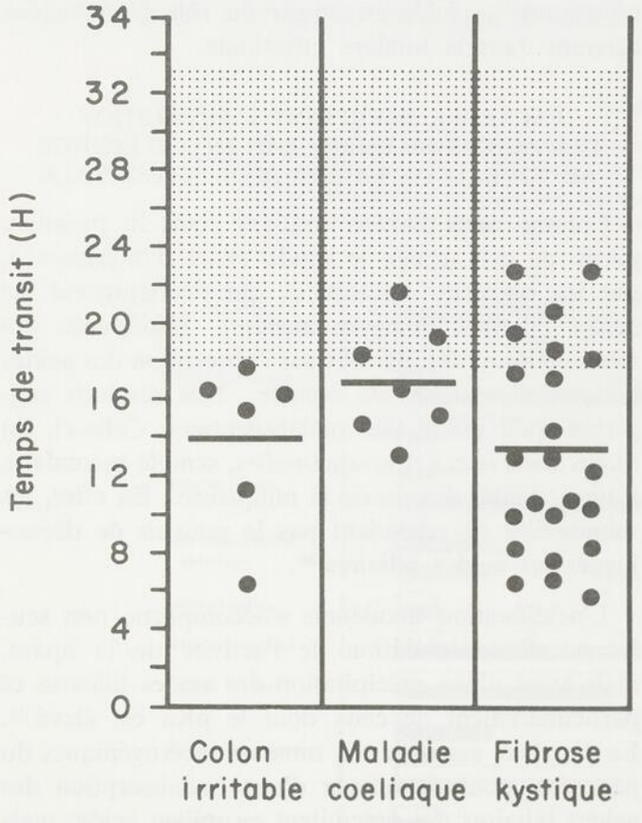


Fig. 2 — Temps de transit mesuré entre 2 marqueurs non absorbables, administrés à 72 heures d'intervalle. Chaque valeur est la moyenne de 2 mesures. Les moyennes pour chaque entité sont indiquées par un trait. La zone pointillée correspond à la moyenne ± 2 écarts-type chez 18 contrôles.

au Tableau II. Seule la cholestyramine trouve actuellement une implication clinique dans les cas d'hypercholestérolémie, de prurit associé à la cholostase et de diarrhée par malabsorption des acides biliaires.

TABLEAU II

FACTEURS MODIFIANT L'ABSORPTION DES ACIDES BILIAIRES PAR INTERFÉRENCE AU NIVEAU DE LA LUMIÈRE INTESTINALE

Bactéries et Parasites	
pH	
Temps de transit: Mannitol	
* Drogues:	Cholestyramine: Questran(R), Cuemid(R)
	Lignine
	Diethylaminoethyl (DEAE) Sephadex
	Néomycine, Kanamycine, Paromomycine
	Colchicine
	Sels ferriques
	Quinine, Brucine
	Carbonate de calcium
	Hydrocolloïde de psyllium: Metamucil(R)
Diète:	Fibres
	Lipides: Triglycérides à chaîne longue
	Triglycérides à chaîne moyenne
Enzymes pancréatiques	

* (29).

La cellulose pure [34] et les fibres entières [35] augmentent l'excrétion fécale des acides biliaires et, par le fait même, auraient une action hypocholestérolémiante et laxative. On suggère actuellement que l'hypercholestérolémie et la constipation qui caractérisent les populations occidentales pourraient s'expliquer, du moins partiellement, par leurs habitudes alimentaire (diète pauvre en résidus) et pour reprendre les mots de Heaton [1] : « Une légère inefficacité du cycle entéro-hépatique, reliée à la diète, serait désirable ».

Lorsqu'on considère l'action des lipides alimentaires sur l'absorption des acides biliaires, deux facteurs doivent entrer en ligne de compte : leur quantité et leur qualité. Une diète riche en lipides n'augmente pas l'excrétion fécale des acides biliaires chez l'individu normal même si celle des graisses s'élève [36]. Par contre, dans la fibrose kystique, il existe une relation significative entre la quantité des graisses fécales et celle des acides biliaires, à partir d'un certain degré de stéatorrhée. Deux des trois patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine (Tableau I) semblent montrer la même tendance. On ne peut donc exclure la participation d'un facteur quantitatif qui ne se manifesterait pas dans la maladie coeliaque où le degré de stéatorrhée est nettement inférieur. D'un point de vue qualitatif, la longueur des chaînes de carbone, le degré de satura-

tion et l'hydrolyse plus ou moins complète des triglycérides, doivent être considérés. Les triglycérides à chaîne longue augmentent l'excrétion des acides biliaires chez le singe [37] et le nouveau-né [38], tandis que les triglycérides à chaîne moyenne la diminuent. Le site exact d'interférence avec le cycle entéro-hépatique demeure controversé. Les deux formes de triglycérides agiraient en sens opposé sur l'absorption des acides biliaires : les chaînes moyennes la favoriseraient [39] et les chaînes longues la diminueraient [40]. De plus, une stimulation directe de la synthèse hépatique est invoquée [37]. Cette influence cependant ne s'applique qu'aux triglycérides à chaînes longues désaturées et pourrait expliquer leur effet hypocholestérolémiant [37, 41]. La malabsorption des graisses secondaires à une déficience de la lipolyse (fibrose kystique) s'accompagne d'une malabsorption des acides biliaires contrairement aux entités où c'est la phase d'absorption qui est touchée (maladie coeliaque). Si les triglycérides non-hydrolysés empêchent l'absorption des acides biliaires, on ne peut cependant expliquer la différence d'excrétion des acides biliaires qui existe entre la fibrose kystique et l'insuffisance exocrine du pancréas pour un même degré de stéatorrhée. Il faut conclure que d'autres facteurs sont impliqués et demeurent à investiguer. [42].

L'administration d'enzymes pancréatiques aux patients atteints de fibrose kystique diminue l'excrétion fécale des acides biliaires [25]. Les mécanismes d'action peuvent être de deux ordres : ou les enzymes ont une action directe sur l'absorption des acides biliaires ou ils agissent par l'intermédiaire des graisses en les hydrolysant. On connaît l'action de la trypsine qui corrige la malabsorption de la vitamine B_{12} dans les insuffisances pancréatiques [43]. Or cette vitamine est absorbée au niveau de l'iléon comme les acides biliaires. Cependant cette année, les mêmes auteurs ont pu démontrer que l'action de la trypsine se caractérisait par l'activation du facteur intrinsèque gastrique et non par une influence directe sur l'iléon [44]. La relation qui existe entre la fonction du pancréas exocrine et celle de l'iléon a été très peu étudiée. On sait cependant qu'il existe une influence des sécrétions pancréatiques sur la cinétique cellulaire de l'intestin [45].

CONCLUSION

Le dosage des acides biliaires fécaux chez l'enfant met en évidence les différences qui existent, pour une même pathologie, entre le patient d'âge pédiatrique et l'adulte. L'interruption du cycle entéro-hépatique des acides biliaires au niveau intestinal entraîne différentes complications : malabsorption des graisses, diarrhée par malabsorption des acides biliaires, hyperoxalurie, et lithiase vésiculaire. Chez l'enfant présentant une maladie inflammatoire ou une contamination intestinale, les deux dernières complications se rencontrent plus rarement qu'à la suite d'une résection intestinale. Dans cet article nous avons voulu souligner aussi les particularités du métabolisme des acides biliaires chez l'enfant. Le « pool » des acides biliaires est diminué en bas âge et entraîne un syndrome de malabsorption chez le prématuré. Les voies de synthèse semblent aussi différentes et certaines déviations pourraient expliquer dans l'avenir des maladies propres au nourrisson comme l'atrésie des voies biliaires intra et extra-hépatiques. Le syndrome de diarrhée rebelle, quoique d'étiologies probablement diverses, peut relever dans certains cas d'une malabsorption des acides biliaires. Dans la fibrose kystique, la malabsorption des acides biliaires n'a pas été décrite chez un adulte étudié. Ceci soulève à nouveau le problème de l'originalité du métabolisme des acides biliaires chez l'enfant. Une étude longitudinale est en cours qui permettra peut-être d'éclaircir ce point. Les répercussions de cette malabsorption doivent être soulignées. Elle pourrait entraîner une déplétion du « pool » des acides biliaires qui viendrait aggraver la stéatorrhée. Elle pourrait expliquer la diarrhée profuse qui caractérise certains nourrissons atteints de fibrose kystique. Enfin, on ne peut s'empêcher de penser que la grande incidence de cirrhose dans la fibrose kystique n'est pas étrangère à cette perturbation du métabolisme des acides biliaires.

Résumé

Les acides biliaires fécaux ont été mesurés chez 18 contrôles et 87 enfants atteints de maladies gastro-intestinales diverses. Une malabsorption des acides biliaires a été mise en évidence chez un certain nombre de patients porteurs d'une maladie de Crohn, d'une diarrhée rebelle, d'une diarrhée chronique spécifique ou d'une insuffisance pancréatique exocrine. Cette spoliation fécale a été retrouvée chez tous les enfants présentant une contamination intestinale ou une fibrose kystique. Les divers facteurs qui peuvent interférer avec le cycle entéro-hépatique des acides biliaires, sont détaillés et discutés. Les auteurs insistent sur les différences qui existent, pour une même lésion pathologique, entre le patient d'âge pédiatrique et l'adulte. Ils soulignent chez l'enfant les particularités du métabolisme des acides biliaires et les complications associées à leur malabsorption.

Summary

Fecal bile acids were measured on 72 hour stool collections in 18 controls and 87 patients. They all had gastro-

intestinal disease, but there were none with a history of hepatobiliary disease or intestinal resection. Bile acid malabsorption was demonstrated in some children with Crohn's disease, intractable diarrhea of early infancy, chronic specific diarrhea, pancreatic disease other than cystic fibrosis. It was present in all children with bacterial contamination of the upper bowel and with cystic fibrosis of the pancreas. The various factors which can interfere with the enterohepatic circulation of bile acids are discussed. The authors point out that, in a number of disease entities, the extent of fecal sequestration of bile acids in children is at variance with those in adults. The particular characteristics of bile acid metabolism in the pediatric age group are underlined and the complications associated with their malabsorption are described.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Conseil de la recherche médicale du Québec, le Conseil des recherches médicales du Canada (MT-4433) et la Fondation Justine Lacoste-Beaubien pour leur support financier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Heaton, K.W.: The importance of keeping bile salts in their place. *Gut*, **10:** 857-863, 1969.
2. Hofmann, A.F. et Kern, F. Jr.: The significance of bile acids in gastro-intestinal and hepatic disease. *Disease-a-Month*, nov. 1971.
3. Dowling, R.H.: The enterohepatic circulation. *Gastroenterology*, **62:** 122-140, 1972.
4. Murphy, G.M. et Signer, E.: Bile acid metabolism in infants and children. *Gut*, **15:** 151-163, 1974.
5. Back, P. et Ross, K.: Identification of 3 β. hydroxy-5-cholenoic acid in human meconium. *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.*, **354:** 83, 1973.
6. Watkins, J.B., Ingall, D., Sczepanik, P., Klein, P.D. et Lester, R.: Bile salt metabolism in the newborn. *New Eng. J. Med.*, **288:** 431-434, 1973.
7. Signer, E., Murphy, G.M., Edkins, S. et Anderson, C.: Role of bile salts in fat malabsorption of premature infants. *Arch. Dis. Child.*, **49:** 174-180, 1974.
8. Tamer, M.A., Santora, T.R. et Sandberg, D.H.: Cholestyramine therapy for intractable diarrhea. *Pediatrics*, **53:** 217-220, 1974.
9. Balistreri, W.F., Partin, J.C. et Schubert, W.K.: Bile Acid Malabsorption in Infantile Diarrhea. *Gastroenterology*, 66: 832, 1974.
10. Roy, C.C. et Weber, A.M.: Les sels biliaires: Détergents biologiques d'importance croissante en pathologie humaine. *Union Méd. Canada*, **101:** 2391-2397, 1972.
11. Palmer. R.H.: Bile acids liver injury and liver disease. *Arch. Intern. Med.*, **130:** 606-615, 1972.
12. Hofman, A.F.: Bile acid malabsorption caused by ileal resection. *Arch. Intern. Med.*, **130:** 597-605, 1972.
13. Lask, L. et Weiner, I.M.: The role of the intestine during the enterohepatic circulation of bile salts. *Gastroenterology*, **52:** 282-287, 1967.
14. Meihoff, W.E. et Kern, F. Jr.: Bile salt malobsorption in regional ileitis, ileal resection and mannitol-induced diarrhea. *J. Clin. Invest.*, **47:** 261-267, 1968.
15. Miettinen, T.A.: Intestinal and fecal bile acids in malabsorption. *Lancet*, **2:** 358, 1968.
16. Nusslé, D., Frei, J., Bozic, C. et Gauthier, E.: Proximal and distal alterations of the intestinal mucosa in coeliac disease: relations to the degree of malabsorption. Proceedings of the International Conference on Coeliac Disease. Edité par C.C. Booth et R.H. Dowling, Londres, Churchill Livingstone, p. 45-53, 1970.
17. Mekhjian, H.S., Phillips, S.F. et Hofmann, A.F.: Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids. Perfusion studies in man. *J. Clin. Invest.*, **50:** 1569-1577, 1971.
18. Hofmann, A.F.: Syndrome of ileal disease and broken enterohepatic circulation: Cholerheic enteropathy. *Gastroenterology*, **152:** 752-757, 1967.
19. Davidson, M. et Wasserman, R.: The irritable colon of childhood (chronic non specific diarrhea syndrome). *J. Pediatr.*, **69:** 1027-1038, 1966.
20. Shapiro, R.H., Weizer, W.D., Goldfinger, S.E. et Aserkoff, B.R.: Cholestyramie responsive idiopathic diarrhea. *Gastroenterology*, **58:** 993, 1970.
21. Fromm, H. et Hofmann, A.F.: Breath test for altered bile-acid metabolism. *Lancet*, **2:** 621-625, 1971.
22. Watkins, J.B., Szczepanick, P., Hachey, P., Klein, P.D. et Lester, R.: Bile salt metabolism in infancy: effect of bacterial overgrowth. *Pediat. Res.*, **7:** 341, 1973.
23. Dietschy, J.M.: Effects of bile salts on intermediate metabolism of the intestinal mucosa. *Fed. Proc.*, **26:** 1589-1598, 1967.
24. Schiff, E.R., Small, N.C. et Dietschy, J.M.: Characterization of the kinetics of the passive and active transport mechanisms for bile acid absorption in the small intestine and colon of the rat. *J. Clin. Invest.*, **51:** 1351-1362, 1972.
25. Weber, A.M., Roy, C.C., Morin, C.L. et Lasalle, R.: Malabsorption of bile acids in children with Cystic Fibrosis. *N. Engl. J. Med.*, **289:** 1001-1005, 1973.
26. Morin, C.L., Roy, C.C., Bonin, A. et Lasalle, R.: Small bowel mucosal dysfunction in patients with Cystic Fibrosis. *Pediat. Res.*, **7:** 335, 1973.
27. Reemtsma, K., Di Sant'Agnese, P.A. et Malm, J.R.: Cystic Fibrosis of the pancreas: intestinal absorption of fat and fatty acid labeled with I^{131}. *Pediatrics*, **22:** 525-532, 1958.
28. Weber, A.M., Chartrand, L., Doyon, G., Gordon, S. et Roy, C.C.: The quantitative determination of fecal bile acids in children by the enzymatic method. *Clin. Chim. Acta*, **39:** 524-531, 1972.
29. Heaton, K.W.: Bile salts in health and disease. Edinburgh and London. Churchill Livingstone, 1972, p. 177-183.
30. Lewis, R. et Gorbach, S.: Modification of bile acids by intestinal bacteria. *Arch. Int. Med.*, **130:** 545-549, 1972.
31. Go, V.L.W., Poley, J.R., Hofmann, A.F. et Summerskill, W.H.J.: Disturbances in fat digestion induced by acidic jejunal pH due to gastric hypersecretion in man. *Gastroenterology*, **58:** 638-646, 1970.
32. Mansbach, C.M. II et Tyor, M.P.: Effect of a reduced luminal pH in the proximal small intestine on fat absorption in the hamster. *Gastroenterology*, **59:** 222-233, 1970.
33. Hadorn, B., Zoppi, G., Shmerling, D.H., Prader, A., McIntyre, I. et Anderson, C.: Quantitative assessment of exocrine pancreatic function in infants and children. *J. Pediatr.*, **73:** 39-50, 1968.
34. Shurpalekar, K., Doraiswamy, T., Sundaravalli, O. et Narayana, Rao M.: Effect of inclusion of cellulose in an "atherogenic" diet on the blood lipids of children. *Nature Lond.*, **232:** 554-555, 1971.
35. Trowell, H.: Dietary fibre and coronary heart disease. *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.*, **17:** 345-349, 1972.
36. Ali, S., Kuksis, A. et Beveridge, J.M.: Excretion of bile acids by three men on a fat-free diet. *Can. J. Biochem. Physiol.*, **44:** 957-969, 1966.
37. Redinger, R.N., Hermann, A.H. et Small, D.M.: Effects of diet and fasting on biliary lipid secretion and relative composition and bile salt metabolism in the rhesus monkey. *Gastroenterology*, **64:** 610-621, 1973.
38. Roy, C.C., Ste-Marie, M., Chartrand, L., Weber, A.M., Bard, H. et Doray, B.: Correction of the "physiologic" malabsorption of the preterm newborn with a medium chain triglyceride formula. Accepté par *J. Pediatr.*, 1974.
39. Holt, P.: Medium chain triglycerides. *Disease-a-Month*, juin 1971.
40. Ammon, H.V. et Phillips, S.F.: Inhibition of ileal water absorption by intra-luminal fatty acids. *J. Clin. Invest.*, **53:** 205-210, 1974.
41. Campbell, C.B., Cowley, D.J. et Dowling, R.H.: Dietary factors affecting biliary lipid secretion in the rhesus monkey. A mechanism for the hypocholesterolaemic action of polyunsaturated fat? *Europ. J. Clin. Invest.*, **2:** 332-341, 1972.
42. Adibi, S.A.: Intestinal dysfunction in patients with pancreatic disease. *Gastroenterology*, **66:** 1093-1094, 1974.
43. Toskes, P.P. et Deren, J.J.: The role of the pancreas in vit. B_{12} absorption: studies of vitamin B_{12} absorption in partially pancreatectomized rats. *J. Clin. Invest.*, **51:** 216-223, 1972.
44. Toskes, P.P.: In vitro activation of gastric intrinsic factor (G.I.F.) by pancreatic proteolytic enzymes. *Gastroenterology*, **66:** 868, 1974.
45. Altmann, G.G.: Influence of bile and pancreatic secretions on the size of the intestinal villi in the rat. *Am. J. Anat.*, **132:** 167-178, 1971.

L'ALCOOLIQUE EN MILIEU PSYCHIATRIQUE. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, DIÉTÉTIQUES, BIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES EN RELATION AVEC L'INGESTION D'ALCOOL

Richard J. CLERMONT, F.R.C.P.(C) [1], Ghislaine PELLETIER, DT. P. [2]
et Suzanne DESROCHERS-GAUTHIER [3]

INTRODUCTION

Le problème de l'alcoolisme dans notre société moderne devient de plus en plus important. On estime, en effet, que près de 5% de la population des États-Unis souffre de cette toxicomanie [1] et il est plus que raisonnable d'extrapoler cette constatation à la population du Canada et en particulier à celle du Québec. On peut subdiviser empiriquement les alcooliques qui se présentent, au service d'urgence des hôpitaux, en trois catégories distinctes. On retrouve d'abord ceux qui présentent une atteinte physique évidente et qui sont alors traités, hospitalisés ou sur une base externe, par les membres du département de médecine; l'aspect psychologique ou psychiatrique est parfois abordé. Dans la deuxième catégorie, on observe un nombre de plus en plus important d'alcooliques qui sont dirigés vers un traitement psychiatrique, soit en milieu hospitalier (hôpital général), soit dans des centres de désintoxication. La troisième classe comprend ceux qui sont traités avec plus ou moins de mépris par les médecins, puisqu'il s'agit d'une intoxication volontaire, accompagnée d'une attitude plus ou moins désagréable surchargeant les salles d'urgence déjà débordées. Cette dernière catégorie comprend probablement un très grand nombre de malades qui sont traités inadéquatement, tant sur le plan psychiatrique que physique; cependant, pour l'instant, on ne peut rien pour eux, si ce n'est qu'exhorter les médecins d'user de la plus grande compréhension possible [2].

Une des principales atteintes hépatiques, secondaire à l'absorption exagérée d'alcool, caractérisée par la surcharge graisseuse, a été reconnue, il y a au-delà de 125 ans [3]; depuis ce temps, on a décrit de façon de plus en plus précise, les diverses anomalies histologiques du foie alcoolique ainsi que ses principales caractéristiques cliniques et biologiques [4-9]. Néanmoins, toutes ces études portent sur des aspects particuliers, où tous les patients ont en commun une ou plusieurs manifestations de l'atteinte hépatique par l'alcool, v.g. l'hépatite alcoolique, la stéatose hépatique, l'hépatite alcoolique sur cirrhose, etc.; elles comprennent presque toujours des patients de la première catégorie qui sont traités dans des services de médecine, à cause de leur atteinte physique reconnue. Très peu d'études s'attardent à évaluer, de façon précise, l'importance de l'atteinte physique des alcooliques de la deuxième catégorie [10], soit ceux hospitalisés en milieu psychiatrique.

Notre institution s'est dotée, il y a quelques années, d'une clinique d'alcoolisme, dirigée par le département de psychiatrie, comprenant de façon intégrée, psychiatres, psychologues, infirmières, travailleuses sociales et internistes. Le personnel de cette clinique prend la charge de la grande majorité des alcooliques qui se présentent, de sorte que ceux-ci peuvent être divisés en deux catégories seulement, c'est-à-dire la première et la deuxième, telles que décrites plus haut. On retrouve donc un nombre assez important d'alcooliques hospitalisés dans le département de psychiatrie. Ceci nous a permis d'entreprendre, de façon prospective, une étude dans le but de définir l'atteinte physique de ces alcooliques, en rapport avec l'ingestion d'alcool. En plus de pratiquer une biopsie hépatique, une évaluation clinique, diététique et biologique fut élaborée. Cette publication décrit les principales conclusions de cette étude.

PATIENTS ET MÉTHODES

Pendant une période de 13 mois (avril 1973 à mai 1974), 65 patients, admis dans le département de psychiatrie, furent inclus dans l'étude. Le choix de ces patients ne fut l'objet d'aucune sélection particulière, si ce n'est le fait d'être hospitalisés géographiquement dans le département de psychiatrie, donc de ne pas avoir été considérés comme très physiquement atteints au moment de l'admission.

Une observation détaillée fut faite pour chaque patient, avec une attention particulière pour certains symptômes subjectifs et signes cliniques pouvant être le témoin d'une atteinte systémique secondaire à la prise d'alcool. Les examens complémentaires suivants furent faits: E.C.G., E.E.G., radiographie pul-

[1] Professeur agrégé, Département de Médecine, Faculté de Médecine, Université de Montréal. Chef, Service de gastro-entérologie, Hôtel-Dieu de Montréal.
[2] Diététiste professionnelle, Service de diététique, Hôtel-Dieu de Montréal.
[3] Médecin attaché au Département de psychiatrie, Hôtel-Dieu de Montréal.
Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Richard J. Clermont, Hôtel-Dieu de Montréal, 3840, rue St-Urbain, Montréal H2W 1T8, Québec, Canada.

monaire, radiographies de l'œsophage et de l'estomac. Sur le plan biologique, le bilan fut complété par les analyses suivantes: formule sanguine complète, SMA, fer sérique, coagulogramme et frottis sanguin. Les biopsies hépatiques, obtenues par ponction à l'aiguille, furent pratiquées dans les 15 jours suivant l'admission dans 89% des cas, ne dépassant pas 21 jours pour les autres. Les spécimens histologiques furent interprétés par les membres du département de pathologie comme des cas de routine, sans connaissance préalable du contexte clinique, ni des analyses biologiques. Comme les rapports de biopsies hépatiques comprennent toujours une description détaillée du matériel histologique (en plus de la conclusion), nous avons retenu, à l'analyse de ces descriptions, les caractères histologiques suivants: infiltrat inflammatoire, stéatose, prolifération canaliculaire, corps de Mallory, fibrose, nécrose focale, désorientation des travées d'hépatocytes, et finalement la cirrhose franche suivant les critères habituels. Pour la stéatose, comme elle n'était pas évaluée de façon précise, nous l'avons classifiée en deux catégories: moins de 50% des hépatocytes porteurs d'une surcharge graisseuse, si le pathologiste la qualifiait de légère ou modérée et plus de 50% si importante, très importante ou sévère. À partir de ces paramètres histologiques, nous avons défini, pour fins de comparaison, quatre classes histopathologiques décrites dans le Tableau I. Pour la stéatose et l'hépatite alcoolique, nous avons utilisé les critères usuels [5, 7, 11, 25].

TABLEAU I

CLASSIFICATION HISTOPATHOLOGIQUE DES BIOPSIES HÉPATIQUES

Classes	*Nomenclature*	*Histo-pathologie*
I	Foie normal	Aucune lésion.
II	Atteinte alcoolique « non spécifique »	Infiltrat inflammatoire, stéatose, corps de Mallory, fibrose, désorientation des travées [1].
III	Hépatite alcoolique	Comme Classe II: stéatose et nécrose focale obligatoires.
IV	Cirrhose	Nodules de régénération.

(1) Une ou plusieurs de ces lésions.

L'apport calorique ainsi que la quantité d'alcool ingérée furent évalués par une diététiste professionnelle (G.P.). Cette évaluation fut faite en établissant un questionnaire diététique, orienté vers une journée type de la dernière période d'ingestion régulière d'alcool. Les malades devaient être capables de répondre de façon adéquate aux questions posées, c'est pourquoi, un certain laps de temps s'écoule entre l'admission et cette évaluation. Le questionnaire tenta d'apprécier, de la façon la plus exacte possible, la sorte (bière, vin, spiritueux) et la quantité d'alcool ingéré, la durée de l'intoxication en insistant sur l'épisode le plus récent, le nombre et la qualité des repas pris. Afin de permettre un calcul des quantités d'alcool, protides, glucides et lipides ingérés, une moyenne fut établie, laquelle correspondait à une journée représentative typique. Avec les résultats obtenus, nous avons déterminé la quantité de chacun des constituants de l'apport calorique quotidien, attribuant à l'alcool 7 calories par gramme [16, 17]. Parfaitement conscient du problème que pose l'évaluation de la quantité d'alcool ingéré chez les alcooliques, qui ont en général la réputation d'être peu fiables sur ce point [9, 18], le même questionnaire fut posé indépendamment par deux autres observateurs (S.D.-G. et R.J.C.). À propos de l'alcool, une réponse à peu près identique fut obtenue par les trois observateurs dans 70% des cas; dans 15% des cas, il existait de légères différences et une moyenne des trois réponses servit aux calculs. Pour ce qui est des autres cas, la différence était telle que l'évaluation diététique fut simplement rejetée.

Des 65 malades faisant l'objet de cette publication, 49 subirent une biopsie hépatique, 48 une évaluation diététique et 32 ont eu les deux à la fois, ce qui permet d'apprécier les relations possibles entre les différents paramètres obtenus.

RÉSULTATS

I — *Population étudiée*

L'âge et le sexe des patients étudiés se retrouvent dans le Tableau II. On constate qu'il existe 77% d'hommes pour 23% de femmes, soit un rapport de 3 hommes pour 1 femme. La grande majorité des patients se situe quant à l'âge entre 30 et 59 ans, avec le maximum pour la quatrième décade. Il est aussi à retenir qu'on retrouve le plus grand nombre de femmes dans la troisième décade, alors que chez

TABLEAU II

ÂGE ET SEXE

Age	*Hommes*	*Femmes*	*Total*
20-29 ans	5 [1]	0	5 (8%)
30-39 ans	8	6	14 (22%)
40-49 ans	18	5	23 (35%)
50-59 ans	14	3	17 (26%)
60-69 ans	5	1	6 (9%)
TOTAL	50 (77%)	15 (23%)	65 (100%)

(1) Nombre de patients.

les hommes, ils sont plus nombreux dans la quatrième.

Les motifs, ayant amené ces patients à consulter et finalement à être hospitalisés, sont résumés dans le Tableau III. Plus de la moitié ont consulté volontairement ou avec l'aide de leur famille, dans un but précis de désintoxication. Ceux qui s'étaient présentés pour des problèmes psychiatriques reconnaissaient leur alcoolisme et en cherchaient une cure. Dans les raisons diverses, deux avaient consulté pour des traumatismes mineurs en rapport avec un état d'ébriété avancé.

TABLEAU III

MOTIFS DE CONSULTATION

Motifs	*Nombre de patients*	*Pourcentage*
Désintoxication	36	56%
Problèmes psychiatriques [1]	19	29%
Tentative suicidaire	6	9%
Divers	4	6%

(1) Anxiété, syndrome dépressif, psychose.

Tous les patients avouaient une histoire d'éthylisme de longue date. 54 malades (83%) prenaient de l'alcool de façon quotidienne depuis au moins 8 mois jusqu'à 44 ans. Les 11 autres (17%) en consommaient de façon épisodique mais intensive, sous forme de « cuite », durant 2 à 6 semaines; le dernier épisode s'était soldé par l'hospitalisation. 43 patients (66%) avaient déjà été hospitalisés au moins une fois pour éthylisme aigu dans notre institution ou ailleurs, ce qui confirme l'importance de l'alcoolisme.

II — *Symptômes et signes cliniques*

Les symptômes subjectifs présentés par les malades, plus spécifiquement en rapport avec l'ingestion d'alcool, sont détaillés dans le Tableau IV. Le symptôme le plus fréquent est la diarrhée, caractérisée par l'émission de selles liquides, au nombre d'au moins deux, survenant le matin. Cette diarrhée ne semble pas, à première vue, en rapport avec un problème de malabsorption, puisqu'elle est presque toujours concomitante avec la prise d'alcool, en particulier pour les patients qui n'en prennent que de façon épisodique. Les symptômes digestifs « hauts » caractérisés par le pyrosis, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales se retrouvent dans près de 50% des cas. Le reflux gastro-œsophagien, contribuant à provoquer des symptômes et signes radiologiques d'œsophagite, est suffisamment important pour être remarqué et retenu dans 29% des cas. La pituite matinale et le delirium tremens (franc ou pré-), qui correspondent à un syndrome de retrait, sont notés dans 32% et 18% respectivement.

TABLEAU IV

SYMPTÔMES SUBJECTIFS

Symptômes	*Nombre de patients*	*Pourcentage*
Reflux g.-o. [1]	19	29%
Pyrosis	26	40%
Nausées	29	45%
Vomissements	27	42%
Douleurs abdominales	32	49%
Pituite matinale	21	32%
Diarrhée	44	68%
D.T. ou pré-D.T. [2]	12	18%

(1) Reflux gastro-œsophagien.
(2) Delirium tremens.

Le Tableau V résume les divers signes cliniques, en rapport avec l'atteinte alcoolique. Les caries dentaires manifestes pour l'observateur sont relativement fréquentes et témoignent de la carence alimentaire chronique de ces malades. Les signes usuels de l'atteinte hépatique alcoolique grave se retrouvent de façon variable; l'ictère manifeste n'est observé que dans deux cas, ce qui est d'ailleurs compatible avec une hospitalisation en milieu psychiatrique. Le tremblement des extrémités, qui correspond à l'un des principaux signes de syndrome de retrait [19], est noté dans 48% des cas.

TABLEAU V

SIGNES CLINIQUES

Signes	*Nombre de patients*	*Pourcentage*
Caries dentaires manifestes	18	28%
Ictère	2	3%
Angiomes stellaires	30	46%
Circulation collatérale	8	12%
Erythème palmaire	20	31%
Contracture de Dupuytren	5	8%
Hépatomégalie	18	28%
Arthrite	7	11%
Tremblements	31	48%

III — *Évaluation diététique*

Ces 48 malades, nous avons établi, de façon la plus exacte possible, la quantité de calories provenant de la nourriture et de l'alcool; les calories d'origine alimentaire comprennent d'une part, la nourriture comme telle et d'autre part, celles fournies par les constituants autres qu'éthanoliques de la bière et du vin. Cette quantité de calories ingérées par jour représente une moyenne des jours précédant l'admission à l'hôpital. Le Tableau VI rapporte la

TABLEAU VI

CALORIES INGÉRÉES PAR JOUR

Calories	*Moyenne*	*Ecart*	*Pourcentage*	*Ecart*
Totales	2,815	841 — 5,192	100%	—
De l'éthanol	1,239	154 — 2,912	44%	11 — 76%
Alimentaire	1,576	533 — 2,393	56%	24 — 89%
Protéiques	250	52 — 448	9%	5 — 23%

moyenne générale de ces 48 malades en ce qui concerne le nombre total de calories, ainsi que les calories d'origine éthanolique seulement, alimentaire et protéique. Il est intéressant de noter le fort pourcentage d'alcool ingéré par jour, soit 1 239 calories ou 44% de la quantité totale de calories; l'écart-type de ce pourcentage est de ± 13.7. Il s'agit d'une consommation très importante. Nous avons scruté, de plus près, l'apport protéique quotidien; comme le poids et la taille de chaque patient avaient été enregistrés de façon systématique, il fut facile de calculer si chacun recevait un apport protéique adéquat. Nous basant sur la recommandation d'un apport quotidien de 0.9 gramme par kilogramme de poids corporel [20], nous avons établi que 19 patients (40%) sur 48, présentent un déficit protéique, qui se chiffre en moyenne à 12.2 grammes, avec un écart-type de ± 9 grammes.

IV — *Données biologiques*

L'ensemble des données biologiques pertinentes est rapporté pour les valeurs à l'admission seulement au Tableau VII. La bilirubine totale était élevée de façon très modeste (maximum 4.9 mgm %) dans 29% des cas seulement. La phosphatase alcaline et la transaminase sérique G.O. sont les deux paramètres biologiques les plus souvent perturbés et deviennent donc les éléments les plus valables pour évaluer ce genre de patients. L'albumine plasmatique est peu abaissée dans l'ensemble et ce chez un

TABLEAU VII

DONNÉES BIOLOGIQUES À L'ADMISSION

Analyses (Valeur normale)	*Normales*		*Anormales*		*Distribution des anomalies*
	Nombre [1]	*Pourcentage*	*Nombre* [1]	*Pourcentage*	
Bilirubine totale (0.2 — 1.1 mg)	46	71%	19	29%	1.2 — 4.9
Phosphatase alcaline (40 — 85 U.)	24	37%	41	63%	86 — 274
S.G.O.T. (10 — 40 U.)	18	28%	47	72%	42 — 340
Albumine (3.5 — 5.0 g)	47	72%	18	28%	2.4 — 3.2
Gammaglobuline	39	67%			
(> 12%)			12	21%	8.9 — 11.5
(< 19%)			7	12%	19.3 — 27.7
Cholestérol	46	71%			
(> 160 mg)			13	20%	118 — 155
(< 260 mg)			6	9%	280 — 525
Fer sérique (70 — 120 mcg)	37	65%	20	35%	35 — 68
Acide urique (3.0 — 6.5 mg)	39	60%	26	40%	6.6 — 10.9
Urée (18 — 40 mg)	47	72%	18	28%	4 — 16 [2]
Coagulogramme (« normal »)	63	97%	2	3%	—
Frottis sanguin	53	82%	12	18%	Macrocytose [3]

(1) Nombre de patients.
(2) Anomalie = valeur inférieure à la normale.
(3) Seule la macrocytose est considérée ici.

nombre restreint de cas (28%); de plus, des 19 malades ayant une diète déficiente en apport protéique, seulement 4 (21%) présentent une albumine plasmatique abaissée. La corrélation statistique entre la déficience protéique alimentaire et l'albumine est non significative ($x^2 = 1.31$). La gammaglobuline fut retrouvée élevée dans 7 cas et abaissée dans 12 cas (21%); cette hypergammaglobulinémie est de règle dans l'atteinte hépatique alcoolique [5, 7, 9]. L'hypogammaglobulinémie constatée ici n'est pas soulignée dans la littérature et aucune explication valable ne peut être fournie pour la justifier; 20 dossiers pris au hasard, couvrant la période où l'étude fut faite, n'ont pas démontré d'hypogammaglobulinémie, ce qui tend à exclure un biais du laboratoire. L'hypercholestérolémie est peu fréquente alors que c'est surtout l'hypocholestérolémie qui prédomine, étant présente chez 20% des patients. Encore ici, il n'y a aucune corrélation significative avec une déficience protéique dans la diète. Le fer sérique est abaissé dans un grand nombre de cas et ceci se retrouve au niveau du frottis sanguin par de l'hypochromie. L'acide urique est élevé dans 40% des cas et ce d'une façon significative ($P > 0.01$) chez les buveurs de bière (26 patients). L'urée était inférieure à la limite normale dans 18 cas (28%); cependant, la moyenne de l'urée était sensiblement la même pour les patients ayant une diète adéquate en protéines ainsi que pour ceux en ayant une déficiente (23 et 21.8 mgm %). Le coagulogramme complet est dans les limites normales chez presque tous les patients, alors que le frottis sanguin montre de la macrocytose dans 18% des cas; cette macrocytose peut être attribuée à un déficit en acide folique qui est abaissé chez les 6 malades où elle fut déterminée. L'amylase faite à l'admission n'est que légèrement élevée dans 2 cas. La glycémie est également normale, sauf chez 3 diabétiques connus. Notons qu'à la sortie des patients, toutes les analyses biologiques sont revenues à la normale, sauf chez 12 patients qui présentent encore de légères anomalies de la phosphatase alcaline et de la transaminase sérique G.O.

L'électrocardiogramme est normal chez 5 patients; trois présentent des blocs de branche gauche, un des altérations non spécifiques et le dernier des signes d'un ancien infarctus. La radiographie pulmonaire montre des signes de pathologies anciennes chez 11 patients (T.B. ancienne) et chez 4, une atteinte broncho-pneumonique aiguë. L'électrœncéphalogramme présente des altérations non spécifiques dans 5 cas; par ailleurs, 4 malades présentaient les signes classiques de décharges épileptiques. Les constatations radiologiques, au niveau du tube digestif supérieur, sont consignées dans le Tableau VIII; il est à noter, en corollaire au reflux gastro-œsophagien, le nombre important d'œsophagite.

TABLEAU VIII

CONSTATATIONS RADIOLOGIQUES AU NIVEAU DU TUBE DIGESTIF SUPÉRIEUR

Constatations	*Nombre de patients* [1]	*Pourcentage*
RX normales	18	28%
RX anormales	46	72%
— Gastrite	22	34%
— Ulcère duodénal	15	23%
— Œsophagite [2]	15	23%
— Ulcère antral	10	16%
— Gastrectomie	6	9%
— Ulcère gastrique	3	5%

(1) Radiographies non faites chez un patient.
(2) Varices œsophagiennes démontrées chez un patient par endoscopie.

V — *Données histologiques*

Des 49 spécimens histologiques obtenus par ponction biopsique du foie, 11 seulement s'avèrent être sans lésion histologique. Le plus grand nombre de patients présente surtout une atteinte hépatique « non spécifique »; l'hépatite alcoolique caractérisée

TABLEAU IX

RÉSULTATS DES BIOPSIES HÉPATIQUES

Classe	*Nombre de patients*	*Pourcentage*
I	11	22%
II	23	47%
III	12	25%
IV	3	6%
Total	49	100%

TABLEAU X

DISTRIBUTION DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES

Lésions	*Nombre de patients*	*% des biopsies « anormales »*	*% de toutes les biopsies*
Infiltrat inflammatoire	30	79%	61%
Stéatose	36	95%	73%
< 50%	27	71%	55%
> 50%	9	24%	18%
Fibrose	17	45%	35%
Nécrose focale	13	34%	26%
Corps de Mallory	7	18%	14%
Désorientation des travées	6	16%	12%
Prolifération canaliculaire	3	8%	6%
Cirrhose	3	8%	6%

par deux éléments essentiels reconnus, soit la stéatose et la nécrose focale, est présente dans 25% des biopsies. Trois patients étaient porteurs d'une cirrhose de type nutritionnelle (Tableau IX). Les différentes lésions histologiques retrouvées au niveau de l'ensemble des biopsies se trouvent énumérées dans le Tableau X. Ce qui retient l'attention ici est le fort pourcentage de stéatose et d'infiltrat inflammatoire; la quantité de stéatose est surtout inférieure à 50%. Nous avons tenté d'évaluer s'il existait une différence entre l'atteinte hépatique dite « non spécifique » suivant notre définition (classe II) et l'hépatite alcoolique (classe III) quant à la présence de ces diverses lésions histologiques (Tableau XI). On constate tout d'abord que l'infiltrat inflammatoire, la stéatose et la nécrose focale se retrouvent dans 100% des cas d'hépatite alcoolique; il n'existe cependant aucune différence significative entre les deux classes d'atteinte hépatique, sauf pour la nécrose focale qui est exclue de la classe II par définition. L'absence de différence se retrouve aussi pour les autres types de lésions, à savoir la fibrose, les corps de Mallory et la désorientation des travées hépatiques. Aucune corrélation n'a pu être trouvée entre le degré de stéatose et la présence de nécrose focale puisqu'environ 75% des biopsies présentent moins de 50% de stéatose dans les deux classes. Il faut cependant noter que la nécrose n'a pas été quantifiée.

VI — *Facteurs pouvant influencer l'histopathologie*

Nous avons tenté d'explorer divers facteurs qui auraient pu influencer la présence ou l'absence des lésions histopathologiques. Comme les biopsies n'ont pas été pratiquées immédiatement, mais s'échelonnent entre 2 et 15 jours dans 89% des cas et jusqu'à 21 jours pour les autres 11%, le nombre de jours s'écoulant entre l'admission et la biopsie aurait pu influencer les lésions. Cependant, entre les classes I, II et III, la moyenne du nombre de jours entre l'admission et la biopsie est de 11 ± 5.6 (écart-type), 9 ± 4 et 10 ± 5 jours: il n'existe donc aucune différence à ce niveau, ce qui permet d'affirmer que le temps de la biopsie n'a pas influencé la nature des lésions observées. Il est évident que si les biopsies avaient été pratiquées plus tôt, peut-être aurions-nous pu observer plus de lésions; néanmoins, ces patients présentaient des lésions dans 78% des cas, malgré le fait qu'ils étaient « théoriquement » peu ou pas atteints physiquement, étant hospitalisés dans le département de psychiatrie.

Afin de vérifier si la sorte d'alcool n'aurait pas pu influencer les résultats de l'histologie, les patients furent divisés de la façon suivante: buveurs de bière seulement, de bière et spiritueux, de spiritueux seulement et divers. Il n'existe aucune différence significative dans la répartition des lésions histologiques entre les deux premières façons de boire; cependant, tous les buveurs de spiritueux (seulement au nombre de 5) étaient porteurs d'hépatite alcoolique et cette différence, malgré le petit nombre, est significative ($x^2 = 11.25$, $P < 0.001$).

Un second facteur, en rapport avec la prise d'alcool, pouvait être la façon de l'ingurgiter, c'est-à-dire régulièrement ou de façon épisodique sous forme de « cuite ». 7 des 49 patients, ayant eu une biopsie, prenaient leur alcool de façon épisodique et de ce nombre 4 avaient une biopsie normale; l'analyse statistique de cette constatation donna un $x^2 = 3.56$, $0.10 < P < 0.05$. Comme la distribution entre les deux groupes est très inégale, il pourrait être justifié d'utiliser $\frac{1}{2}P$ et alors on obtient $0.05 < \frac{1}{2}P < 0.025$ [21].

TABLEAU XI

LÉSIONS HISTOLOGIQUES DES CLASSES II ET III

Lésions histologiques	*Classe II* [1]		*Classe III* [2]	
	Nombre	*Pourcentage*	*Nombre*	*Pourcentage*
Infiltrat inflammatoire [3]	16	70%	12	100%
Stéatose	22	96%	12	100%
< 50%	17	74%	9	75%
> 50%	5	22%	3	25%
Nécrose focale	0	0%	12	100%
Fibrose [3]	8	35%	6	50%
Corps de Mallory	5	22%	3	25%
Désorientation des travées	3	13%	1	8%

(1) Classe II = 23 patients.
(2) Classe III = 12 patients.
(3) Différence entre Classe II et III non significative $P < 0.10$.

La quantité d'alcool ingérée pendant le dernier épisode aigu peut influencer l'intensité des lésions histologiques [5, 8, 22-24]. Afin de vérifier cette hypothèse, la quantité absolue de calories originant de l'alcool ainsi que le pourcentage par rapport au nombre total des calories ingérées quotidiennement furent analysées en regard de la nature des lésions histologiques: le groupe de patients de la classe II avait ingurgité en moyenne 1,675 calories venant de l'alcool par jour, tandis que le groupe de la classe I n'en avait pris que 1,148. L'écart-type de la différence de ces moyennes était ± 305 calories et le $P < 0.10$, ce qui est évidemment non significatif ($t = 1.73$, $N = 20$). Il n'existe pas plus de différence significative pour la classe III qui en ingurgitait une moyenne de 1,341 calories par jour. Quant à la quantité d'alcool exprimée en pourcentage de la quantité totale de calories, les quatre classes se situent à peu près au même niveau, soit 45% (I = 42.6%, II = 47.6%; III = 47.4%, IV = 45.3%).

L'apport protéique déficient dans la diète n'influence en aucune façon la nature des lésions histopathologiques, le nombre de patients déficients se distribuant également entre chacune des trois premières classes de biopsies; dans la classe IV (cirrhotiques), les trois patients avaient une diète déficiente en protéines, mais le très petit nombre nous empêche de tirer une conclusion.

Il n'existe non plus aucune influence venant du nombre absolu, ni du pourcentage de calories provenant de sources alimentaires seulement, les quatre classes de biopsies se situant dans les mêmes limites. L'ensemble de ces données est résumé dans le Tableau XII.

TABLEAU XII

INFLUENCE DE CERTAINS FACTEURS SUR L'HISTO-PATHOLOGIE

Facteurs	*Influence*
Temps de la biopsie	0
Prise d'alcool régulière vs. cuite	±
Sorte d'alcool	+ (Spiritueux)
Quantité d'alcool ingéré	0
Quantité de protéines ingérées	0
Quantité de calories alimentaires ingérées	0

VII — *Relation entre les données biologiques et histologiques*

Dans le Tableau XIII, on retrouve seulement les analyses biologiques qui sont perturbées dans plus de 25% des cas; on y a illustré le nombre de patients qui présentent ces analyses anormales par classe histologique. Une analyse statistique, comparant pour chacune des analyses biologiques, le nombre de patients anormaux de la classe I à l'ensemble des trois autres classes (biopsies anormales) et de la classe I avec la classe II et III séparément, a été entreprise; de plus, pour la bilirubine totale, la phosphatase alcaline, la S.G.O.T., l'albumine et l'urée, les valeurs individuelles par classe ont été analysées de la même façon au Tableau XIV. De toute cette masse de données statistiques, très peu étaient significatives. Pour la phosphatase alcaline, le nombre de patients de la classe I présentant une anomalie est significativement inférieur à ceux des trois autres classes et en particulier de la classe II ($P < 0.05$, $x^2 = 3.92$ et 4.03 respectivement). Cependant, cette différence ne s'observe pas pour la classe III (hépatite alcoolique). Il existe par ailleurs une plus forte élévation des valeurs de la phosphatase alcaline dans la classe III que dans la classe I ($t = 2.20$, $P < 0.05$); à l'inverse de l'item « nombre de malades » cette élévation significative ne s'observe pas pour la classe II.

Quant à la S.G.O.T., on observe une élévation plus importante des valeurs individuelles, chez les

TABLEAU XIII

ANOMALIES BIOLOGIQUES PAR CLASSE HISTOLOGIQUE

	A. Patients [1]			
Analyses	*Classe I*	*Classe II*	*Classe III*	*Classe IV*
Bilirubine totale	1 (9%)	7 (30%)	4 (33%)	2 (67%)
Phosphatase alcaline	4 (36%)	18 (78%)	7 (58%)	3 (100%)
S.G.O.T.	7 (64%)	17 (74%)	12 (100%)	3 (100%)
Albumine	1 (9%)	6 (26%)	5 (42%)	1 (33%)
Fer sérique	3 (30%)	5 (21%)	5 (45%)	3 (100%)
Acide urique	4 (36%)	7 (30%)	7 (58%)	1 (33%)
Urée	2 (18%)	7 (32%)	7 (58%)	1 (33%)

(1) Nombre de patients et pourcentage par rapport au total des patients pour chaque classe qui ont eu à la fois, une biopsie et l'analyse mentionnée.

TABLEAU XIV

ANOMALIES BIOLOGIQUES PAR CLASSE HISTOLOGIQUE

	B. Valeurs [1]			
Analyses	*Classe I*	*Classe II*	*Classe III*	*Classe IV*
Bilirubine totale	0.79mgm% (0.4-1.25)	0.97mgm% (0.2-2.2)	1.19mgm% (0.4-2.6)	2.35mgm% (0.8-4.9)
Phosphatale alcaline	83 U. (45-274)	130 U. (35-274)	135 U. (60-255)	89 U. (86-92)
S.G.O.T.	57 U. (30-200)	83 U. (10-315)	129 U. (42-235)	203 U. (127-340)
Albumine	3.8 (3.2-4.3)	3.5 (2.4-4.2)	3.3 (2.6-4.1)	3.5 (3.0-4.0)
Urée	21 (8-50)	20 (4-32)	22 (8-62)	20 (13-24)

(1) Valeur moyenne et écart.

patients de la classe III que chez ceux de la classe I ($t = 3.09$, $P < 0.01$); bien que tous les patients de la classe III présentent des valeurs anormales pour la S.G.O.T., on en retrouve aussi 7 de la classe I, chez qui elle est élevée et on n'obtient pas le seuil de signification ($x^2 = 3.05$, $0.10 < 0.05$). Il est à noter que le taux plasmatique de l'albumine était identique dans le groupe avec un apport diététique protéique insuffisant, au groupe ayant un apport adéquat. La même relation s'applique pour l'urée sanguine.

DISCUSSION

La totalité des patients alcooliques de cette étude prospective ont été hospitalisés en milieu psychiatrique, à cause du peu d'importance manifeste de leur atteinte physique; la présence de ces patients, dans le département de psychiatrie, s'explique par une « clinique d'alcoolisme » dans notre institution. Suivant des critères bien établis [4-7], il devenait possible d'établir dans cette population choisie, le nombre de patients présentant des anomalies secondaires à la prise d'alcool ainsi que le degré de leur atteinte. Nous avons négligé complètement les autres aspects possibles de l'atteinte physique. La distribution de cette population, quant à l'âge et au sexe, se compare à d'autres rapports de la littérature [5, 7, 14]. Parmi les symptômes subjectifs, il faut noter l'importance de la fréquence de la diarrhée chez nos patients qui est plus importante que ce qui est habituellement rapporté [6, 7]; cette différence tient peut-être aux constituants de la bière locale, car 89% de nos patients prenaient de la bière seule ou en association avec du vin ou des spiritueux. Les symptômes d'atteinte du tube digestif supérieur, confirmés par une évidence radiologique, sont très fréquents et méritent certainement une attention thérapeutique particulière. Les divers signes cliniques caractéristiques de l'atteinte alcoolique sont moins fréquents que dans les descriptions d'hépatite alcoolique qui font l'objet de publication, à cause probablement d'un nombre non négligeable de malades ayant une biopsie normale, donc moins atteints.

L'appréciation diététique peut porter à différentes critiques à cause de la non fiabilité des alcooliques [9, 18]; cependant, nous avons tenté de corriger cet état de chose en recueillant, pour ce qui concerne la quantité d'alcool ingéré, les informations de trois sources différentes, c'est-à-dire, la diététiste et les deux autres auteurs. Il faut aussi se souvenir que la plupart de ces patients avaient été hospitalisés dans le but précis de désintoxication, ce qui devait théoriquement les rendre plus sincères dans leurs réponses, puisqu'ils étaient parfaitement conscients de leur problème d'alcoolisme. La quantité quotidienne d'alcool ingéré (44% du total des calories) par les patients est à peu près égale en proportion aux quantités données expérimentalement [26-29], ce qui constitue un élément de plus, en faveur de la fiabilité de nos patients. La présence ou l'absence de déficit protéique dans la diète n'a pas semblé modifier les anomalies biologiques, ni les lésions histologiques; cette constatation a d'ailleurs été démontrée par plusieurs auteurs [15, 26-29]. De toutes les données biologiques, les plus fiables pour déterminer le degré d'atteinte hépatique demeurent la phosphatase alcaline et la S.G.O.T. [5], ce qui est d'ailleurs bien démontré ici. L'hypogammaglobulinémie observée n'a pas trouvé d'explication valable et fait l'objet d'un travail qui est actuellement en cours. Nous avons classifié, de façon empirique, les lésions histologiques, pour les fins de notre étude en établissant une distinction entre les lésions typiques de l'hépatite alcoolique, caractérisées par la stéatose et la nécrose cellulaire d'une part et les lésions dites « non

spécifiques » d'autre part, où la nécrose est absente. En effet, certains auteurs font cette distinction [7, 25] et il devenait intéressant de la vérifier, de façon objective; cependant, il n'existait aucune différence dans les modifications biologiques quant au nombre relatif de patients et aux valeurs réelles de celles-ci entre la classe II et la classe III, tel que démontré par plusieurs [5, 9, 22, 24]. Cette absence de distinction se constate aussi sur le plan apport calorique et éthanolique. On peut donc conclure que l'absence de nécrose n'implique pas un meilleur apport alimentaire, ni une quantité moindre d'alcool ingéré, ni une moins grande atteinte biologique. Un certain nombre de patients ont présenté une biopsie normale; bien qu'il n'existait pas de différence statistiquement significative quant au temps écoulé entre l'admission et le moment de la biopsie entre les différentes classes, on peut quand même spéculer que ces biopsies dites normales ne l'étaient peut-être pas à l'admission, car Lieber [26, 27, 29] a démontré que l'alcool produisait à peu près toujours des lésions histologiques. Il est cependant très intéressant de noter que les paramètres biologiques les plus valables (phosphatase alcaline et S.G.O.T.) de l'admission étaient significativement moins élevés dans la classe I. Ceci tend donc à confirmer que l'atteinte histopathologique était moins importante puisqu'il semble exister une corrélation entre le degré d'atteinte biologique et les anomalies histologiques [5]. La distribution des anomalies histopathologiques se compare à tout ce qui se rencontre dans la littérature. Le rôle de ces lésions histologiques, dans la génèse de la cirrhose, est discuté amplement dans la littérature [5, 9, 13, 29, 30]; bien que finalement relativement peu d'alcooliques progressent vers la cirrhose, il devient important de reconnaître les lésions « précirrhotiques ». L'ingestion de spiritueux a semblé donner des lésions plus sévères, mais le peu de patients se présentant avec cette particularité empêche toute conclusion.

Comme la quantité d'alcool, la quantité de protéines et le nombre de calories alimentaires ingérés n'influencent pas la nature de l'atteinte histologique, il devient évident que tout alcoolique doit être considéré comme atteint et devrait recevoir un traitement adéquat.

Résumé

Dans un groupe non choisi de 65 alcooliques hospitalisés, en milieu psychiatrique pour désintoxication, on note chez la plupart, que les symptômes se rencontrent avec à peu près la même fréquence que ce qui est rapporté en général. Il faut retenir que la diarrhée et les symptômes digestifs hauts sont les plus fréquents. L'évidence d'atteinte alcoolique notée au niveau des signes cliniques est moins fréquente cependant car ces patients sont considérés « a priori » comme étant moins atteints physiquement. Ces malades ingurgitent une quantité d'alcool importante et l'apport protéique dans la diète est souvent déficient. La phosphatase alcaline et la S.G.O.T. représentent les données biologiques les plus valables pour évaluer l'atteinte hépatique. Histologiquement, on note une gamme variée de lésions hépatiques, sans rapport avec la quantité, ni avec la durée d'ingestion d'alcool; les lésions histologiques sont classiques. D'autre part, à peu près aucun facteur particulier ne semble influencer le degré d'atteinte hépatique. Il faut retenir que ces patients doivent être considérés au même titre que n'importe quel patient traité dans les départements de médecine, car ils présentent finalement les mêmes problèmes d'atteinte physique; tous ces patients devraient avoir un bilan très complet dans le but de les situer précisément dans leur pathologie.

Summary

The purpose of this paper was to study 65 alcoholic patients admitted in a psychiatric ward, in order to assess the importance of the clinical, biological and histological abnormalities related to alcohol ingestion. Their caloric and alcoholic intake was also evaluated. Relations between biological findings, diet and alcohol consumption and histological patterns were done. It was concluded that these patients are equally sick as are those in a medical ward and that they present the same pattern.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier le docteur Charles Dumas, chef du Département de psychiatrie de l'Hôtel-Dieu de Montréal, les docteurs Jean-Léon Desrochers, Marie Azar, Rodrigue Stebenne et Richard Michaud pour leur collaboration, ainsi que les docteurs Jean Gaboury, Ion Andronache et Louis Francisque pour avoir suivi les patients avec nous et Mademoiselle Denise Gaboriault pour la préparation du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alcohol and Health. First Annual Report to the Congress. The National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism of the National Institutes of Mental Health, Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 1972.
2. Nantel, A.: Traitement de l'intoxication alcoolique. *L'Union Médicale du Canada*, **103**: 508-510, mars 1974.
3. -Addison, T.: Observations on Fatty Degeneration of the Liver. *Guy's Hosp. Rep.*, **1**: 476, 1836.
4. Rubin, E.: The Spectrum of Alcoholic Liver Injury. The Liver. Edité par Gall, E.A., Mostofi, F.K. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 199-217, 1973.
5. Cardinal, J., Turgeon, M., Turcotte, F., Côté, J., Bernier, J. et Viallet, A.: L'hépatite alcoolique. *L'Union Médicale du Canada*, **98**: 400-411, 1969.
6. Helman, R.A., Temko, M.H., Sylvanus, W.N. et Fallon, H.J.: Alcoholic Hepatitis. Natural History and Evaluation of Prednisolone Therapy. *Ann. Int. Med.*, **74**: 311-321, 1971.
7. Green, J., Mistilis, S. et Schiff, L.: Acute Alcoholic Hepatitis. *Arch. Int. Med.*, **112**: 67-68, 1963.
8. Lemelin, J.P., Orcel, L., Boivin, P. et Fauvert, R.: Etude clinique et biologique de 25 cas de stéatose hépatique éthylique. *Arch. Mal. App. Dig.*, **54**: 737-778, 1965.
9. Beckett, A.G., Livingston, A.V. et Hill, K.R.: Acute alcoholic Hepatitis. *Brit. Med. Jour.*, **2**: 1113-1119, 1961.

10. Phillips, G. B. et Davidson, C.S.: Acute Hepatic Insufficiency of the Chronic Alcoholic. *Arch. Int. Med.*, **94**: 585-602, 1954.
11. Brunt, P.W.: Alcohol and the Liver. *Gut*, **12**: 222-229, 1971.
12. Galambos, J.T.: Alcohol and Liver Disease. *Amer. J. Dig. Dis.*, **14**: 477-490, 1961.
13. Schaffner, F. et Popper, H.: Alcoholic Hepatitis in the Spectrum of Ethanol — Induced Liver Injury. *Scand. J. Gastroent.*, **Supp. 7**: 69-78, 1970.
14. German, E.: Medical Problems in Chronic Alcoholic Men. *J. Chron. Dis.*, **26**: 661-668, 1973.
15. Edmondson, H.A., Peters, R.L., Frankel, H.H. et Borowski, S.: The Early Stage of Liver Injury in the Alcoholic. *Medicine*, **46**: 119-129, 1967.
16. Bowes, A.P. et Church, C.F.: Food Values of Portions Commonly Used. 11th Edition, 1970.
17. Dubuc, M.: Valeur nutritive des aliments. 2e Edition, 1972.
18. Summerskill, W.H.J., Davidson, C.S., Dible, J.H., Malory, G.K., Sherlock, S., Turner, M.D. et Wolfe, S.J.: Cirrhosis of the Liver. A Study of Alcoholic and Nonalcoholic Patients in Boston and London. *New Eng. J. Med.*, **262**: 1-9, 1960.
19. Victor, M. et Adams, R.D.: The Effect of Alcohol on the Nervous System. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis*, **32**: 526-573, 1953.
20. Food and Nutrition Board, Recommended Dietary Allowances. 7th Edition, National Academy of Sciences. National Research Council: Publication 1694, Washington D.C. 1968.
21. Mainland, D.: Elementary Medical Statistics, Second Edition. W.B. Saunders Co., 227-228-1963.
22. Hamrasuta, U., Chomet, B., Ishak, K. et Zimmerman, H.J.: Steatonecrosis. Mallory Body Type. *Medicine*, **46**: 141-162, 1967.
23. Leevy, C.M.: Fatty Liver: A Study of 270 Patients with Biopsy Proven Fatty Liver and a Review of the Literature. *Medicine*, **41**: 249-278, 1962.
24. Bradus, S., Korn, R.J., Chomet, B., West, M. et Zimmerman, H.J.: Hepatic Function and Serum Enzyme Levels in Association with Fatty Metamorphosis of the Liver. *Am. J. Med. Sci.*, **246**: 35-41, 1963.
25. Wessler, S. et Avioli, L.V.: Alcoholic Hepatitis. *J.A.M.A.*, **203**: 865-870, 1968.
26. Lieber, C.S. et Rubin, E.: Alcoholic Fatty Liver in Man on a High Protein and Low Fat Diet. *Amer. J. Med.*, **44**: 200-206, 1968.
27. Rubin, E. et Lieber, C.S.: Alcohol — Induced Hepatic Injury in Nonalcoholic Volunteers. *New Eng. J. Med.*, **278**: 869-876, 1968.
28. Erenoglu, E., Edreira, J.G. et Palek, A.J.: Observations on Patients with Laennec's Cirrhosis Receiving Alcohol While on Controlled Diets. *Ann. Intern. Med.*, **608**: 814-823, 1964.
29. Rubin, E. et Lieber, C.S.: Fatty Liver, Alcoholic Hepatitis and Cirrhosis Produced in Primates. *New Eng. J. Med.*, **290**: 128-135, 1974.
30. Leevy, C.M., Tenhove, W. et Howard, M.: Mesenchymal-Cell Proliferation in Liver. Disease of the Alcoholic. *J.A.M.A.*, **187**: 598-600, 1964.

L'UTILISATION DU CUIVRE DANS L'ORGANISME ET SON RÔLE DANS LA PATHOGÉNÈSE DE LA MALADIE DE WILSON

Normand MARCEAU, Ph.D. [1]

Le cuivre, tout en étant un élément essentiel, est présent seulement en trace dans l'organisme. Chez l'humain adulte, la quantité totale est d'environ cent milligrammes distribués dans tous les tissus, avec prépondérance dans le foie. Le cuivre se trouve lié à des protéines spécifiques qui furent isolées de différentes fractions sous-cellulaires, et caractérisées selon leurs propriétés physico-chimiques. Toutefois, pour un bon nombre d'entre elles, leur rôle biologique était, jusqu'à récemment, mal défini en raison surtout d'un manque de données sur le transfert intracellulaire du cuivre plasmatique. Cet article consiste en une revue de travaux récents effectués principalement au niveau sous-cellulaire; ce qui nous amènera à présenter un modèle décrivant les voies métaboliques impliquées dans l'utilisation du cuivre chez l'humain normal et à formuler une hypothèse sur l'anomalie primaire responsable du développement de la maladie de Wilson.

TRANSFERT INTRACELLULAIRE DU CUIVRE PLASMATIQUE

Il fut maintes fois démontré que, chez les mammifères, le cuivre administré par voie orale se lie à l'albumine dès son entrée dans le plasma [1]. Ce cuivre est amené à tous les tissus, mais principalement au foie, sous forme d'un complexe albumine — Cu — acide aminé [2]. Une portion de ce cuivre demeure momentanément dans l'organe, tandis qu'une autre fraction est en partie excrétée par la bile et en partie incorporée dans la céruloplasmine pour réapparaître dans le plasma [3]. Par ailleurs, des travaux effectués chez le rat ont démontré que le cuivre provenant de la céruloplasmine est aussi capté par tous les tissus [4], ce qui signifie que l'albumine et la céruloplasmine sont toutes les deux impliquées dans le transport du cuivre aux tissus. Toutefois, le transfert s'effectue à des taux différents. Chez le rat, par exemple, le temps de demi-disparition du cuivre lié à l'albumine est inférieur à dix minutes [3], tandis que celui du cuivre incorporé dans la céruloplasmine est d'environ treize heures [4]. De plus, le cuivre de l'albumine capté par les tissus s'échange facilement avec celui du plasma; ce qui n'est pas le cas pour celui de la céruloplasmine [4].

Des études sur la distribution sous-cellulaire du cuivre dérivé soit de la céruloplasmine, soit de l'albumine, montrent que ces deux sortes de cuivre apparaissent dans la fraction soluble isolée d'un tissu homogénéisé [5]. Dans le foie, plus de 70 pour cent de la radioactivité est détectée dans cette fraction 24 heures après l'injection de cuivre-67 lié à la céruloplasmine. Au cours des cinq jours suivants, une fraction importante de ce cuivre est captée par les mitochondries. Par contre, dix minutes après une injection de cuivre-67 lié à l'albumine, on retrouve 70 pour cent de la radioactivité dans la fraction soluble [5]. On observe très peu de transfert vers les mitochondries dans les heures qui suivent. Une

[1] Professeur adjoint, département de Médecine, université de Laval. Membre, département de Physique biomédicale au C.H.U.L. à Québec.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Normand Marceau, Physique biomédicale S-137, C.H.U.L., 2705, Boul. Laurier, Québec, G1V 4G2.

séparation de la fraction soluble par filtration sur gel ou par électrophorèse démontre que le cuivre provenant de l'albumine apparaît dans une fraction protéique possédant un poids moléculaire d'environ 10,000 et une mobilité électrophorétique faible [5]. Ces deux propriétés correspondent à celles d'une cuproprotéine isolée du foie humain par Morell et coll. [6]. Evan et coll. ont démontré qu'il s'agit de la métallothionéine présente dans la fraction soluble [7]. Dans d'autres tissus, tels le cerveau et la rate, le cuivre provenant de l'albumine apparaît dans plusieurs fractions protéiniques, tandis que le cuivre de la céruloplasmine est détecté dans une seule fraction [5]. Cette fraction possède un poids moléculaire d'environ 35,000 et présente *in vitro* l'activité d'une superoxyde dismutase [8], deux propriétés de la cytocupréine, une protéine isolée de la fraction soluble du foie, du cerveau et des globules rouges chez l'humain [9,10].

Le fait que le cuivre provenant de la céruloplasmine apparaît dans la fraction mitochondriale a suggéré son incorporation dans la cytochrome C oxydase. En effet, après extraction de l'enzyme à l'aide de détergents non ioniques, le cuivre injecté sous forme de céruloplasmine se retrouve associé essentiellement avec le complexe [5]. L'emploi d'un agent chelateur a démontré que le cuivre venant de la céruloplasmine est lié fortement à l'enzyme, contrairement à celui qui provient de l'albumine [5]. Par ailleurs des études physico-chimiques efectuées sur le complexe enzymatique ont révélé que le cuivre existe sous deux formes distinctes, l'une intrinsèque et l'autre extrinsèque [11]. La forme extrinsèque est non fonctionnelle et peut être extraite par des agents chelateurs, tandis que l'activité enzymatique dépend de la forme intrinsèque fortement liée [11]. Par conséquent, le cuivre provenant de la céruloplasmine est intrinsèque à la molécule, tandis que celui de l'albumine demeure extrinsèque.

Selon nos travaux [5], la métallothionéine est le récepteur soluble du cuivre provenant de l'albumine dans le foie. Ce cuivre est soit excrété par la bile, soit incorporé dans la céruloplasmine, ce qui laisse croire que la métallothionéine joue un rôle important dans cet embranchement métabolique. Des études effectuées par Lindquist sur l'excrétion biliaire d'une surcharge en cuivre, ont révélé que l'excès se retrouve dans un nombre de granules facilement observables par microscopie électronique [12] le long des canicules biliaires. Ces granules, par leur richesse en phosphatase acide, furent associées à des lysosomes [13]. Par ailleurs, Porter et coll. ont isolé, d'un foie néo-natal chez l'humain et le bovin, une cuproprotéine qu'ils ont nommée « mitochondrocupréine », du fait qu'elle fut extraite d'une sous-fraction mitochondriale [14, 15]. Porter a repris ce travail pour conclure qu'il s'agissait plutôt d'une protéine des lysosomes [16]. Son contenu en cuivre n'est que de 0.02% chez l'humain adulte, comparativement à 3.3% pour la protéine néo-natale [15]. Il semble donc probable qu'elle soit impliquée dans l'excrétion du cuivre métallothionéique dans la bile.

Quant au site d'incorporation du cuivre dans la céruloplasmine, il est possible que le transfert s'effectue au niveau des microsomes après synthèse de l'apoprotéine. Toutefois, la structure quaternaire de la céruloplasmine nous incite à croire que le site d'incorporation se situe possiblement au niveau du reticulum endoplasmique lisse ou du Golgi. Cette suggestion présente un grand intérêt. Étant donné que le cuivre hépatique s'élimine seulement par la bile ou par la céruloplasmine et que les lysosomes sont apparemment formés à partir de vésicules du Golgi [17], on peut supposer que la métallothionéine donne une fraction de son cuivre à la céruloplasmine au niveau du Golgi et que le reste s'emprisonne dans les lysosomes, où il est voué à l'excrétion dans la bile. Selon cette hypothèse, la métallothionéine et la « mitochondrocupréine » seraient une seule protéine.

MODÈLE POUR L'UTILISATION DU CUIVRE DANS L'ORGANISME

Ces travaux permettent de présenter un modèle décrivant les voies métaboliques empruntées par le cuivre dans l'organisme. Celles-ci sont représentées sous forme schématique dans la Fig. 1. Nous trouvons trois types de cuproprotéines; celles qui sont

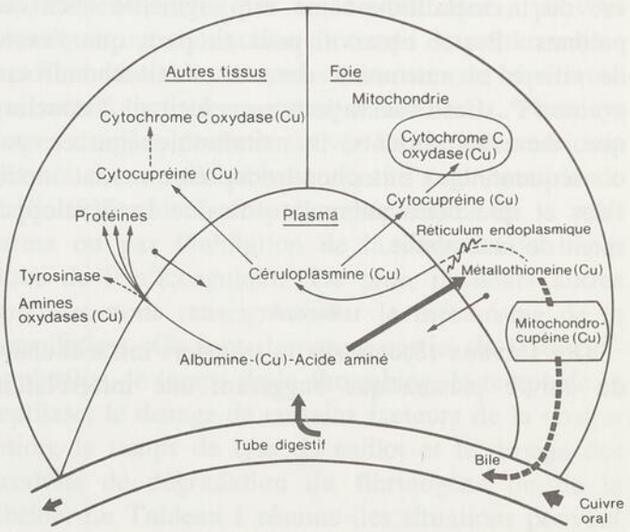


Fig. 1 — Voies métaboliques impliquées dans l'utilisation du cuivre par l'organisme. Les flèches continues représentent celles établies par des faits expérimentaux. Les flèches brisées correspondent à celles suggérées.

considérées comme des enzymes et dont la fonction dépend de la présence du cuivre, i.e. la thyrosinase, les amine oxydases et la cytochrome C oxydase; celles qui sont impliquées dans le transfert et le storage du cuivre intracellulaire, i.e. la métallothionéine, la « mitochondrocupréine » et la cytocupréine; et finalement, celles qui jouent un rôle de transport dans le plasma, i.e. l'albumine et la céruloplasmine. L'albumine est un véhicule qui transporte le cuivre du tractus gastro-intestinal vers les tissus, principalement le foie. Ce cuivre peut, par l'intermédiaire de la métallothionéine, être transféré à la « mitochondrocupréine » pour l'excrétion dans la bile, ou être secrété dans le plasma incorporé dans la céruloplasmine. L'albumine est aussi une source de cuivre pour les enzymes amine oxydases et thyrosinases. La céruloplasmine est le véhicule plasmatique qui amène le cuivre à la cytochrome C oxydase via la cytocupréine.

ANOMALIE DANS LA MALADIE DE WILSON

Le métabolisme du cuivre dans le foie est vraisemblablement modifié dans la maladie de Wilson. Chez les patients atteints de cette maladie, le cuivre n'est pas excrété dans la bile et il est très rarement incorporé dans la céruloplasmine. Par suite de ce dérangement métabolique, une quantité excessive de cuivre s'accumule dans les tissus, surtout au foie, au cerveau et aux reins [1, 18]. Une étude microscopique effectuée par Goldfishcher et coll. sur le foie de ces patients a démontré qu'au cours de la progression de la maladie, il y a un déplacement massif du cuivre de l'hyaloplasme (fraction soluble) aux lysosomes [19]. Au niveau moléculaire, Morell et coll. [6] et Evans [7] ont trouvé que le contenu en cuivre de la métallothionéine est augmenté chez ces patients. Porter observa, pour sa part, que l'excès de cuivre se retrouvait dans la « mitochondrocupréine »[20]. Ces observations nous incitent à conclure que chez ces patients, la métallothionéine et, par conséquent, la « mitochondrocupréine » sont modifiées et que cette anomalie entraîne le développement de la maladie.

Résumé

Des travaux récents sur le transfert intracellulaire du cuivre plasmatique suggèrent une interrelation entre les cuproprotéines présentes dans différents compartiments sous-cellulaires. Ces relations permettent ainsi de déterminer les voies métaboliques impliquées dans l'utilisation du cuivre par l'organisme. Une hypothèse est formulée quant à l'anomalie responsable du développement de la maladie de Wilson.

Summary

Recent work on the intracellular transfert of plasma copper suggests that the functions of the cuproproteins present in the different subcellular fractions are interrelated in the overall utilization of copper in the body. An hypothesis is formulated for the primary defect in Wilson's disease.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sass-Kortsak, A.: Copper Metabolism. *Adv. Clin. Chem.*, **8:** 1-67, 1965.
2. Sass-Kortsak, A., Clarke, R., Harris, D.I., Neumann, P.Z. et Sarkar, B.: The biological transport of cooper. *Exp. Med. Inst. Cong. Series*, **175:** 625-630, 1967.
3. Marceau, N., Aspin, N. et Sass-Kortsak, A.: Absorption of Copper 64 from the gastrointestinal tract of the rat. *Am. J. Physiol.*, **218:** 337-383, 1970.
4. Marceau, N. et Aspin, N.: Distribution of ceruloplasmin-bound 67 Cu in the rat. *Am. J. Physiol.*, **222:** 106-110, 1972.
5. Marceau, N. et Aspin, N.: The intracellular distribution of the radiocopper derived from ceruloplasmin and from albumin. *Biochem, Byophys. Acta*, **293:** 338-350, 1973.
6. Morell, A.G., Shapiro, J.R. et Scheinberg, I.A.: Copper binding protein in human liver. Dans Walshe, J.M., Cumings, J.N.: Wilson's Disease, some current concepts. Blackwell, Oxford, pp. 36-41, 1961.
7. Evans, G.W.: Copper homeostasis in the mammalian system. *Physiol. Rev.*, **53:** 535-571, 1973.
8. Marceau, N. et Aspin, N.: The association of the copper derived from ceruloplasmin with cytoprein. *Bioch. Biophys. Acta*, **328:** 351-358, 1973.
9. Carrico, R.J. et Deutsch, H.F.: Isolation of human hepatocuprein and cerebrocuprein, their identity with enythrocuprein. *J. Biol. Chem.*, **244:** 6087-6094, 1969.
10. McCord, J.M. et Fridovich, I.: Superoxyde Dismutase, an enzymatic function for erythrocuprein. *J. Biol. Chem.*, **244:** 6049-6055, 1969.
11. Lemberg, M.R.: Cytochrome oxydase. *Physiol. Rev.*, **49:** 48-123, 1969.
12. Lindquist, R.R.: Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration 1. Acid phosphatase activity in copper loaded rat livers. *Amer. J. Path.*, **51:** 471-482, 1967.
13. Lindquist, R.R.: Studies on the pathogenesis of hepatolenticular degeneration 3. The effect of copper on rat liver lysosomes. *Amer. J. Path.*, **53:** 903-912, 1968.
14. Porter, H., Johnston, J. et Porter, E.: Neonatal hepatic mitochondrocuprein. I. Isolation of a protein fraction containing more than 4% cooper from mitochondria of immature bovine liver. *Biochim. Biophys. Acta*, **65:** 66-74, 1962.
15. Porter, H., Sweeney, M. et Porter, E.: Neonatal hepatic mitochondrocuprein. II. Isolation of the copper-containing subfraction from mitochondria of newborn human liver. *Arch. Biochem.*, **104:** 97-106, 1964.
16. Porter, H.: The particulate half-cystine-rich copper protein of newborn liver. Relationship to metallothioneine and subcellular localization in heavy lysosomes. *Biochem. Res. Comm.*, **56:** 661-668, 1974.
17. De Duve, C.: The lysosome in retrospect. In lysosome in biology and pathology. Dingle, J.T. et Fell, H.B. Eds. North-Holland, Amsterdam, pp. 3-40, 1969.
18. Scheinberg, I.H. et Sternlieb, I.: Wilson's disease. *Ann. Rev. Med.*, **16:** 119-134, 1965.
19. Goldfisher, S. et Sternlieb, I.: Changes in the distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease. *Amer. J. Path.*, **52:** 883-891, 1968.
20. Porter, H.: Copper proteins in brain and liver. In Wilson's disease. National Foundation, March of Dimes, New York, pp. 23-28, 1968.

LE RÔLE DU FOIE DANS LA COAGULATION ET LA FIBRINOLYSE. ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTAUX DU FOIE ISOLÉ

Raymond LOSITO, Ph.D. [1]

INTRODUCTION

Le foie a un rôle important à jouer dans le fonctionnement normal de l'hémostase ainsi que le démontre l'incidence élevée de problèmes hémorragiques dans les maladies hépatiques acquises. On peut constater, dans ce contexte, une diminution de concentration de quelques facteurs de la coagulation, due à une diminution de synthèse ou à une augmentation de la consommation de ces facteurs; on peut observer aussi une augmentation de l'état fibrinolytique de même qu'une thrombocytopénie. Il est également connu que le foie joue un rôle primordial dans le métabolisme des drogues ou substances comme la vitamine K ou ses analogues qui sont reliées directement à la synthèse des facteurs de coagulation ou qui en affectent indirectement le mécanisme (par exemple: les anticoagulants oraux). Une déficience en vitamine K est très souvent associée aux maladies hépatiques.

Cette étude a pour but de revoir le rôle du foie dans l'hémostase et de présenter quelques observations effectuées à l'aide de foies isolés et perfusés.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Au début du siècle, Jacoby [1] observe une diminu- du fibrinogène chez certains animaux empoisonnés au phosphore. La découverte de la vitamine K par Dam [2] ouvre de nouveaux horizons aux cliniciens chercheurs qui se préoccupent alors des problèmes hémorragiques associés aux maladies du foie. De plus, Schofield [3] ici-même au Canada, apporte une contribution importante en expliquant les phénomènes de saignement chez les bestiaux mangeant du « Spoiled sweet clover ». Ces événements historiques impliquent le foie car, plus tard, on observera que ces substances agissent à ce niveau. Si par le passé, on a accordé beaucoup d'attention au rôle du foie dans le mécanisme de la coagulation, tout récemment, la fibrinolyse a fait l'objet d'une étude plus attentive. Les travaux de Goodpasture [4] révèlent un phénomène extraordinaire dans le sang des patients atteints de cirrhose; leur sang coagulé se dissout spontanément lorsqu'il est incubé. Cette observation est par la suite confirmée par Ratnoff [5] et Fletcher [6]; ils trouvent en effet, en plus d'une diminution de quelques facteurs de la coagulation, qu'il existe un potentiel fibrinolytique attribuable à l'incapacité du foie d'éliminer l'activateur du plasminogène. Toutes ces données clarifient l'interrelation entre le foie, les protéines de la coagulation, la vitamine K, les anticoagulants oraux et le retrait des activateurs du plasminogène.

LES ÉPREUVES DE COAGULATION ET LE FOIE

Le temps de prothrombine est utilisé pour vérifier la fonction hépatique. Ainsi, le temps de prothrombine standard peut s'allonger lors d'une déficience des facteurs II, VII et X. Ce phénomène est observé dans les maladies hépatiques d'intensité modérée ou lors d'une déficience en vitamine K. Si la maladie est progressive, le temps de prothrombine peut alors être prolongé à la suite d'une diminution du facteur V et d'une diminution du fibrinogène. Si le foie cirrhotique ne peut extraire l'activateur du plasminogène de la circulation, il survient une hyperplasminémie qui aura tendance à diminuer la quantité du fibrinogène et d'autres facteurs produisant ainsi un temps de prothrombine anormal. L'expérience clinique a démontré que le temps de prothrombine des patients prenant des anticoagulants oraux, peut augmenter ou diminuer si ceux-ci sont associés à d'autres médicaments. Ainsi, certains médicaments, tels que les barbituriques, peuvent provoquer une diminution du temps de prothrombine par l'induction des enzymes microsomals hépatiques qui métabolisent les anticoagulants oraux. Plusieurs autres drogues peuvent activer l'action des anticoagulants oraux, probablement par l'augmentation de l'affinité des sites récepteurs hépatiques de la warfarine ou par l'inhibition de la dégradation hépatique de l'anticoagulant. De plus, plusieurs autres épreuves nous renseignent sur le mécanisme de la coagulation. Ce sont: le temps partiel de la thromboplastine, le temps de la thrombine, le temps de la reptilase, le dosage de certains facteurs de la coagulation, le temps de lyse du caillot et le dosage des produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine. Le Tableau I résume des situations pouvant indiquer une fausse hémostase, soit à la suite d'une maladie hépatique, soit à la suite d'une déficience en vitamine K.

---

[1] « Scholar » du Conseil de recherches médicales du Canada. Professeur adjoint, département de médecine, Université de Sherbrooke.

Travail subventionné par la Société canadienne du cancer et par le Conseil de Recherches Médicales du Canada.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Raymond Losito, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke.

TABLEAU I

MALADIES HÉPATIQUES ET MALADIES ASSOCIÉES À UNE HÉMOSTASE ANORMALE

Maladies de foie
- 1 — Cirrhose
- 2 — Hépatite infectieuse
- 3 — Ictère obstructif
- 4 — Cholangitite
- 5 — Cancer du foie
- 6 — Perforation biliaire congénitale
- 7 — « Hépatectomie partielle chirurgicale »
- 8 — « Hypoprothrombinémie du nouveau-né »

Déficience en vitamine K
- 1 — Déficience diététique
- 2 — Stérilisation de l'intestin
- 3 — Syndromes de malabsorption
- 4 — Maladie des voies biliaires

« Anticoagulants oraux »

LA MÉTHODE DU FOIE ISOLÉ ET PERFUSÉ

Cette méthode a déjà été décrite par le passé [7, 8]. En résumé, le sang est pompé vers une trappe d'air et ensuite dirigé en partie vers un oxygénateur, tandis que l'autre partie est dirigée vers la veine porte, canulée à son entrée dans le foie. Le sang en ressort par la veine cave, se mêle au sang de l'oxygénateur dans un réservoir. Ce sang est alors repompé dans le circuit et le cycle se perpétue. Habituellement, la durée de la perfusion est de 5 heures. La Fig. 1 montre un diagramme de l'appareil de perfusion tandis que la Fig. 2 représente une photographie du

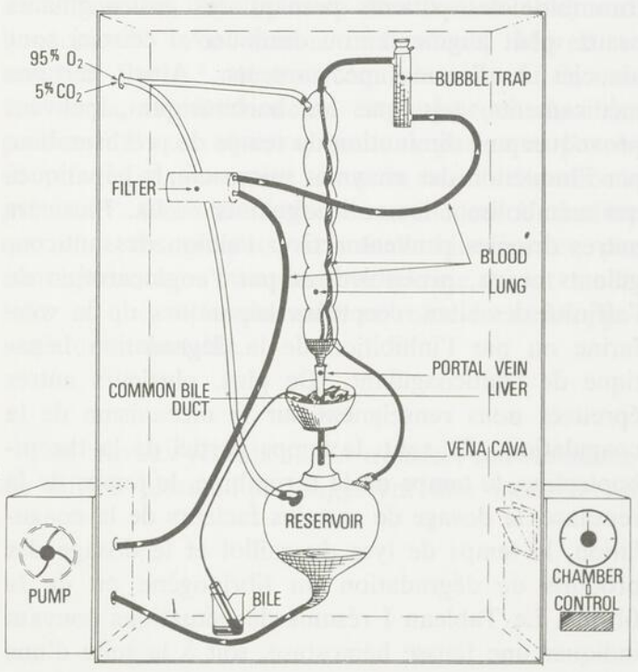


Fig. 1 — Diagramme de l'appareil de perfusion pour le foie isolé.

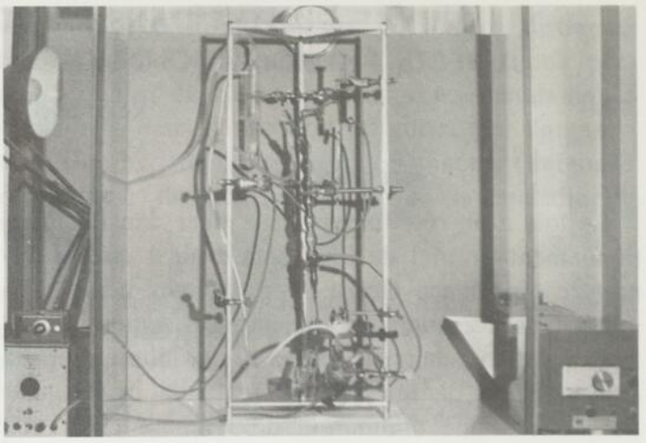


Fig. 2 — Photographie du système de foie isolé.

système que nous avons employé dans notre laboratoire.

EXPÉRIENCE UTILISANT LE FOIE ISOLÉ ET PERFUSÉ

1. *Facteurs de la coagulation*

Il y a plus de 20 ans, Lupton [9] en utilisant un tel système a démontré que le sang de rat traité avec du dicoumarol et reperfusé chez un foie normal, indiquait une élévation importante de l'activité de la prothrombine. Par la suite, Miller et ses collaborateurs [10] ont démontré que l'hypofibrinogénémie pouvait stimuler une synthèse du fibrinogène de 3 à 4 fois au-dessus de la normale. Olsen et ses collaborateurs [11] ont observé aussi que ce système isolé peut synthétiser directement les facteurs II, V, VII et X. De plus, la synthèse des facteurs II, VII et X peut être inhibée par la coumadine et cette inhibition à son tour peut être contrecarrée par la vitamine K. Un an plus tard, Suttie [12] confirme la synthèse du facteur VII par le foie isolé en réponse à l'administration de la vitamine K. De Kazmier et collaborateurs [13] nous ont appris que la libération du complexe prothrombinique subit une hausse importante lors d'un traitement préalable à la vitamine K et la vitesse avec laquelle ces facteurs apparaissent est comparable à celle de la disparition de ces mêmes facteurs chez l'homme traité par anticoagulants oraux (voir au Tableau II).

Selon Deykin [14], non seulement le foie joue-t-il un rôle important dans la synthèse des facteurs de la coagulation, mais il est évident qu'il participe à l'élimination de l'hypercoagubilité provoquée dans le sérum. Ainsi, lors d'une perfusion de sérum chez le foie isolé de lapin, les facteurs IX et XI ont un niveau abaissé et l'activité thrombogénique du sérum est également diminuée. Le même auteur [15] nous démontre aussi que le facteur X activé est éliminé

TABLEAU II

PRINCIPALES ÉTAPES DANS L'ÉTUDE DE LA COAGULATION ET DE LA FIBRINOLYSE AU MOYEN DU FOIE ISOLÉ ET PERFUSÉ

Investigateurs	*Etudes*	*Années*
Lupton	Prothrombine	1946
Miller	Fibrinogène	1962
Olsen et al	Facteurs II, V, VII et X	1966
Suttie	Facteur VII	1967
Deykin et al	Facteurs IX et XI activé	1966
Deykin et al	Facteurs X et X activé	1968
Kazmier et al	Facteurs II, VII, IX et X	1968
Dodds	Facteur VIII	1969
Losito et al	^{14}C-Ménadione (Vitamine K_3)	1967
Losito et al	^{14}C-Vitamine K_1 et K_3	1968
Losito et Owen	^{14}C-Vitamine K_1	1972
Losito et Rousseau	^{14}C-Warfarine-Na	1972
Losito et Owen	^{14}C-Warfarine-Na	1972
Matti et al	Coagulation et fibrinolyse	1964
Kulapongs et Backmann	Urokinase	1968
Oshiba et Schoenfield	Activateur de plasminogène	1970
Jedrychowski et al	Urokinase	1972
Losito et Lemieux	Streptokinase	1974
Losito et Lemieux	Streptokinase	1974

par le foie, mais que le facteur X inactivé demeure dans le perfusat. Bien que ce ne soit pas généralement admis, les travaux de Dodds [16] ont démontré qu'en utilisant que du sérum, du moins chez les lapins, on obtient une libération du facteur VIII dans le perfusat.

2. *Vitamine K et anticoagulants oraux*

Losito et collaborateurs [7] ont utilisé le système chez le rat pour étudier le métabolisme du ^{14}C Ménadione (vitamine K_3), et ils ont observé que le foie pouvait métaboliser sans difficulté ce composant fondamental de la vitamine K, (93% de naphtoquinone fut métabolisée), 15% de la dose du ^{14}C Ménadione excrétée dans la bile fut retrouvée en majeure partie sous forme de glucuronide. Dans le plasma, un sulfate de ménadione est le composant prédominant. La warfarine n'affecte pas l'excrétion des métabolites du ménadione dans la bile ou dans le perfusat. Par contre, Losito et Owen [8] ont mis en évidence une disparition très rapide de la vitamine K_1-^{14}C et démontré que la majeure partie de la dose injectée demeurait dans le foie (84% de la dose) et que moins de 2% était excrétée dans la bile. Après fractionnement cellulaire, on notait que l'activité est associée au microsome et au matériel soluble du surnageant. Nos travaux chez le rat normal et le rat hépatectomisé confirment ces découvertes. Après l'administration de ^{14}C Ménadione (vitamine K_3), cette substance fut bien métabolisée et approximativement les trois quarts de la dose fut excrétée par les deux types de rats. Chez le rat non hépatectomisé, seulement 10% de la dose de la vitamine K_1 injectée a été excrétée alors que chez le rat hépatectomisé, moins de 0.5% fut éliminée. Ces observations nous conduisent donc aux conclusions suivantes: premièrement, le foie n'est pas nécessaire au métabolisme de la ménadione, tandis qu'il est essentiel à celui de la vitamine K. Deuxièmement, la rétention de la vitamine K_1 par le foie, peut expliquer la supériorité de la vitamine K sur la ménadione, lorsque celle-ci est utilisée comme antidote contre une trop grande dose d'anticoagulant oral. Appuyant ces énoncés, les expériences avec la ^{14}C-Warfarine-Na dans le foie isolé et perfusé [8], démontrent que la radioactivité est excrétée plus rapidement que celle de la vitamine K_1. Quatre métabolites de la warfarine (représentant 96% de la radioactivité dans la bile) y sont identifiés, alors que l'activité retrouvée dans le plasma est essentiellement, sous forme de warfarine, intacte. Comme pour la vitamine K, le ^{14}C hépatique est associé au microsome et au matériel surnageant. Losito et Rouseau [18] ont confirmé ces résultats chez les rats avec fistule biliaire. En effet, la totalité de la ^{14}C Warfarine et des métabolites excrétés est identique à ce que l'on observe dans le système de foie isolé et perfusé.

3. *Fibrinolyse*

L'utilité de cette technique est moins grande lorsqu'elle porte sur le système fibrinolytique. Mattii et coll. [19] ont observé la libération d'antiplasmines dans le perfusat mais n'ont pu détecter l'excrétion d'aucune autre protéine fibrinolytique telle que l'activateur du plasminogène, les proactivateurs, le plasminogène ou plasmine. Kulapongs et Backmann [20] qui ont étudié l'urokinase chez le foie de rat isolé, ont trouvé que seulement 5% de l'urokinase était excrétée dans la bile. Les auteurs croient que ce procédé de transport est différent de celui du B.S.P. Oshiba et Schoenfield [22] purent détecter chez le hamster un activateur du plasminogène après l'addition de taurocholate dans le perfusat. Jedrychowski et coll. [21] ont trouvé un niveau élevé de l'activateur du plasminogène après l'addition d'urokinase dans la perfusion de foie de porc: ils ont suggéré que la bile est la principale voie d'excrétion de l'urokinase hépatique. Les expériences de notre laboratoire en utilisant la streptokinase [23] ont permis de démontrer qu'une certaine quantité de plasmine était produite dans le perfusat et que différentes antiplasmines ne

pouvaient les neutraliser ni être éliminées par le foie. De plus, on retrouve une activité fibrinolytique dans la bile pendant toute la durée de la perfusion avec streptokinase. Losito et Lemieux [24] ont récemment observé qu'en remplaçant le plasma par un milieu artificiel dans le perfusat, il y a toujours fibrinolyse dans le perfusat ou dans la bile lorsqu'on est en présence de streptokinase. De plus, on remarque également que le foie élimine la streptokinase de la circulation, car il a été possible de prolonger la lyse du caillot plus de dix fois la valeur des contrôles lorsqu'il n'y avait pas de foie dans le système.

Résumé

Les différents paramètres de l'hémostase associée au foie sont présentés. Les aspects physiopathologiques de l'hémostase dans les maladies du foie et des expériences avec un foie isolé sont discutés du point de vue de la diminution de synthèse des facteurs de coagulation et de l'augmentation de la fibrinolyse. Parce qu'on assume que le site d'activité de la vitamine K et des anticoagulants oraux se trouve dans le foie, le métabolisme de ces substances est aussi discuté.

Summary

Some of the hemostatic parameters associated with the liver are presented. The pathophysiology of hemostasis seen in liver disease along with experiments performed in the isolated perfused liver are discussed from the point of view of decreased synthesis of clotting factors and increased fibrinolysis. Because vitamin K and oral anticoagulants are active in the liver, the metabolism of these substances is also discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jacoby, M.: Uber die Beziehangen der Leher und Blatveranderungen bei Phosphorvergiftung Zur Autolyze. *Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem.*, **30:** 174, 1900.
2. Dam, H.: Uber die Cholesterinsynthese in Tierkorper. *Biochem. Z.*, **220:** 63, 1929.
3. Schofield, F.W.: Damaged Sweet Clover: the Cause of a New Disease in Cattle Stimulating Hemorrhagic Septicemia and Blackleg. *J. Amer. Vet. Med.*, **64:** 553-58, 1929.
4. Goodpasture, B.W.: Fibrinalysis in Chronic Hepatic Insufficiency. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **25:** 330-33, 1914.
5. Ratnoff, O.D.: Studies on a Proteolytic Enzyme in Human Plasma. IV. The Rate of Lysis of Clots in Normal and Diseased Individuals with Particular Reference to Hepatic Disease. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **84:** 29-34, 1949.
6. Fletcher, A.P., Biederman, O., Moore, D., Alkjaersig, N. et Sherry, S.: Abnormal Plasminogen-Plasmin Activity (Fibrinolysis) in Patients. *J. Clin. Invest.*, **43:** 681-95, 1964.
7. Losito, R., Owen, C.A. Jr. et Flock, E.V.: Metabolism of ^{14}C-Menadione. *Biochemistry*, **6:** 62-68, 1967.
8. Losito, R. et Owen, C.A. Jr.: Metabolism and Excretion of ^{14}C-Labeled Warfarin and ^{14}C-Labeled Vitamin K_1 by Isolated Rat Liver. *Mayo Clinic Proc.*, **47:** 731-38, 1972.
9. Lupton, A.M.: Effects of Perfusion Through the Isolated Liver on the Prothrombin Activity of Blood Normal and Dicoumarol-treated Rats. *J. Pharmacol.*, **89:** 306-12, 1947.
10. Miller, L.L., Hanavan, H.R., Titthasiri, N. et Chowdhury, A.: Dominant Role of the Liver in Biosynthesis of the Plasma Proteins with Special Reference to the Plasma Mucoproteins (Seromucoid) Ceruloplasmin, and Fibrinogen. *Advan. Chem. Ser.*, **44:** 17-40, 1962.
11. Olson, J.P., Miller, L.L. et Troup, S.B.: Synthesis of Clotting Factors by the Isolated Perfused Rat Liver. *J. Clin. Invest.*, **45:** 690-701, 1966.
12. Suttie, J.W.: Control of Prothrombin and Factor VII Biosynthesis by Vitamin K. *Arch. Biochem. Biophys.*, **188:** 166-71, 1967.
13. Kazmier, F.J., Spittell, J.A. Jr., Bowie, E.J.W., Thrompson, J.H. Jr. et Owen, C.A Jr.: Release of Vitamin K-Dependent Coagulation Factors by Isolated Perfused Rat Liver. *Amer. J. of Physiol.*, **214:** 919-22, 1968.
14. Deykin, D., Chun, R., Lopez, A. et Eilversmith, P.: The Role of the Liver in Serum Induced Hypercoagulability. *J. Clin. Invest.*, **45:** 256-63, 1966.
15. Deykin, D., Cochios, F., De Camp, G. et Lopez, A.: Hepatic Removal of Activated Factor X by the Perfused Rabbit Liver. *Amer. J. Physiol.*, **214:** 414-19, 1968.
16. Dodds, W.J.: Storage, Release and Synthesis of Coagulation Factors in Isolated Perfused Organs. *Amer. J. of Physiol.*, **217:** 879-83, 1969.
17. Losito, R. Owen, C.A. Jr. et Flock, E.V.: Metabolic Studies of Vitamin K_1-^{14}C and Menadione-^{14}C in the Normal and Hepatectomized Rats. *Thromb. and Diathes. Haemorrh.*, **19:** 384-88, 1968.
18. Losito, R. et Rousseau, M.A.: ^{14}C-Warfarin Excretion in the Rat. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, **27:** 300-08, 1972.
19. Mattii, R., Ambrus, J.L., Sokal, J.E. et Mink, I.: Production of Members of the Blood Coagulation and Fibrinolysis Systems by the Isolated Perfused Liver. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **116:** 69-72, 1964.
20. Kulapongs, P. et Backmann, F.: Studies in the Excretion of Urokinase by the Rat Liver. *Fed. Proc.*, **27:** 569, 1968 (Abs).
21. Jedrychowski, A., Parbhoo, S.P. et Hillenbrand, P.: Plasminogen Activator in Bile During Extracorpeal Perfusion. *Gut*, **13:** 54-57, 1972.
22. Oshiba, S. et Schoenfield, L.J.: Plasminogen Activator in Bile Stimulated by Sodium Taurocholate in Isolated Hamster Livers. *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, **133:** 88-92, 1970.
23. Losito, R. et Lemieux, E.: Streptokinase in the Isolated Perfused Liver. *Amer. J. Physiol.* (Accepted in press) Vol. 226, Aug. issue, 1974.
24. Losito, R. et Lemieux, E.: Comparative Effects of Artificial Media and Blood on Streptokinase Activity in the Isolated Liver. *Fed. Proc.*, **33:** 209, 1974.

LA TRANSPLANTATION HÉTÉROTOPIQUE DU FOIE

Jean-Guy BEAUDOIN, M.D. [1] et Lloyd D. Maclean, M.D. [2]

On parle de transplantation hétérotopique lorsque le foie est transplanté dans un endroit différent de celui qu'il occupe normalement. Les premières transplantations hétérotopiques ont été pratiquées chez le chien, il y a plus de vingt ans par Goodrich et Welch [1]. Le foie auxiliaire avait été transplanté au niveau du système cave inférieur et le foie du receveur n'avait pas été touché. Quelques années plus tard, des greffes orthotopiques étaient réalisées chez le chien et des survies prolongées étaient obtenues [2]. Dans ce dernier cas, le foie du receveur est excisé et le greffon est transplanté en respectant l'anatomie habituelle. Les avantages théoriques de

[1] Professeur adjoint, département de Chirurgie, Université McGill, Montréal. Membre du service de Transplantation et du département de Chirurgie, Hôpital Royal Victoria, Montréal.

[2] Professeur titulaire, département de Chirurgie, Université McGill, Montréal. Directeur, département de Chirurgie, Hôpital Royal Victoria, Montréal.

Travail subventionné par le Conseil de Recherches Médicales du Canada.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Jean-Guy Beaudoin, Hôpital Royal Victoria, 687 ouest, ave des Pins, Montréal, P.Q., Canada.

la greffe hétérotopique sont multiples. On évite une hépatectomie difficile chez un receveur en phase terminale de sa maladie et présentant souvent une hypertension portale accompagnée de troubles de la coagulation. Le foie restant peut en plus aider le malade à traverser la période post-opératoire immédiate. En effet, la survie du malade transplanté dépend essentiellement de sa fonction hépatique, puisqu'on ne dispose pas de foie artificiel pour préparer le malade à la chirurgie ou pour l'assister dans l'éventualité d'une défaillance temporaire du foie tramsplanté. En ce sens, les urémiques sont dans une situation priviligée, puisqu'ils peuvent être maintenus en vie avec le rein artificiel. C'est ce qui explique en partie qu'en date du premier septembre 1974, il y avait eu dans le monde 18 713 transplantations rénales et seulement 218 transplantations hépatiques. Enfin, la transplantation hétérotopique a probablement sa place dans le traitement des hépatites fulminantes qui sont potentiellement réversibles. Après la régénération du foie du receveur, le foie auxiliaire pourrait être enlevé.

La transplantation hétérotopique présente cependant des désavantages. Il peut s'avérer difficile dans certains cas, et surtout chez l'enfant, de transplanter un deuxième foie dans l'abdomen; ceci n'est sans doute pas un problème chez les cirrhotiques qui ont une ascite importante. Du point de vue physiologique et pour des raisons que nous verrons plus loin, il est important de fournir au foie transplanté un apport sanguin idéal, ce qui pourrait être difficile à réaliser dans certains cas. Enfin, cette technique peut difficilement s'appliquer au traitement des tumeurs malignes du foie. Il faut dire cependant qu'à part quelques exceptions [3], le traitement des cancers primaires du foie par la transplantation orthotopique s'est avéré assez décevant [4].

Un argument de taille avancé par certains protagonistes de la transplantation orthotopique à tout prix est que cette dernière a connu certains succès retentissants. En effet, trois malades ont survécu cinq ans à cette opération, alors qu'aucun malade n'avait survécu plus de 34 jours à la transplantation hétérotopique jusqu'à tout récemment [5]. Fortner est d'avis que l'attitude pessimiste en ce qui regarde les transplantations hétérotopiques n'est plus justifiée. En effet, il a obtenu avec cette technique trois survies prolongées dont une de plus de 15 mois [6]. Il faut aussi reconnaître que plusieurs malades ont subi une transplantation orthotopique, alors que leur état général était encore assez bon. On peut inclure dans ce groupe les atrésies biliaires, les hépatomes, les hépatites chroniques, les troubles métaboliques, etc. Aucun cirrhotique en phase vraiment terminale de sa maladie n'a eu de survie prolongée après une transplantation orthotopique [7]. Devant ceci deux attitudes sont possibles. On peut transplanter un cirrhotique avant la phase de décompensation. Ceci offre sans doute des chances de succès plus grandes, mais l'histoire naturelle de la cirrhose est telle qu'on transplanterait bon nombre de malades qui auraient pu vivre plusieurs années avec leur propre foie. Les dernières statistiques, en date du premier septembre 1974, montrant que seulement 20 malades sont actuellement en vie sur les 218 greffés depuis 1963, il n'apparaît pas défendable de transplanter un malade trop hâtivement. Par contre, si l'on attend la phase terminale de la maladie, il est possible que le malade ait de meilleures chances de survie avec un foie auxiliaire.

TRANSPLANTATION HÉTÉROTOPIQUE EXPÉRIMENTALE

Dans le modèle proposé par Welch et Goodrich [1], le foie auxiliaire reçoit du sang artériel par l'artère

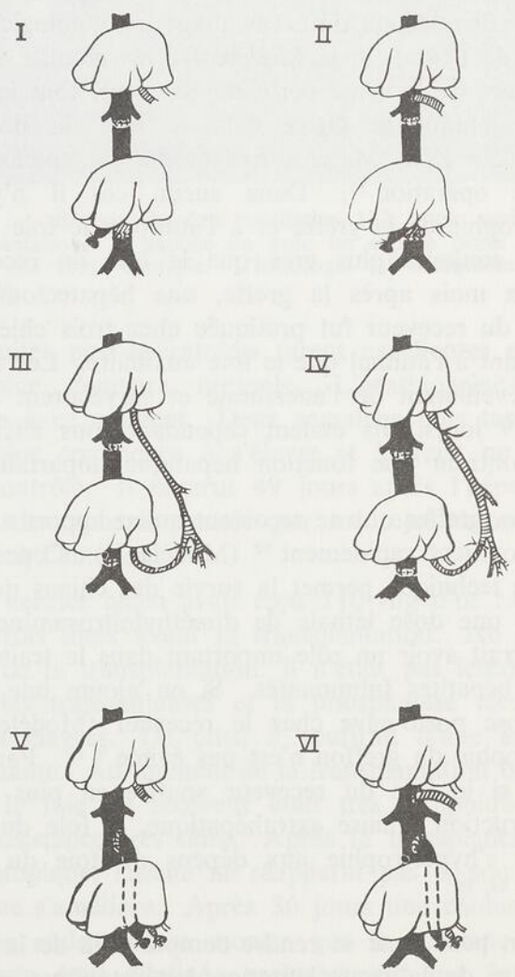


Fig. 1 — Principaux modèles expérimentaux de transplantation hétérotopique.

hépatique tandis que la veine porte est anastomosée à la veine cave inférieure (Fig. 1 — Modèle I).

Avec la prolongation de la survie par un traitement immunosuppressif, la greffe s'atrophie progressivement [2, 8, 9]. Dans ce cas, le foie de l'hôte est avantagé à plusieurs titres: il n'a pas à souffrir du rejet et il reçoit du sang splanchnique contenant les facteur hépatotrophiques. Pour favoriser la greffe, on peut ajouter une anastomose porto-cave à l'opération décrite plus haut (Modèle II) [8, 10]. Le foie du receveur n'est alors irrigué que par l'artère hépatique et les facteurs hépatotrophiques peuvent atteindre le foie auxiliaire qui bénéficie alors d'un plus grand débit sanguin. Ce procédé permet de diminuer l'atrophie de la greffe sans toutefois l'éviter.

Dans le Modèle III, les deux foies se partagent le sang portal. Expérimentalement, ceci est obtenu par anastomose termino-latérale entre la veine porte du donneur et la veine mésentérique supérieure du receveur. Il est assez difficile d'évaluer alors la quantité de sang portal qui va à chaque foie, mais de toute façon le foie auxiliaire s'atrophie [11]. Ceci est probablement dû à l'avantage immunologique du foie de l'hôte. Si le Modèle III est modifié par la ligature de la veine porte du receveur, tout le sang splanchnique se dirige dans le foie du donneur (Modèle IV). Marchioro a étudié six chiens avec cette opération [11]. Dans aucun cas il n'y eut d'atrophie de la greffe et à l'autopsie le foie greffé était toujours plus gros que le foie du receveur. Deux mois après la greffe, une hépatectomie du foie du receveur fut pratiquée chez trois chiens ne laissant à l'animal que le foie auxiliaire. Les chiens se réveillèrent de l'anesthésie et survécurent 8, 28 et 49 jours. Ils étaient cependant tous ictériques démontrant une fonction hépatique imparfaite.

Les greffes qui ne reçoivent qu'un apport artériel s'atrophient rapidement [12] (Modèle V). Cependant, cette technique permet la survie des chiens qui ont reçu une dose léthale de diméthylnitrosamine [13] et pourrait avoir un rôle important dans le traitement des hépatites fulminantes. Si on ajoute une anastomose porto-cave chez le receveur (Modèle VI), l'atrophie du greffon n'est pas évitée [8, 10]. Par contre, si le foie du receveur souffre en plus d'une obstruction biliaire extrahépatique, le foie du donneur s'hypertrophie aux dépens du foie du receveur [14, 15].

On peut donc se rendre compte déjà de la complexité de la transplantation hétérotopique expérimentale et de la difficulté d'en tirer des conclusions utiles pour la transplantation clinique. En effet, la plupart des études ont été faites chez des chiens ayant un foie normal et il est évident que les conclusions pourraient être très différentes en présence d'un foie cirrhotique. De plus, il est difficile d'évaluer la part que joue le rejet, mais il est certain qu'il est important. Nous avons remarqué que dans notre modèle expérimental, l'atrophie du foie auxiliaire était presque toujours proportionnelle au rejet [16]. À ce moment nous nous étions efforcés de trouver un modèle expérimental valable où une excellente fonction du foie auxiliaire serait obtenue. Nous avions choisi d'étudier le modèle le plus prometteur à savoir celui proposé par Marchioro, où le foie auxiliaire reçoit du sang artériel et du sang portal (Modèle IV). Du point de vue technique, nous avions modifié sa technique en inversant le foie permettant ainsi une anastomose termino-terminale avec la veine porte (Fig. 2). La veine porte

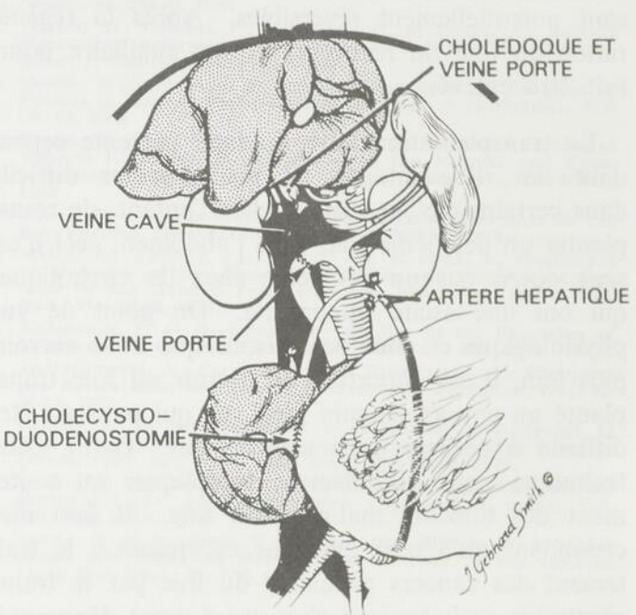


Fig. 2 — Notre modèle expérimental de transplantation hétérotopique chez le chien.

du receveur est donc ligaturée et le foie du receveur ne reçoit que du sang artériel. Nous croyons avoir démontré qu'une excellente fonction hépatique est ainsi obtenue surtout si le foie du receveur est handicapé par une obstruction biliaire [16]. Chez quelques chiens qui n'ont jamais été publiés comme tel, nous avons pratiqué une hépatectomie du foie du receveur quelque temps après la transplantation hétérotopique. Si l'animal, après hépatectomie, présente une fonction hépatique normale, ceci constitue une preuve que la transplantation hétérotopique clinique est réalisable. Étant donné que les survies à long terme ont été rares chez les patients

qui ont subi une transplantation hétérotopique, nous croyons qu'il est opportun de décrire ces quelques chiens en détail.

EFFET DE L'HÉPATECTOMIE APRÈS LA TRANSPLANTATION HÉTÉROTOPIQUE

1 — Deux chiens furent transplantés selon notre technique décrite plus haut et furent traités avec l'azathioprine pour contrôler le rejet. Le cholédoque du receveur n'avait pas été ligaturé de sorte qu'il était difficile d'évaluer la fonction du foie auxiliaire. C'est d'ailleurs pour cette raison que nous avons créé une obstruction biliaire chez les receveurs subséquents. Ces deux chiens paraissaient en excellente santé dans la période post-opératoire. Pour vérifier la fonction du foie auxiliaire, le foie du receveur fut excisé 38 et 74 jours après la greffe. Ils moururent tous deux d'insuffisance hépatique dans les 24 heures qui suivirent l'hépatectomie. À l'autopsie les greffons étaient manifestement atrophiques.

2 — Deux chiens transplantés selon la même méthode avaient subi une ligature de leur propre cholédoque au moment de la transplantation. Le premier chien fut traité avec l'azathioprine. Après la greffe, il devint ictérique, la bilirubine sérique s'élevant à 10.8 mg% pour ensuite s'abaisser entre 2 et 3 mg%. Au cours de cette période, il devint cachexique malgré un apport calorique important. Son propre foie fut enlevé 117 jours après la greffe: il était très atrophique et les voies biliaires étaient gonflées de bile. Le foie du donneur avait une apparente macroscopique normale, mais à l'examen histologique, on nota un rejet chronique. Après l'hépatectomie les épreuves hépatiques demeurèrent inchangées et il mourut 7 jours plus tard. À l'autopsie le greffon pesait 447 gms comparativement à 390 gms au moment de la transplantation.

L'autre chien fut traité avec un sérum antilymphocytaire efficace. Après la transplantation, la bilirubine demeura toujours normale. Trente-neuf jours après la transplantation, une biopsie hépatique montra une image histologique normale. Le foie du receveur fut enlevé 102 jours après la greffe. Il ne pesait que 248 gms et présentait une cirrhose biliaire avancée. Les suites post-opératoires furent excellentes et les épreuves de la fonction hépatique demeurèrent normales jusqu'à sa mort qui survint 238 jours après la transplantation. On ne trouva pas la cause de la mort à l'autopsie. Le greffon pesait 400 gms, soit 67 gms de plus qu'au moment de la transplantation et l'histologie hépatique était dans les limites de la normale.

3 — Chez les deux derniers chiens, le dommage hépatique avait été créé avant la transplantation.

Le premier avait subi une ligature de son cholédoque 14 jours avant la greffe. Pendant l'obstruction biliaire, il devint ictérique et perdit du poids. Après la transplantation hétérotopique, il fut traité avec de l'azathioprine. La bilirubine sérique revint à la normale pour ensuite s'élever légèrement pendant les deux premiers mois, ceci étant accompagné d'une perte de poids additionnelle. Par la suite, la bilirubine redevint normale ainsi que son poids. L'hépatectomie de son propre foie fut pratiquée 133 jours après la greffe. Le foie du receveur présentait une cirrhose biliaire très avancée et l'allogreffe avait une apparence normale. À l'histologie la structure hépatique était bien préservée et on notait tout au plus un léger infiltrat lymphocytaire (Fig. 3).

Fig. 3 — Biopsie du foie auxiliaire 133 jours après la transplantation. A gauche on note un espace porte et à droite une veine centrale. L'histologie est essentiellement normale.

Les suites post-opératoires furent excellentes et la bilirubine demeura normale. L'azathioprine fut arrêtée à ce moment. Deux semaines plus tard la bilirubine commença à s'élever et le rejet ne put être contrôlé. Il mourut 49 jours après l'hépatectomie de cachexie causée par un rejet chronique vérifié à l'autopsie.

Le dernier chien avait reçu 110 mg d'or radioactif trois mois avant la transplantation. Au moment de la transplantation, il n'était pas ictérique, mais les transaminases et la phosphatase alcaline étaient élevées. De plus, il souffrait d'une ascite importante. Au moment de la transplantation hépatique le foie du receveur était très atrophique et de consistance très dure. Après la transplantation hétérotopique, l'ascite ne réapparut pas et son état clinique s'améliora. Après 36 jours une cholangiographie endoveineuse montra que la substance de contraste était éliminée exclusivement par le foie du donneur. Les biopsies hépatiques furent prati-

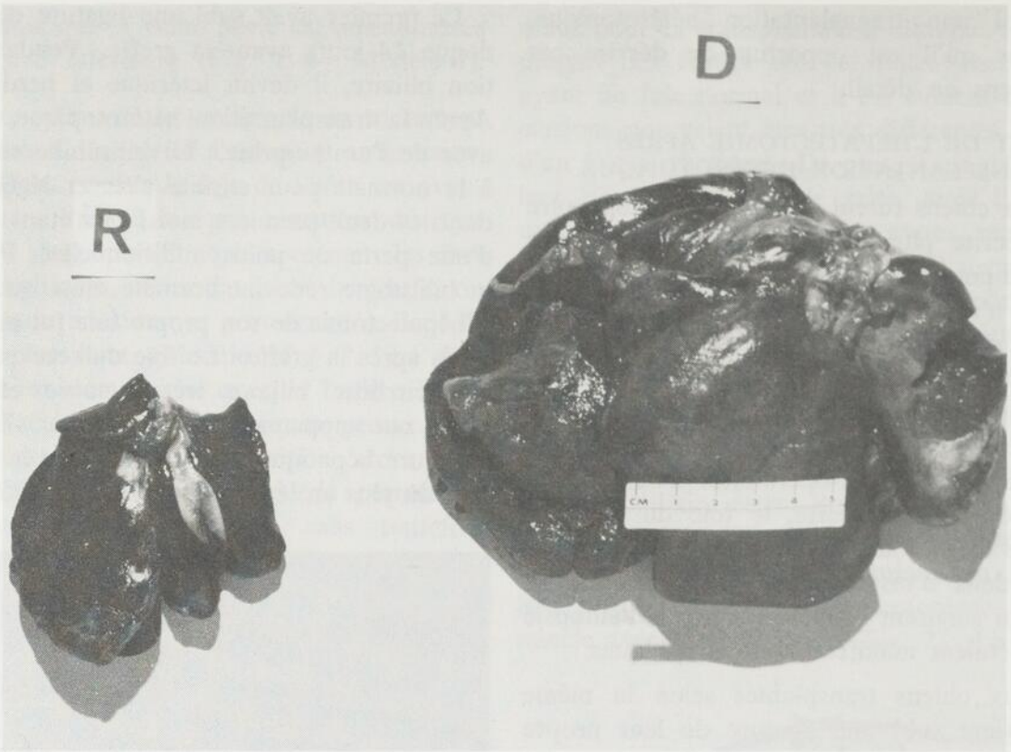


Fig. 4 — Apparence macroscopique du foie du receveur (R) et du donneur (D) à l'autopsie. A noter l'atrophie du foie de l'hôte par rapport au foie auxiliaire.

quées après 59 et 122 jours. Le foie du receveur était tellement atrophique qu'une hépatectomie n'aurait rien changé. À l'examen histologique une fibrose importante du foie du receveur fut notée. Le foie du donneur était dans les limites de la normale au point de vue morphologique. On tenta de diminuer l'azathioprine après la dernière biopsie. Par la suite il devint léthargique, perdit du poids et mourut 150 jours après la greffe. À l'autopsie, le foie du receveur ne pesait que 48 gms, tandis que le foie du donneur était passé de 240 à 425 gms (Fig. 4). Ceci ne laissait aucun doute que cet animal était demeuré en vie grâce au foie auxiliaire.

CONCLUSIONS

Il est évidemment difficile d'offrir des conclusions définitives à partir de ce qui a été dit plus haut. Expérimentalement, il semble bien que le foie auxiliaire ait une fonction optimale, quand il reçoit un apport sanguin idéal, i.e. du sang artériel et splanchnique. Les succès cliniques rapportés par Fortner [6] pourraient être dûs à l'observance de ces exigences physiologiques. Il ne faut cependant pas oublier que les transplantations hétérotopiques expérimentales ont été faites le plus souvent chez des animaux qui avaient une fonction hépatique normale. Il est possible que les exigences physiologiques soient différentes chez des animaux souffrant de maladies hépatiques chroniques. Les modèles expérimentaux décrits plus haut devraient donc être réévaluées en présence d'une maladie hépatique chronique. Il a d'ailleurs déjà été démontré que dans certains conditions [14], le foie auxiliaire n'a besoin que d'un apport artériel.

Selon notre propre expérience, il ne fait aucun doute que les foies auxiliaires fonctionnent beaucoup mieux en présence d'un dommage hépatique préexistant [16]. Nous avons démontré cependant que la transplantation hétérotopique peut réussir chez un animal ayant une fonction hépatique normale. Dans ce cas précis il semble bien que ce soit dû à de facteurs immunologiques favorables. Le succès des transplantations hétérotopiques semble donc être relié à des facteurs interdépendants, i.e. la compétition entre les deux foies et l'importance du rejet.

Du pont de vue clinique, la place de la transplantation hétérotopique est encore incertaine. Les succès ont été rares, bien que cette technique n'ait été appliquée que dans 20% des transplantations hépatiques [5]. Dans notre propre expérience clinique, on a dû opter pour la transplantation orthotopique à deux reprises. Les deux malades étaient âgés de 55 et 49 ans et ils avaient atteint la phase terminale de leur maladie. Tous deux présentaient un coma profond avec ascite, anurie, et troubles de la coagulation. Le premier souffrait d'une cirrhose d'origine éthylique [17]. Au moment de la transplan-

tation, on découvrit un hépatome, ce qui nous força à procéder à une transplantation orthotopique. L'opération fut difficile et les pertes de sang furent très importantes. Il se réveilla très bien de l'anesthésie et sa fonction rénale se rétablit immédiatement. D'autres cas semblables ont depuis été décrits par Starzl [18]. Dix jours après l'intervention, une opération fut rendue nécessaire à cause d'une obstruction biliaire. Ce problème est très fréquent au cours des transplantations hépatiques [3]. À la suite de cette deuxième opération, il sembla se rétablir complètement, mais il développa une perforation du duodénum avec péritonite et il mourut 32 jours après la transplantation. Le second malade souffrait d'une cirrhose d'origine indéterminée. À l'opération, on découvrit un foie très atrophique sans hypertension portale, le patient ayant vraisemblablement développé une importante circulation collatérale. Plutôt que de ligaturer la veine porte du receveur, tel que décrit par Fortner [6], pour permettre au sang splanchnique de se rendre au foie auxiliaire, on préféra procéder à une transplantation orthotopique. Il se réveilla de l'anesthésie et sa fonction hépatique était excellente. Malheureusement il demeura anurique et il dut être maintenu avec le rein artificiel. Ceci compliqua énormément sa convalescence, étant donné qu'il souffrait en plus d'une hypoplasie de la mœlle osseuse avec une thrombocytopénie marquée. Cinq jours après la transplantation, on dut réintervenir à cause d'une péritonite. Dans les jours suivants l'évolution paraissait favorable, il se mit à manger et put même lire son journal. Par la suite des problème infectieux incontrôlables survinrent et il mourut 14 jours après la transplantation. Ces deux malades illustrent très bien la difficulté des transplantations hépatiques chez les cirrhotiques en phase terminale. On se demande, en ce moment, si les chances de succès ne seraient pas plus grandes avec un foie auxiliaire. En effet, théoriquement, cette opération est beaucoup moins traumatique pour le malade. Étant donné la difficulté de prouver cette hypothèse expérimentalement [19], la réponse ne peut venir que d'une plus grande expérience clinique.

Résumé

Même si la transplantation hépatique orthotopique a connu certains succès retentissants, il ne faut pas oublier les avantages de la transplantation hétérotopique. Nous suggérons que les cirrhotiques à la phase terminale de leur maladie pourraient avoir de meilleures chances de survie avec un foie auxiliaire.

Summary

Clinical orthotopic liver transplantation has been very successful in some cases, but, theoretically, heterotopic liver transplantation still has its place in the treatment of liver diseases. Patients who have reached the terminal phase of their disease might have a better chance of survival with an auxiliary homograft.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goodrich, E.O., Welch, H.F., Nelson, J.A., Beecher, T.S. et Welch, C.S.: Homotransplantation of the Canine Liver. *Surgery*, **39**: 244, 1956.
2. Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Rowlands, D.T., Kirkpatrick, C.H., Wilson, W.E.C., Rifkind, D. et Waddell, W.R.: Immunosuppression after Experimental and Clinic Homotransplantation of the Liver. *Annals Surg.*, **160**: 411, 1964.
3. Editorial: "Liver Transplantation". *Lancet*, **29**: (6 juillet), 1974.
4. Ttarzl, T.E., Corman, J., Groth, C.G., Halgrimson, C.G., Penn, I., Putnam, C.W., Schroter, G. et Gustafsson, A.: Personal Experience with Orthotopic Liver Transplantation. *Transpl. Proceed.*, **4**: 759, 1972.
5. Third Scientific Report of the ACS/NIH Organ Transplant Registry. *J.A.M.A.*, **226**: 1197, 1973.
6. Fortner, J.G., Kinne, D.W., Man Hei Shiu, Howland, W.S., Kim, D.K., Castro, El B., Yeh, S.D.J., Benua, R.S. et Krumins, S.: Clinical Liver Heterotopic (Auxiliary) Transplantation. *Surgery*, **74**: 739, 1973.
7. Penn, I.: Liver Transplantation. *Contemporary Surg.*, **4**: 88, 1974.
8. Tretbar, L.L., Beven, E.G. et Hermann, R.E.: The Effects of Portacaval Shunt and Portal Flow Occlusion on Canine Auxiliary Liver Homotransplants. *Surgery*, **61**: 733, 1967.
9. Thomford, N.R., Shorter, R.G. et Hallenbeck, G.A.: Homotransplantation of the Canine Liver. *Arch. Surg.*, **90**: 527, 1965.
10. Halgrimson, C.G., Marchioro, T.L., Faris, T.D., Porter, K.A., Peters, G.N. et Sarzl, T.E.: Auxiliary Liver Transplantation: Effect of Host Portacaval Shunt. *Arch. Surg.*, **93**: 107, 1966.
11. Marchioro, T.L., Porter, K.A., Dickinson, T.C., Faris, T.D. et Starzl, T.E.: Physiologic Requirements for Auxiliary Liver Homotransplantation. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **17**: (juillet), 1965.
12. Gliedman, M.L., Pangan, J., Minkowitz, S., Popowitz, L. et Karlson, K.E.: Heterotopic Liver Transplantation after Liver Damage. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **11**: 205, 1965.
13. Kuster, G.G.R. et Woods, J.E.: Auxiliary Liver Transplantation in the Dog as Temporary Support in Acute Fulminating Hepatic Necrosis. *Annals Surg.*, **176**: 732, 1972.
14. Van Der Heyde, M.N. et Schalm, L.: Auxiliary Liver-Graft Without Portal Blood. *Brit. J. Surg.*, **55**: 114, 1968.
15. Van Der Heyde, M.N., Schalm, L. et Vink, M.: The Role of Functional Competition in Auxiliary Liver Transplantation. *Transplantation*, **5**: 78, 1967.
16. Beaudoin, J.G., Slapak, M., Phillips, M.J., Chandrasakeram, A.K. et MacLean, L.D.: Function of Auxiliary Liver Allografts. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **130**: 622, 1970.
17. Beaudoin, J.G., Guttmann, R.D., Wynands, E., MacLean, L.D.: Reversal of Hepatorenal Syndrome after Orthotopic Liver Transplantation (abstract). *Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada*, (janvier), 1973.
18. Iwatsuki, S., Popovtzer, M.M., Corman, J.L., Ishikawa, M., Putnam, C.W., Katz, F.H. et Starzl, T.E.: Recovery from "Hepatorenal Syndrome" after Liver Transplantation. *New Engl. J. Med.*, **289**: 1155, 1973.
19. Chandrasakeram, A.K., Beaudoin, J.G. et Slapak, M.: The Effect of Auxiliary Liver Transplantation on Posthepatectomy Coma in the Dog. *Arch. Surg.*, **103**: 728, 1971.

LE VIRUS DE L'HÉPATITE B: ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

Gilles RICHER, M.D., Ph.D. [1]

INTRODUCTION

L'hépatite infectieuse (ou à virus A) et l'hépatite sérique (ou à virus B) ont été séparées en deux entités étiologiques distinctes depuis 1940 environ, sur la base de leur période d'incubation et de leur épidémiologie respective [1]. En l'absence d'isolement des agents pathogènes en culture de tissus et en l'absence de modèle expérimental pour la transmission de ces maladies, les connaissances sur l'hépatite à virus A et à virus B n'ont progressé que très lentement, en utilisant les outils classiques: les études épidémiologiques et la transmission à des volontaires humains. La somme de connaissances ainsi amassée a été néanmoins très importante et on peut en trouver d'excellentes revues de questions [2, 3]. Cependant, les connaissances concernant l'hépatite à virus B ont progressé à pas de géant au cours des années récentes, grâce à la découverte fortuite par Blumberg et ses collaborateurs à Philadelphie de ce qui fut appelé l'antigène Australie; ce groupe de chercheurs, qui étudiait le polymorphisme des alpha-globulines dans le sérum humain, mit en évidence un anticorps précipitant dans le sérum d'un hémophiliaque polytransfusé, lequel réagissait avec le sérum d'un aborigène australien leucémique: d'où l'origine du terme « antigène Australie » utilisé par les auteurs dans leur première publication pour se référer à ce nouveau système antigénique [4]. Au cours des 3 années suivantes, il a été fermement établi par plusieurs groupes de chercheurs que cet antigène Australie était associé au virus de l'hépatite B [5, 6, 7]. La découverte d'un marqueur antigénique spécifique de l'hépatite à virus B a fourni un outil très précieux pour distinguer l'hépatite à virus A de l'hépatite à virus B et a donné un essor considérable aux recherches dans ce domaine. Au point qu'un travail récent laisse entrevoir la possibilité de l'existence d'un troisième virus de l'hépatite, l'hépatite à virus C [8].

Le but du présent exposé est de faire le point des connaissances actuelles d'abord sur l'épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite B, en insistant sur certains points d'épidémiologie plus particuliers au Québec, ensuite de discuter les mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie de cette infection.

ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

Classiquement, il était admis que l'hépatite à virus B était transmise uniquement par voie parentérale; il a été démontré par expérimentation chez des volontaires humains que l'hépatite à virus B peut être transmise par voie orale [2]. De plus, le marqueur immunologique que représente l'antigène Australie a permis de démontrer, dans le sérum de sujets apparemment normaux, qu'il existe dans la population en général de nombreux porteurs asymptomatiques de virus de l'hépatite B: la prévalence de ces porteurs varie considérablement suivant les régions du globe [9, 10, 11].

Il existe donc, en plus des malades qui présentent une pathologie hépatique causée par le virus de l'hépatite B, une masse de porteurs chroniques de ce virus, plus ou moins importante selon les populations étudiées. Nous nous attacherons ici à la description des données épidémiologiques canadiennes, en particulier celles accumulées dans la région de Montréal, et d'autre part à comprendre pourquoi des individus qui sont porteurs d'un même virus peuvent présenter toute la gamme des manifestations cliniques, depuis les porteurs asymptomatiques jusqu'à l'hépatite fulminante, en passant par les formes intermédiaires d'hépatite aiguë, subaiguë, chronique, asymptomatique.

Données épidémiologiques canadiennes. En ce qui concerne les données épidémiologiques, il faut nettement distinguer les données colligées chez les malades et les données colligées dans la population apparemment saine.

Dans une étude publiée il y a trois ans dans les colonnes de ce journal, nous avons recherché l'incidence de cet antigène Australie dans diverses pathologies hépatiques [12]. L'étude portait sur 115 malades avec diverses pathologies hépatiques et l'antigène Australie a été retrouvé dans 3 types de pathologies: l'hépatite virale, l'hépatite persistante, et l'hépatite chronique. L'antigène Australie ne put être retrouvé dans aucun cas d'hépatite alcoolique,

[1] Professeur agrégé, Département de microbiologie et d'immunologie, Université de Montréal. Membre, Service de microbiologie et d'immunologie, Hôpital Saint-Luc, Montréal.

Travail subventionné par le ministère de la Santé et du Bien-Etre social du Canada.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Gilles Richer, Service de microbiologie, Hôpital Saint-Luc, 1058, rue Saint-Denis, Montréal H2X 3J4, Canada.

de cirrhoses d'étiologies diverses, ou d'autres pathologies hépatiques plus rares: l'antigène Australie ne fut retrouvé chez aucun des 100 sujets contrôles non porteurs de maladies hépatiques. Le groupe numériquement le plus important chez lequel l'antigène Australie fut retrouvé a été celui des hépatites virales où il a été retrouvé dans 20 cas sur 45 (44.5%). Même si la fréquence de positivité est probablement sous-estimée dans cette série, étant donné que les techniques que nous utilisions à l'époque étaient relativement peu sensibles, ces données concordent avec celles publiées dans la littérature [13, 14, 15]. Cette étude nous a de plus permis de nous rendre compte de l'importance de l'usage non-médical des drogues dans l'hépatite à virus B dans notre milieu: en effet près de la moitié des cas d'hépatites virales aiguës dans notre série provenaient de jeunes gens de 17 à 29 ans qui font usage de drogues par voie intra-veineuse. Par ailleurs les cas d'hépatite post-transfusionnelle étaient très rares dans notre série, ne représentant que 5% des cas.

Les données canadiennes concernant la prévalence des porteurs asymptomatiques d'antigène Australie dans notre population ont été fournies par le service de transfusion sanguine de la Croix-Rouge canadienne. En effet, étant donné que les porteurs asymptomatiques d'antigène Australie sont susceptibles de transmettre une hépatite post-transfusionnelle, la Croix-Rouge canadienne a commencé dès 1971 à faire le dépistage systématique des porteurs chez ses donneurs de sang volontaires afin d'éliminer les bouteilles de sang contaminées. Ce fut d'ailleurs l'application immédiate la plus pratique de la découverte de l'antigène Australie et cette application a permis de réduire considérablement l'incidence des hépatites post-transfusionnelles [16].

La technique de contre-immunoélectrophorèse utilisée par la Croix-Rouge canadienne est standardisée à l'échelle de la nation [17], ce qui fait que la prévalence de porteurs asymptomatiques rencontrés d'un bout à l'autre du pays est directement comparable. Les données compilées sur plus d'un million de donneurs de sang volontaires a montré une grande disparité dans la prévalence de porteurs asymptomatiques entre les différentes provinces canadiennes, les extrêmes étant une prévalence de 0.037% en Saskatchewan [18] et une prévalence de 0.51% au Québec [19]: la prévalence au Québec est donc de 3 à 12 fois plus grande que dans les autres provinces du Canada.

Étude des porteurs asymptomatiques d'antigène Australie. Nous avons jugé important de chercher à comprendre les raisons de cette fréquence anormalement élevée de porteurs asymptomatiques dans notre population. En collaboration avec la Croix-Rouge de Montréal, nous avons fait une étude épidémiologique portant sur 289 porteurs asymptomatiques dépistés par les services de la Croix-Rouge [20].

Deux conclusions sont nettement ressorties de cette étude: d'abord, le réservoir principal de porteurs asymptomatiques d'antigène Australie dans la population de donneurs de sang de la région de Montréal se recrute en prédominance dans la population autochtone d'origine française; la deuxième conclusion est que le facteur épidémiologique le plus important qui peut expliquer la prévalence anormalement élevée de porteurs d'antigène Australie dans notre population est la vie en institution en bas âge: en effet, 149 (52%) des 289 sujets étudiés avaient vécu en institution en bas âge; 127 étaient orphelins et avaient été placés en institution dès leur naissance ou peu de temps après et 22 autres avaient vécu en institution pendant au moins 1 an entre l'âge de 5 et 10 ans. D'autres facteurs comme le tatouage, la vie dans des institutions pénitentiaires, le travail en milieu hospitalier, etc., peuvent avoir contribué à cette haute prévalence de porteurs, mais aucun de ces facteurs pris isolément n'a une importance aussi grande que la vie en institution en bas âge. Il ne semble pas que ce facteur épidémiologique ait été relevé dans l'étude d'autres populations [21, 22]. 29 de ces porteurs ont fait l'objet d'une étude plus poussée, et ont subi une biopsie hépatique [23]: le diagnostic histopathologique a été celui d'hépatite chronique active chez 2 sujets, celui d'hépatite chronique persistante chez 22 sujets, celui de stéatose modérée chez 3 sujets, et celui d'un foie normal chez 2 sujets. Un des deux sujets avec hépatite chronique active présentait une symptomatologie clinique d'asthénie et d'anorexie et l'autre avait une hépatomégalie; tous les autres sujets étaient strictement asymptomatiques mais la moitié d'entre eux présentait une anomalie biologique sous forme d'une transaminasémie légèrement élevée.

En somme, ces études ont montré que la majorité des porteurs ont acquis l'antigène Australie vraisemblablement en bas âge, puisque une très grande partie d'entre eux ont un facteur épidémiologique commun, celui d'avoir vécu en institution en bas âge.

La deuxième conclusion qui ressort de l'étude histopathologique est que malgré le fait que ces individus sont porteurs de l'antigène Australie depuis plusieurs années le dommage au niveau hépa-

tique semble relativement peu important. Nous continuons néanmoins à suivre prospectivement cette cohorte de porteurs afin de mieux comprendre la signification à long terme de cette antigénémie.

Contagiosité des porteurs. Si notre étude vise d'une part à comprendre la signification de l'antigénémie chez l'individu, un deuxième but poursuivi est de chercher à comprendre quel danger potentiel peut représenter un porteur asymptomatique d'antigène Australie. C'est un fait bien établi que le sang d'un porteur asymptomatique peut causer une hépatite chez un receveur lorsque son sang est transfusé [24, 25]. Ce qui reste à établir, c'est le danger potentiel que représente un porteur asymptomatique pour son entourage. Dans ce but, nous avons interviewé plus de 200 personnes vivant dans l'entourage immédiat de porteurs asymptomatiques d'antigène Australie et nous avons fait des prélèvements sanguins chez eux pour la recherche de l'antigène Australie. De plus nous avons entrepris parallèlement une étude épidémiologique dans l'entourage de cas d'hépatites aiguë et chronique. Les données recueillies sont encore incomplètement analysées, mais certaines conclusions semblent d'ores et déjà se dégager; les porteurs asymptomatiques ne semblent transférer que très rarement des hépatites à leur entourage, alors que les porteurs symptomatiques sont de beaucoup plus contagieux. Ce fait est extrèmement important à établir de façon certaine, car une des questions à laquelle nous avons à faire face actuellement et pour laquelle nous avons insuffisamment de données pour répondre avec certitude, est de savoir quel risque représente pour son entourage quelqu'un travaillant dans un poste où il peut disséminer la maladie, comme c'est le cas par exemple pour les personnes travaillant en milieu médico-hospitalier, pour les cuisiniers, pour les coiffeurs, etc. C'est une question à laquelle les officiers de santé publique devront bientôt répondre et à laquelle nous cherchons une réponse. Il est encourageant que nos données préliminaires permettent de croire que les porteurs asymptomatiques transmettent rarement des hépatites à leur entourage immédiat.

BASES IMMUNOLOGIQUES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

Pour expliquer la physiopathologie de l'hépatite à virus B, il faut tenir compte que des individus infectés avec le même virus peuvent être entièrement asymptomatiques alors que d'autres peuvent faire des hépatites chroniques, aiguës, ou fulminantes. L'hypothèse actuelle [26] est que la maladie est engendrée non par l'effet cytopathogène du virus lui-même, mais par la réaction immunologique de l'hôte contre la cellule infectée.

Modèle expérimental: la chorio-méningite lymphocytaire de la souris. Ce concept n'est pas nouveau en pathologie infectieuse virale, puisqu'il existe déjà un modèle expérimental animal étudié depuis une trentaine d'années déjà, qui est celui de la chorioméningite lymphocytaire de la souris [27, 28]. Dans ce modèle expérimental, si la souris est infectée pendant sa vie embryonnaire ou tout de suite après la naissance, la souris devenue adulte continue à produire du virus en grande quantité mais ne montre aucun signe de maladie. Si le virus est injecté à une souris adulte normale, la souris devient infectée, développe une réponse immunitaire contre les cellules infectées et cette réponse immunitaire détruit les cellules infectées; il en résulte soit la mort de l'animal, soit la guérison de l'animal après une maladie aiguë et l'animal conserve ultérieurement un état d'immunité permanent vis-à-vis de la maladie. Si le système immunologique de la souris adulte est détruit préalablement à l'injection du virus, soit par irradiation ou par des drogues immuno-suppressives, cette souris adulte, tout comme le souriceau nouveau-né, devient infectée de façon permanente sans faire de maladie. Dans ce modèle, exposé ici de façon très sommaire, c'est donc bien la réponse immunitaire de l'hôte contre la cellule infectée qui engendre la maladie et non pas l'effet cytopathogène du virus. Il faut néanmoins être très conscient qu'en dépit de recherches actives depuis plus de 30 ans sur ce modèle expérimental et en dépit du fait que cet agent est facilement propageable en culture de tissus et facilement transmis à de petits animaux de laboratoire, la pathogénèse de la chorioméningite lymphocytaire de la souris est loin d'être complètement élucidée. Il n'en demeure pas moins que ce modèle présente de grandes analogies avec l'hépatite à virus B.

Le virus de l'hépatite B. Afin de comprendre la discussion qui va suivre, il peut être utile d'exposer brièvement ici ce qui est connu de la structure et du mode de synthèse du virus de l'hépatite B. La Fig. 1 est une représentation diagrammatique d'un hépatocyte et de différents types de particules qui ont été décrites dans le sang et dans les cellules hépatiques. À droite de l'illustration et en dehors de la cellule sont illustrés les 3 types de particules qui ont été décrites dans le sang: d'abord en haut de la figure on trouve les petites particules sphériques, qui mesurent de 20 à 22 nanomètres de diamètre, ainsi que des formes tubulaires allongées de longueur variable mais présentant le même dia-

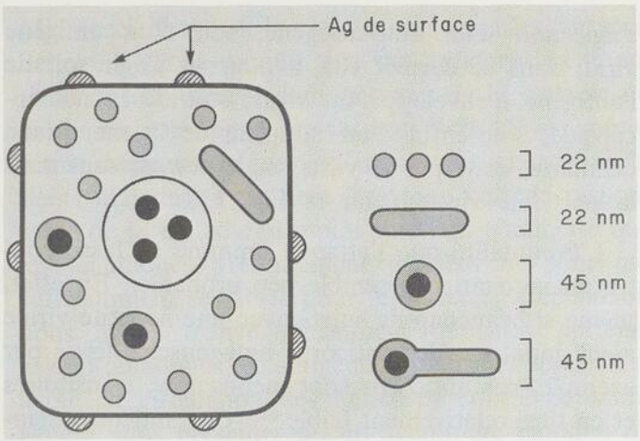


Fig. 1 — Représentation diagrammatique d'un hépatocyte infecté par le virus de l'hépatite B (la partie gauche de la figure). Sur la partie de droite sont schématisées les diverses particules rencontrées dans le sang.

mètre que les petites particules. Ces deux types de particules sont habituellement abondantes dans le sérum d'individus contenant de l'antigène Australie. Ces particules sont agrégées en amas par un anticorps contre l'antigène Australie [29]. Plus tard, Dane et collaborateurs ont décrit un troisième type de particules [30]: ces particules sont sphériques, mesurent de 42 à 45 nanomètres de diamètre, avec une portion interne de 28 nanomètres et une enveloppe d'environ 7 nanomètres. Quelques-unes de ces particules ont parfois l'apparence d'un face-à-main et sont illustrées sur la Fig. 1. Ces grosses particules sont agrégées avec les petites particules et les formes tubulaires par un anticorps contre l'antigène Australie, indiquant une antigénicité commune. Plus récemment, Almeida et collaborateurs [31] ont observé que le traitement des grosses particules par un détergent pouvait débarrasser la grosse particule centrale de son enveloppe. La particule interne libérée par le traitement au détergent a une structure virale, mesure environ 27 nanomètres, est antigénique, mais ne présente pas de réaction antigénique croisée avec les petites particules de 22 nanomètres ou les formes tubulaires. Aussi, l'opinion qui prévaut actuellement est que les particules de Dane représentent le virus de l'hépatite B qui est constitué d'une nucléocapside (la particule interne), qui possède sa propre antigénicité, et d'une lipoprotéine d'enveloppe qui est le système antigénique originellement décrit par Blumberg sous le nom d'antigène Australie. Il semble que cette lipoprotéine d'enveloppe puisse être synthétisée en grand excès par la cellule infectée, mais il va de soi que cette particule ne peut être infectieuse en l'absence de la nucléocapside qui contient l'acide nucléique. Des travaux récents en microscopie électronique, particulièrement ceux du Dr Huang de l'Université McGill, ont montré que la nucléocapside était synthétisée au niveau du noyau des hépatocytes alors que la protéine d'enveloppe était synthétisée au niveau du cytoplasme [32, 33, 34]. Des sous-types antigéniques de l'antigène Australie sont connus [35] et une nomenclature passablement complexe a été proposée récemment par l'Académie des Sciences américaine [36], mais la discussion de ces matières est en dehors des cadres de notre sujet.

Pathogénèse de l'infection par le virus de l'hépatite B. C'est à la lumière de ces faits que nous allons maintenant discuter des mécanismes théoriques possibles de la pathogénèse de l'infection par le virus de l'hépatite B.

a) *Effet cytopathique du virus.* Le premier mécanisme pathogénique possible, qui est le mécanisme le plus commun dans les infections virales, est celui d'un effet cytopathique direct du virus sur la cellule. Plusieurs points militent contre le fait que le virus de l'hépatite B soit cytopathogène pour les hépatocytes. En fait, il appert que plus on a d'évidence de la présence de virus dans les cellules hépatiques, moins on a de signes d'une maladie clinique. Dans un travail que nous avons déjà publié [37], nous n'avons jamais pu démontrer la présence d'antigène viral par immunofluorescence dans aucune des 19 biopsies que nous avons étudiées et qui provenaient de patients avec une hépatite virale aiguë avec antigène Australie dans le sérum; par ailleurs nous avons pu visualiser par immunofluorescence des antigènes viraux dans 2 des 4 cas d'hépatite chronique à antigène Australie positif que nous avons étudiés. D'autres auteurs ont rapporté des résultats similaires soit en immunofluorescence ou en microscopie électronique [38, 39, 40]. D'après les données de la littérature, il semble que les porteurs asymptomatiques d'antigène Australie ou les patients avec hépatite chronique, particulièrement ceux qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, présentent dans le cytoplasme et le noyau de leurs hépatocytes des particules ressemblant à des virus en microscopie électronique [40, 41]. Il semblerait donc que le virus de l'hépatite B n'est pas cytotoxique pour les hépatocytes.

b) *Maladie à complexes immuns.* Un second mécanisme qui a été proposé pour expliquer la pathogénèse de l'hépatite à virus B est celui d'une maladie à complexes immuns. Il ne fait aucun doute que les complexes immuns d'antigène et d'anticorps Australie sont responsables des manifestations prodromales rencontrées dans plusieurs cas d'hépatites aiguës, telles que les manifestations urticariennes ou articulaires qui précédent souvent

l'ictère [42, 43]. Il convient cependant de souligner que ces manifestations sont inconstantes, que l'anticorps Australie est souvent produit tardivement dans l'évolution de la maladie et que dans certains cas on ne peut le détecter en aucun temps [44]. De plus, si la maladie sérique peut donner une pléthore de manifestations, il est inhabituel qu'elle donne des manifestations hépatiques: il est difficile de croire que l'antigène Australie se comporte différemment des autres antigènes sous ce rapport. Il y en a qui ont soutenu que l'hépatite fulminante pouvait résulter de complexes immuns en grand excès d'anticorps [45, 46], il n'y a aucune preuve directe de cette allégation et on voit mal, sur une base purement théorique, quel pourrait être le mécanisme sous-jacent.

c) *Réaction immunologique de l'hôte contre les cellules infectées.* On reste donc face à un troisième mécanisme théorique possible, nommément celui d'une attaque immunologique de l'hôte contre les cellules hépatiques infectées par le virus de l'hépatite B. Mais il nous faut identifier quel type de réponse immunologique est impliqué et contre quel antigène cette réponse immunologique est dirigée. On reconnaît aujourd'hui que deux systèmes cellulaires sont impliqués dans la réponse immunologique: les cellules B ou burso-dépendantes, responsables de la réponse humorale, et les cellules T ou thymo-dépendantes, responsabes de la réponse cellulaire. L'une ou l'autre de ces réponses immunologiques dirigée contre un antigène qui serait situé à la surface d'une cellule est susceptible de détruire la cellule, les anticorps circulants nécessitant cependant la coopération du complément pour aboutir à cette fin. Mais dans certaines conditions, les anticorps circulants, au lieu de détruire la cellule, peuvent la protéger contre une attaque par les cellules T immunes. C'est le phénomène qui est maintenant connu sous le nom de facilitation immunologique. On doit aussi se souvenir que, dans des conditions données, un antigène peut engendrer un état de non réponse immunologique, connu sous le nom de tolérance immunologique; cette tolérance peut être complète, c'est-à-dire que l'individu ne développe aucune réponse à une stimulation antigénique; mais on observe parfois la cœxistence d'une tolérance des cellules T (absence de réponse cellulaire) avec une réponse humorale, c'est-à-dire une production d'anticorps par les cellules B. Cette situation déjà passablement complexe est encore compliquée par le fait que la réponse immunologique de l'hôte est susceptible d'être dirigée contre un antigène qui dans le cas qui nous préoccupe, est encore relativement mal caractérisé: il pourrait s'agir soit d'un auto-antigène, soit d'un antigène viral; dans ce dernier cas, il pourrait s'agir soit de l'antigène d'enveloppe du virus, soit de la nucléocapside, soit enfin d'un antigène de la membrane cellulaire, codé par le virus, mais non présent dans la particule virale (voir la Fig. 1).

L'éventualité que l'attaque immune se fasse contre un autoantigène semble peu probable. En effet, même si beaucoup de sujets avec une hépatite virale aiguë montrent des anticorps anti-muscles lisses par exemple, ces anticorps sont inconstants, transitoires et en titre relativement faible [47]. Ces anticorps semblent être en relation avec le dommage cellulaire et être plutôt une résultante qu'une cause de la maladie.

Nos connaissances concernant la réponse immune contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B est récente [48, 49]. Tous les patients avec une hépatite B développent des anticorps contre ce système antigénique et habituellement ces anticorps apparaissent tôt dans l'évolution de la maladie. Sur cette base, ce système antigénique semblerait un bon candidat pour une attaque immunologique de l'hôte contre les cellules infectées. Mais il faut se souvenir que tous les patients qui sont des porteurs asymptomatiques d'antigène Australie ont aussi des anticorps contre ce système antigénique [48]: si les anticorps sont présents aussi bien chez les malades que chez les porteurs sains, il serait étonnant que cette réponse humorale ait une signification pathologique. On ne connaît rien présentement concernant la réponse cellulaire de l'hôte contre cet antigène. Cependant, à cause de la localisation intra-nucléaire de cet antigène, il est difficile de concevoir comment les cellules immunes pourraient le rejoindre. À cause de ces arguments, nous devons donc présumer que ce système antigénique n'a probablement pas de signification dans la pathogénèse de l'hépatite B. Comme la nucléocapside du virus de l'hépatite B est recouverte par une protéine d'enveloppe lorsque le virus est en circulation dans le sang, on doit aussi présumer que les anticorps dirigés contre la nucléocapside n'ont probablement pas d'effet protecteur chez l'hôte contre la réinfection.

Nos connaissances sont plus étendues en ce qui concerne la réponse de l'hôte contre l'antigène Australie. Cette protéine d'enveloppe apparaît dans la circulation avant les manifestations cliniques ou biologiques de la maladie [2]. Les anticorps contre cet antigène peuvent apparaître très tôt dans le cours de la maladie, en fait ils apparaissent souvent avant que l'hépatite ne soit manifeste et peuvent être responsables des symptômes prodromaux dus à des complexes immuns tel que mentionné plus haut.

Mais ceci n'est pas la règle et des saignées en série de patients ont montré que cet anticorps peut apparaître tardivement dans le cours de la maladie ou même ne pas apparaître du tout [25, 44]. Si ce mécanisme immunologique est inconstant chez les patients malades, il ne peut être tenu comme responsable de la maladie, à moins que l'on n'admette que les techniques présentement utilisées ne sont pas suffisamment sensibles pour le détecter. Cependant, nous avons trouvé récemment que des porteurs asymptomatiques d'antigène Australie pouvaient avoir en circulation des anticorps contre cet antigène [50] sans présenter aucun symptôme clinique ou biologique: sur cette base, il est difficile d'admettre que ces anticorps soient responsables de la physiopathologie de la maladie.

L'hypothèse d'une attaque par les cellules T contre les cellules hépatiques infectées par le virus de l'hépatite B a été avancée il y a 2 ans par Dudley et coll. [26]. Ils ont passé en revue dans leur publication les arguments qui existaient à cette époque en faveur d'une attaque par les cellules T de l'hôte contre l'antigène Australie présent dans les cellules hépatiques infectées et qui expliquerait: les hépatites aiguës chez les sujets immunologiquement normaux, les hépatites chroniques chez les patients avec un dysfonctionnement des cellules T et l'état de porteurs asymptomatiques en l'absence d'une reconnaissance par les cellules T de l'antigène Australie. Cette hypothèse reste encore aujourd'hui la plus plausible pour expliquer la physiopathologie de la maladie. Sans reprendre tous les arguments discutés par ces auteurs, il peut être utile de rappeler que dans les épidémies rencontrées dans les unités d'hémodialyse, le personnel traitant (ayant un système immunologique normal) présente des hépatites aiguës, alors que les patients (dont la fonction immunologique est déficiente) présentent des hépatites chroniques ou asymptomatiques [51, 52]. Il n'est d'ailleurs pas indifférent, dans notre étude épidémiologique rapportée plus haut chez les porteurs asymptomatiques de la région de Montréal, que les données épidémiologiques recueillies tendent à montrer que ces porteurs asymptomatiques ont été infectés en bas âge, c'est-à-dire à une époque ou leur système immunologique n'était pas encore complètement développé [20]. Il faut néanmoins être conscient qu'il ne s'agit là que d'une hypothèse qu'il s'agit maintenant de vérifier. La vérification expérimentale implique la démonstration que les individus qui ont guéri d'une hépatite devraient montrer une immunité cellulaire contre l'antigène Australie, alors que les porteurs asymptomatiques ne devraient pas montrer une telle immunité. Cette démonstration pourrait se faire *in vivo* par injection intradermique de l'antigène, mais dans l'état actuel de nos connaissances ceci présente trop de danger pour être réalisé expérimentalement. Nous devons donc nous tourner vers des équivalents *in vitro* de la réaction d'hypersensibilité de type retardé, tels que la transformation blastique des leucocytes ou l'inhibition de leur migration *in vitro* en présence de l'antigène. Certains travaux préliminaires déjà parus dans la littérature [53, 54] semblent militer en faveur de l'hypothèse avancée, mais méritent d'être confirmés avant d'être acceptés comme un fait scientifique.

Finalement, un dernier mécanisme encore purement hypothétique mais très plausible, pourrait être l'attaque par des cellules T d'un antigène de la membrane cellulaire, codé par le génome viral, mais non présent dans la particule virale. Des publications récentes ont montré qu'un tel mécanisme semblait être opérant dans la pathogénèse de la chorioméningite lymphocytaire de la souris [27, 28]. Même s'il n'existe actuellement aucune évidence qu'un tel mécanisme puisse être opérant dans la pathogénèse de l'infection par le virus de l'hépatite B chez l'homme, on doit néanmoins se souvenir que ce mécanisme est plausible et qu'il peut être responsable des manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite B.

ÉPILOGUE

Cette brève revue laisse en suspens beaucoup de questions, entre autres: est-ce que les anticorps contre l'antigène Australie sont importants dans la protection contre l'hépatite B? Quels sont les critères qui serviront éventuellement à l'appréciation de l'efficacité d'un vaccin? Est-ce qu'un tel vaccin devra être un vaccin vivant ou tué? L'un des aspects les plus mystérieux de l'infection par le virus de l'hépatite B deumeure qu'il semble que la plupart des porteurs asymptomatiques d'antigène Australie finissent par éliminer l'antigène Australie de leur sang sans présenter de maladie clinique [55], d'où présumément sans attaque immunologique contre leur foie: quel est le mécanisme sous-jacent? Toutes ces questions, ainsi que celles qui ont été soulevées au cours de cet exposé (signification pour l'individu du portage à long terme de l'antigène Australie, signification épidémiologique pour l'entourage) font que l'antigène Australie demeure un sujet d'étude malgré toutes les découvertes récentes.

Résumé

La découverte de l'antigène Australie au cours des dernières années a fourni un outil précieux pour la recherche dans le domaine de l'hépatite virale. Quelques progrès récents dans ce domaine sont rapportés ici et discutés. On a montré que l'antigène Australie est associé au virus de l'hépatite B et qu'il représente en fait un antigène d'enveloppe de ce virus, de nature lipoprotéinique. Il existe un large réservoir de porteurs asymptomatiques de cet antigène, lesquels sont susceptibles de transmettre l'hépatite à virus B soit par transfusion soit par d'autres moyens. Ce réservoir de porteurs est plus important au Québec que dans les autres provinces canadiennes. Les résultats d'études épidémiologiques chez des malades avec hépatite et chez des porteurs asymptomatiques sont rapportés et leur signification est discutée. La physiopathologie de l'infection par le virus de l'hépatite B présente des aspects singuliers: tout comme la chorio-méningite lymphocytaire de la souris, les manifestations pathologiques de l'infection par le virus de l'hépatite B semblent avoir une base immunologique, étant le résultat d'une attaque immunologique de l'hôte contre ses propres cellules hépatiques infectées par le virus. En dépit des progrès récents dans ce domaine, plusieurs questions restent encore sans réponse.

Summary

The discovery of Australia antigen in the recent years has afforded a new tool for investigation of viral hepatitis. Some of these recent advances are reported here and discussed. It has been shown that Australia antigen is related to hepatitis B virus, being in fact a lipoprotein coat of the virus. There exist a large pool of asymptomatic carriers of this antigen, susceptible of transmitting hepatitis B either by blood transfusion or by other means. This pool of carriers is larger in the Province of Quebec than in the other provinces in Canada. Results of epidemiological studies in patients with hepatitis and in asymptomatic carriers are reported and their significance discussed. The physiopathology of the infection by hepatitis B virus presents some peculiar aspects: like the lymphocytic choriomeningitis of the mouse, the pathological manifestations of hepatitis B virus infection appear to have an immunological basis, being the results of an immunological attack of the host against the hepatocytes infected by the virus. In spite of these recent advances, many questions remain without answer.

REMERCIEMENTS

Les travaux expérimentaux rapportés dans le cours de cette étude ont été rendus possibles grâce à une subvention nationale à la santé, projet nº 605-1032-28, avec l'autorisation du ministère de la Santé nationale et du Bien-Être social. L'auteur tient à remrecier tous ceux qui ont collaboré dé près ou de loin à ces travaux, ainsi que Mlle Céline Bessette pour la copie du manuscrit et Mme Mireille Bricault Desrochers pour le travail graphique.

BIBLIOGRAPHIE

1. MacCallum, F.O.: "Early studies of viral hepatitis". *Brit. Med. Bull.*, **28**: 105-108, 1972.
2. Krugman, S. et Giles, J.P.: "Viral hepatitis. New light on an old disease". *J.A.M.A.*, **212**: 1019-1029, 1970.
3. Zuckerman, A.J.: "Hepatitis-associated antigen and viruses". North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1972.
4. Blumberg, B.S., Alter, H.J. et Visnich, S.: "A "new" antigen in leukemia sera". *J.A.M.A.*, **191**: 541-546, 1965.
5. Blumberg, B.S., Gerstley, B.J.S., Hungerford, D.A., London, W.T. et Sutnick, A.I.: "A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis". *Ann. Int. Med.*, **66**: 924-931, 1967.
6. Okochi, K. et Murakami, S.: "Observations on Australia antigen in Japanese". *Vox Sang.*, **15**: 374-385, 1966.
7. Prince, A.M.: "An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis". *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **60**: 814-821, 1968.
8. Prince, A.M., Brotman, B., Grady, G.F., Kuhns, W.J., Hazzi, C., Levine, R.W. et Millian, S.J.: "Long-incubation Post-transfusion Hepatitis without Serological Evidence of Exposure to Hepatitis-B Virus". *Lancet*, **ii**: 241-246, 1974.
9. Blumberg, B.S., Sutnick, A.I., London, W.T. et Millman, I.: "Australia antigen and hepatitis: a comprehensive review". CRC Critical Reviews in *Clin. Lab. Sci.*, **2**: 473-528, 1971.
10. Cazal, P., Robinet-Levy, M., Blanc, R., Lemaire, J.M.: « Géographie et démographie de la virose Australia chez les sujets apparement sains ». *Nouv. Rev. Franç. Hémat.*, **12**: 526-548, 1972.
11. Taswell, H.F.: "Incidence of HBAg in Blood Donors: An Overview." In "Hepatitis and Blood Transfusion". Edit. Vyas, G.N., Perkins, H.A., Schmid, R.; New York, Grune et Stratton, 271-274, 1972.
12. Mailloux-Cérat, L., Turgeon, P., Robert, J., Richer, G., Turgeon, F., Pravilanis, V. et Viallet, A.: « L'antigène Australie dans l'hépatite: aspects techniques et cliniques ». *Union Méd. Can.*, **100**: 2203-2208, 1971.
13. Cossart, Y., Taylor, P.E., Vahrman, J. et Zuckerman, A.J.: "Australia-SH Antigen in Hepatitis Patients in London". *Brit. Med. J.*, **3**: 755-756, 1969.
14. Gocke, D.J. et Kavey, N.B.: "Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood-donors". *Lancet*, **i**: 1055-1059, 1969.
15. Nordenfelt, E. et Kjellen, L.: "Presence and persistence of Australia antigen in a Swedish hepatitis series". *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, **77**: 489-494, 1969.
16. Chalmers, T.C.: "Carrier Blood Donors". In Hepatitis and Blood Transfusion, édit. Vyas, G.N., Perkins, H.A., Schmid, R.; New York, Grune et Stratton, 277-288, 1972.
17. Moore, B.P.L. et Meade, D.: "Counter-immunoelectrophoresis for detection on hepatitis-B antigen and antibody: a technique for large-scale use". *Can. J. Public Health*, **63**: 453-459, 1972.
18. Moore, B.P.L.: "Incidence of hepatitis B antigen and antibody among Canadian volunteer blood donors". *Can. Med. Assoc. J.*, **107**: 396-399, 1972.
19. Guévin, R.M., Brown, G. et Taliano, V.: « Données statistiques concernant l'antigène Australia pour la région ouest du Québec ». *Union Méd. Can.*, **102**: 1260-1263, 1973.
20. Richer, G., Des Rochers, M., Guévin, R.M., Turgeon, F. et Viallet, A.: "Chronic carriers of hepatitis B antigen in Montreal voluntary blood donors: Institutionalization in early childhood as a major epidemiological factor" (Can. Med. Assoc. J., sous presse.)
21. Szmuness, W., Prince, A.M., Brotman, B. et Hirsch, R.L.: Hepatitis B antigen and antibody in blood donors: An epidemiologic study". *J. Infect. Dis.*, **127**: 17-25, 1973.
22. Robinet-Levy, M. et Cazal, P.: « Répartition des porteurs apparemment sains de l'antigène Australia dans le Languedoc méditerranéen ». *Revue Franç. Transf.*, **15**: 231-239, 1972.
23. Villeneuve, J.P., Côté, J., Richer, G., Guévin, R., Marleau, D., Joly, J.G. et Viallet, A.: "Liver disease in chronic carriers of hepatitis B antigen (HBAg): Histological findings in 29 healthy blood donors" (manuscrit en préparation).
24. Prince, A.M., Brotman, B. et Cherubin, C.E.: "Immune response in patients who received blood containing serum hepatitis antigen". *Am. J. Dis. Child.*, **123**: 415-418, 1972.
25. Barker, L.F., Peterson, M.R., Shulman, N.R. et Murray, R.: "Antibody Responses in Viral Hepatitis, Type B".*J.A.M.A.*, **223**: 1005-1008, 1973.
26. Dudley, F.J., Fox, R.A. et Sherlock, S.: "Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease" *Lancet*, **i**: 723-726, 1972.
27. Lehmann-Grube, F.: "Persistent infection of the mouse with the virus of lymphocytic choriomeningitis". *J. Clin. Path.*, **25** (suppl. **6**): 8-21, 1972.
28. Holland, J.J.: "Slow, inapparent and recurrent viruses". *Scientific American*, **230** (2): 33-40, 1974.
29. Almeida, J.D., Zuckerman, A.J. et Taylor, P.E.: "Immune electron microscopy of the Australia-SH (serum hepatitis) antigen". *Microbios*, **1**: 117-123, 1969.
30. Dane, D.S., Cameron, C.H. et Briggs, M.: "Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis". *Lancet*, **i**: 695-698, 1970.
31. Almeida, J.D., Rubenstein, D. et Scott, E.J.: "New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis". *Lancet*, **ii**: 1225-1227, 1971.

32. Huang, S.N. et Groh, V.: "Immunoagglutination electron microscopic study on virus-like particles and Australia antigen in liver tissue". *Lab. Investigation*, **29**: 353-366, 1973.
33. Huang, S.N. et Groh, V.: "A study on antibodies produced with liver tissue containing Australia antigen and virus-like particles". *Lab. Investigation*, **29**: 743-750, 1973.
34. Huang, S.N., Groh, V., Beaudoin, J.G., Dauphinee, W.D., Guttmann, R.D., Morehouse, D.D., Aronoff, A. et Gault, H.: "A Study of the Relationship of Virus-like Particles and Australia Antigen in Liver". *Hum. Pathol.*, **5**: 209-229, 1974.
35. Le Bouvier, G.L., McCollum, R.W., Hierholzer, W.J., Jr., Irwin, J.R., Krugman, S. et Giles, J.P.: "Subtypes of Australia antigen and hepatitis-B virus". *J.A.M.A.*, **222**: 928-930, 1972.
36. Committee on Viral Hepatitis, National Academy of Sciences: "Nomenclature of antigens associated with viral hepatitis type B". *J. Infect. Dis.*, **130**: 92, 1974.
37. Cérat, G., Richer, G., Viallet, A., Côté, J., Robert, J. et Turgeon, F.: "Detection of Australia antigen in liver biopsies by immunofluorescence". *Can. Med. Ass. J.*, **108**: 981-984, 1973.
38. Edgington, T.S. et Ritt, D.J.: "Intrahepatic expression of serum hepatitis virus-associated antigens". *J. Exp. Med.*, **134**: 871-885, 1971.
39. Hadziyannis, S., Vissoulis, C., Moussouros, A. et Afroudakis, A.: "Cytoplasmic localisation of Australia antigen in the liver". *Lancet*, **i**: 976-979, 1972.
40. Krawczynski, K., Nazarewicz, T., Brzosko, W.J. et Nowoslawski, A.: "Cellular localization of hepatitis-associated antigen in liver of patients with different forms of hepatitis". *J. Infect. Dis.*, **126**: 372-377, 1972.
41. Caramia, F., DeBac, C. et Ricci, G.: "Virus-like particles within hepatocytes of Australia antigen carriers". *Am. J. Dis. Child.*, **123**: 309-311, 1972.
42. Caroli, J.: "Serum-sickness-like prodromata in viral hepatitis: Caroli's triad". *Lancet*, **i**: 964-965, 1972.
43. Alpert, E., Isselbacher, K.J. et Schur, P.H.: "The pathogenesis of arthritis associated with viral hepatitis". *New Engl. J. Med.*, **285**: 185-189, 1971.
44. Moulias, R. et Couleru, O.: « Antigène Australie et immunité en clinique humaine: faits et perspectives ». *Nouv. Presse Méd.*, **2**: 1627-1630, 1973.
45. Almeida, J.D. et Waterson, A.P.: "Immune complexes in hepatitis". *Lancet*, **ii**: 983-986, 1969.
46. Brzosko, W.J., Madalinski, K., Krawczynski, K., Skawarska, H. et Nowoslawski, A.: "Australia antigen immune complexes in patients with different forms of hepatitis". *J. Infect. Dis.*, **123**: 251-256, 1971.
47. Farrow, L.J., Holborow, E.J., Johnson, G.D., Lamb, S.G., Stewart, J.S., Taylor, P.E. et Zuckerman, A.J.: "Autoantibodies and the Hepatitis-associated Antigen in Acute Infective Hepatitis". *Brit. Med. J.*, **2**: 693-695, 1970.
48. Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J. et Barker, L.F.: "Antibody to hepatitis-B-virus core in man". *Lancet*, **ii**: 869-873, 1973.
49. Krugman, S., Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J., Kaplan, P.M. et Gérin, J.L.: "Viral hepatitis, type B. DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen". *New Engl. J. Med.*, **290**: 1331-1335. 1974.
50. Richer, G., Houle, G., Viallet, A., Turgeon, F. et Guévin, R.: "Antibodies against coat HB Ag". *Lancet*, **i**: 356, 1974.
51. Nordenfelt, E., Lindholm, T. et Dahlquist, E.: "A hepatitis epidemic in a dialysis unit: occurrence and persistence of Australia-antigen among patients and staff". *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* (série B), **78**: 692-700, 1970.
52. Leski, M., Grivaux, G. et Courouce-Pauty, A.M.: « L'antigène Australie dans une unité d'hémodialyse périodique et de transplantation rénale ». *Presse Méd.*, **79**: 391-394, 1971.
53. Yeung-Laiwah, A.A.C.: "Lymphocyte transformation by Australia antigen". *Lancet*, **ii**: 470-471, 1971.
54. Yeung-Laiwah, A.A.C., Chaudhuri, A.K.R. et Anderson, J.R.: "Lymphocyte transformation and leucocyte migration-inhibition by Australia antigen": *Clin. Exp. Immunol.*, **15**: 27-34, 1973.
55. Szmuness, W., Pick, R. et Prince, A.M.: "The serum hepatitis virus specific antigen (SH): a preliminary report of epidemiologic studies in an institution for the mentally retarded". *Amer. J. Epidemiol.*, **92**: 51-61, 1970.

L'ALPHA-FŒTOPROTÉINE EN PATHOLOGIE CLINIQUE

Luc BÉLANGER

INTRODUCTION

Après dix années d'une exploitation de plus en plus généralisée, la recherche d'alpha-fœtoprotéine (AFP) dans le sang circulant est devenue une épreuve de laboratoire familière et bien établie. Depuis les observations originales des auteurs russes Abelev (1963) [1] et Tatarinov (1964) [2], l'intérêt diagnostique de la réapparition de cette globuline embryospécifique dans le cancer primitif du foie ne s'est jamais démenti. Toutefois la découverte d'autres conditions physio-pathologiques régulièrement associées à la présence d'AFP et surtout la mise au point de méthodes de détection de plus en plus sensibles ont obligé à une interprétation plus nuancée d'une épreuve « AFP positive », la signification du résultat variant avec la méthode utilisée et répondant fréquemment à des critères quantitatifs ou dynamiques. Le but de cet article est de faire le point sur cette question en tâchant surtout de définir la situation exacte de l'AFP en hépatologie clinique.

Travail subventionné par le Conseil de Recherches Médicales du Canada et par l'Institut National du Cancer.

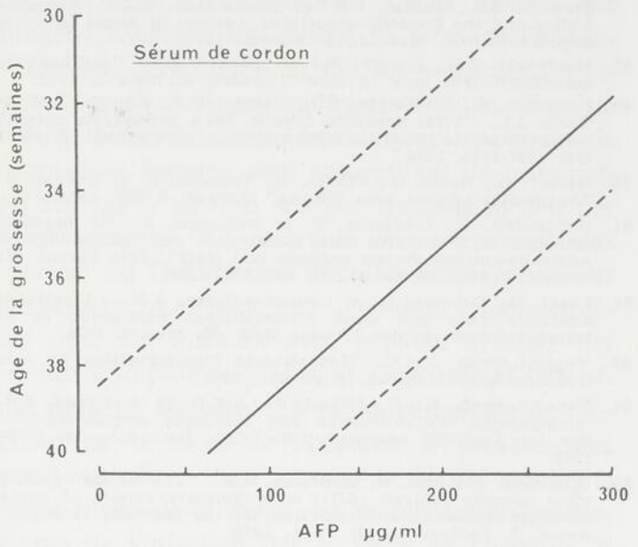
Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Luc Bélanger, Centre de biomédecine, Département de biochimie, Faculté de médecine, Université Laval, Québec G1P 7P4.

L'AFP DURANT L'ONTOGÉNÈSE

Avant d'aborder la question des corrélations cliniques, il convient de reviser certaines notions bien acquises du comportement physiologique normal de l'AFP chez l'embryon et le fœtus humain. Ces quelques éléments sous-tendent l'essentiel des applications cliniques qu'on a faites de la recherche ou du dosage de l'AFP. Il permettent également de rationaliser et d'intégrer les éléments du diagnostic différentiel dont doit tenir compte l'interprétation de l'épreuve AFP-positive.

L'alpha-fœtoprotéine est une globuline à faible teneur glucidique, qui possède certaines propriétés analogues à celles de l'albumine: poids moléculaire (70,000), point isoélectrique (4.8 — 5.2), migration électrophorétique (alpha-1 rapide), fonctions « carrier ». Chez l'humain, pendant la vie fœtale, l'AFP est synthétisée par le foie, par la vésicule vitelline et, en quantité proportionnellement négligeable, par le tractus gastro-intestinal [3]. On a démontré que l'AFP est présente dans le plasma avant la 8e semaine de gestation [4-6] (à 8 semaines elle constitue 30% des protéines circulantes [6]). Sa concentration sérique est maximale entre la 11e et la 14e semaine ($\sim$ 4 mg/ml). Vers la 32e semaine, la synthèse hépatique de fœtoprotéine diminue rapi-

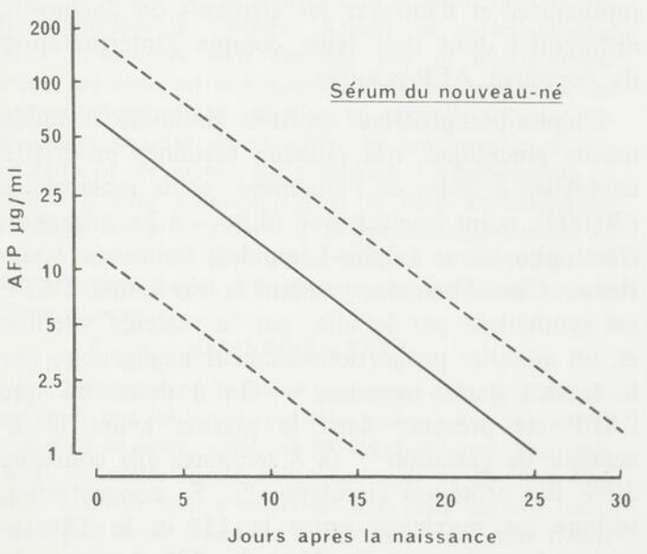
dement et à la naissance, dans le sang du cordon ombilical, le taux moyen d'AFP n'est plus que de l'ordre de 70 μg/ml (Fig. 1). L'AFP disparaît alors de la circulation avec une demi-vie de 3 à 5 jours; habituellement elle ne sera plus détectable



* Fig. 1 — Taux d'AFP dans le sérum du cordon ombilical en fonction de l'âge de la grossesse.

par double diffusion après la 3e semaine de vie (Fig. 2). Chez l'adulte normal il ne persistera que des traces d'AFP (moins de 20 ng/ml).

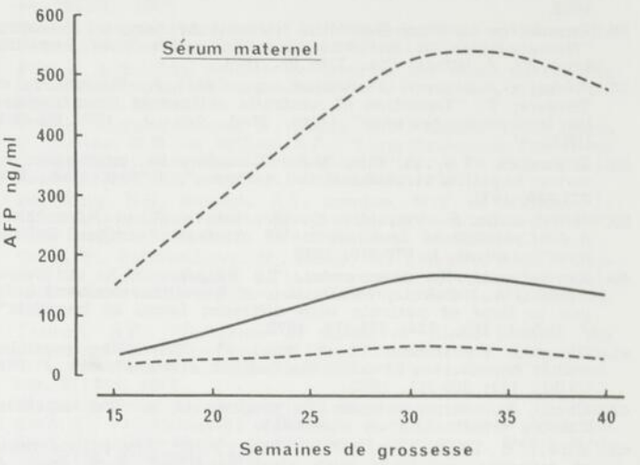
On ne sait pas encore quelle est la signification biologique de l'AFP au cours du développement fœtal. Il est possible que sa fonction se résume à celle d'une albumine embryonnaire (dans un système analogue à celui de l'hémoglobine fœtale et de l'hémoglobine adulte) dont le rôle serait particulièrement important aux premières phases de l'organogénèse.



* Fig. 2 — Evolution de l'alpha-fœtoprotéinémie chez les nouveau-nés issus de grossesses de 39 semaines et plus.

L'AFP EN FŒTOLOGIE

L'introduction du radioimmunotest a permis d'établir que le sérum de la femme enceinte contient des quantités d'AFP qui sont maximales vers le milieu du 3 trimestre et qui peuvent atteindre 500 ng/ml et même davantage (Fig. 3). L'AFP mater-



* Fig. 3 — Evolution de l'alpha-fœtoprotéinémie chez la femme enceinte.

nelle étant selon toute évidence d'origine fœtale, il était tentant de croire que des événements susceptibles de perturber l'intégrité de la barrière fœto-maternelle, — menace d'avortement, souffrance ou mort fœtale — puissent déterminer chez la mère une modification des niveaux d'AFP sérique. L'AFP étant par ailleurs un constituant protéique normal du liquide amniotique [4], on pouvait s'attendre à ce que des excrétions excessives de protéines par le fœtus (suite à des défectuosités rénales, intestinales ou autres) provoquent des accumulations d'AFP dans le liquide amniotique. Plusieurs groupes se sont donc intéressés à définir l'AFP en tant que moniteur de la condition fœtale.

a) *Anencéphalie et spina bifida*

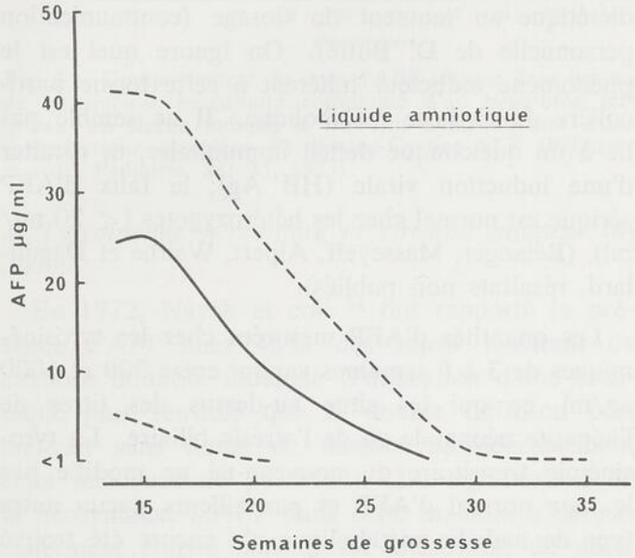
Brock et Sutcliffe [7] ont été les premiers à démontrer la relation qui existe entre l'augmentation

* Dans les Fig. 1, 2, 3, 4, les moyennes sont indiquées en trait plein et les écarts physiologiques en trait discontinu. Ces courbes ont été tracées à partir des résultats publiés par Brock [7], Seller [8], Harris [12], Seppälä [21, 35], Ishiguro [28] et Norgaard-Pedersen [34]. Une centaine de résultats personnels (sérums de cordon, liquides amniotiques et sérums de femmes enceintes) ont également été inclus dans ces tracés.

Il est important de souligner que les résultats peuvent varier considérablement suivant le standard d'AFP utilisé pour les dosages. Le standard de Behringwerke donne des résultats qui sont jusqu'à deux fois plus élevés que ceux obtenus avec un standard d'AFP purifiée [7, 12]. Les courbes exprimées ci-dessus tiennent compte essentiellement de résultats dérivés de radioimmunotests ou de méthodes impliquant l'emploi d'un standard d'AFP purifiée.

des taux d'AFP dans le liquide amniotique et certains troubles du développement embryologique du tube neural.

Depuis 1972 leurs résultats ont été largement confirmés (8-16) et on peut maintenant considérer qu'avant l'âge de 35 semaines, tous les cas d'anencéphalie fœtale détermineront des hausses d'AFP dans le liquide amniotique excédant la moyenne normale (Fig. 4) par un facteur de 4 à 40. Avant



* Fig. 4 — Taux d'AFP dans le liquide amniotique au cours de la grossesse normale.

la 28e semaine de gestation, le titre d'AFP amniotique est également un excellent indicateur de spina bifida « ouvert » (myélocèle, méningomyélocèle) [9, 12, 14, 16]. Le phénomène résultant vraisemblablement d'une diffusion d'AFP à partir des méninges cérébro-spinales, les lésions « fermées » (vg hydrocéphalie) ne provoquent généralement pas de hausse d'AFP dans le liquide amniotique.

L'intérêt de ces observations se trouve grandement renforcé par le fait que les seules autres augmentations significatives d'AFP amniotique sont pratiquement toutes le résultat de morts fœtales [9, 15, 20, 21]. La littérature fait déjà état de plusieurs avortements thérapeutiques pratiqués dans des cas d'anencéphalie et de spina bifida et décidés sur la foi d'épreuves AFP anormales, les autres procédures techniques — radiographies simples, amniographies, ultrasonographies — n'ayant pas toujours permis d'établir un diagnostic ferme [8-10, 13, 17-18].

b) *Souffrance et mort fœtale, menaces d'avortement, grossesses gémellaires*

La plupart des observations discutées dans ce paragraphe réfèrent à des dosages d'AFP effectués dans le sang de femmes enceintes. Il est donc évident que l'interprétation d'une alphafœtoprotéinémie maternelle doit tenir compte de pathologies concomitantes à la grossesse qui pourraient elles-mêmes induire une synthèse anormale d'AFP (ce qui n'est pas le cas pour un dosage effectué dans le liquide amniotique).

C'est le groupe finlandais de Seppälä et coll. qui a fourni la contribution la plus imposante sur l'utilisation clinique du dosage de l'AFP dans le sérum de la femme enceinte. Les corrélations qu'ils ont pu définir ne sont pas aussi claires que celles établies avec le liquide amniotique mais elles sont néanmoins suffisamment indicatives pour être utilisées avec profit comme test complémentaire dans la surveillance de la grossesse et de la condition fœtale. Leurs résultats ont été dans l'ensemble appuyés par d'autres groupes.

D'une façon générale, les états de souffrance fœtale (secondaires en particulier à l'isoimmunisation Rh) s'accompagnent d'une hausse du taux moyen d'AFP maternelle [21-23]. Cependant, les valeurs trouvées n'excèdent que rarement les limites de la normale et ce n'est qu'en cas de mort fœtale imminente ou actuelle qu'elles débordent plus régulièrement (mais pas toujours [23]) l'écart physiologique. Un taux excessif d'AFP maternelle peut aussi témoigner d'une grossesse multiple [24] ou se trouver associée à un défaut de développement du tube neural [8, 12, 18-19].

Faisant suite à ces observations, Seppälä et Ruoslahti [25] ont montré que la mesure de l'AFP maternelle peut fournir une indication intéressante sur l'issue d'une menace d'avortement du 2e trimestre: sur 24 cas étudiés entre la 13e et la 24e semaine de grossesse, 83% (10/12) de ceux s'accompagnant d'un taux anormal (trop haut ou trop bas) d'AFP maternelle ont abouti à l'expulsion du fœtus alors que 17% (2/12) seulement des cas avec AFP normale ont débouché sur l'avortement.

Le travail de Garoff et Seppälä [36] indique encore que le taux d'AFP chez la mère peut être utile dans la surveillance des grossesses gémellaires. Dans leur série, 4 des 7 grossesses multiples avec AFP supérieure à la limite normale étaient associées à la mort d'un ou des deux fœtus alors qu'un seul cas de morts fœtales in utero était inclus dans le groupe des 12 grossesses gémellaires présentant un taux d'AFP maintenu dans les limites physiologiques.

Le dosage d'AFP dans le sang de la mère peut aussi contribuer à résoudre le diagnostic différentiel entre la grossesse normale et la mole hydatiforme

ou le choriocarcinome, l'AFP n'étant décelable aux titres habituels que s'il y a présence d'un fœtus vivant [27] (il arrive toutefois qu'un fœtus vivant cœxiste avec une mole).

L'AFP EN NÉONATOLOGIE

a) *Évaluation de la maturité du nouveau-né*

Se basant sur le déclin abrupt de la synthèse hépatique d'AFP qui se produit chez le fœtus au cours du troisième trimestre, quelques équipes ont analysé la valeur de l'AFP comme paramètre biochimique du degré de développement du nouveau-né.

Certaines études faites à partir de sang du cordon ou de sang du bébé prélevé quelques heures après la naissance [29-31] n'ont pas permis d'établir des corrélations satisfaisantes ou utiles entre le titre d'AFP et l'âge gestationnel. D'autres groupes pourtant ont pu dégager des relations très significatives [32-34]. Dans un travail portant sur 258 grossesses normales et minutieusement sélectionnées, Norgaard-Pedersen [34] a montré que le taux d'AFP trouvé dans le sérum du cordon permet de prédire l'âge de la gestation avec une précision de l'ordre de $\pm$ 16 jours; la confirmation définitive de ce résultat constituerait une acquisition clinique intéressante puisque les caractéristiques physiques et l'examen neurologique du nouveau-né ne permettent qu'une approximation de 2 à 4 semaines. Toutefois, la validité de la corrélation ne tient sans doute pas dans les grossesses pathologiques [35].

b) *Hépatite et atrésie biliaire*

En 1968, Masopust [36] avait rapporté une très forte incidence de sérums AFP positifs (par double diffusion) chez des bébés de moins d'un an souffrant de diverses hépatopathies et surtout d'hépatite virale (60% des cas). Ces observations ont été reprises au cours d'études plus systématiques qui ont permis entre autres d'apporter une contribution significative au diagnostic différentiel entre l'atrésie biliaire et l'hépatite néonatale. Zeltzer et coll. [37] et Kang et coll. [38] ont étudié 16 cas d'atrésie biliaire diagnostiqués entre 2 et 14 semaines et 15 cas d'hépatite développée avant l'âge de 7 mois. Tous les bébés souffrant d'atrésie biliaire ont eu pendant l'évolution de leur maladie des taux d'AFP plasmatique n'excédant jamais 55 μg/ml et demeurant le plus souvent négatifs en double diffusion. Par contre, l'AFP était facilement détectable par double diffusion chez 14 des 15 enfants avec hépatite; le titre sérique a dépassé 55 μg/ml chez 11 d'entre eux et 100 μg dans 8 cas. À cet intérêt diagnostique est venu s'ajouter un élément de « follow-up » puisque l'alphafœtoprotéinémie suit dans l'hépatite du nourrisson une dynamique analogue à celle de l'adulte (voir plus loin).

c) *Tyrosinémie héréditaire*

La tyrosinose aiguë est la seule condition pathologique qui soit associée dans 100% des cas à des niveaux d'AFP sérique détectables par double diffusion [39-43] (un cas négatif a été rapporté [41] mais il s'agissait d'un enfant qui était déjà sous traitement diététique au moment du dosage (communication personnelle de D. Buffe). On ignore quel est le phénomène inducteur inhérent à cette forme particulière de cirrhose métabolique. Il ne semble pas lié à un quelconque déficit immunitaire, ni résulter d'une induction virale (HB Ag); le taux d'AFP sérique est normal chez les hétérozygotes ($<$ 20 ng/ml). (Bélanger, Masseyeff, Alpert, Waithe et Daguillard, résultats non publiés).

Les quantités d'AFP mesurées chez les tyrosinémiques de 3 à 6 semaines varient entre 300 et 1000 μg/ml, ce qui les situe au-dessus des titres de l'hépatite néonatale ou de l'atrésie biliaire. La tyrosinémie transitoire du nouveau-né ne modifie pas le taux normal d'AFP et par ailleurs aucun autre type de maladie métabolique n'a encore été trouvé associé à l'AFP [41-42]. La présence de fœtoprotéine dans la tyrosinose a donc permis d'introduire un test précieux pour le diagnostic précoce de la maladie. Même avant l'âge de 3 semaines le dosage de l'AFP, combiné aux épreuves habituelles de dépistage, permet d'assurer le diagnostic puisque le taux d'AFP au lieu de diminuer se stabilise ou augmente à partir de la naissance (résultats personnels et communication de A. Grenier).

Par ailleurs, le taux d'AFP dans la tyrosinose est en relation directe avec la phase régénérative du foie cirrhotique. Il constitue un excellent paramètre de l'évolution hépatique des malades et un bon index de l'efficacité des thérapeutiques. Une augmentation brusque et soutenue du taux d'AFP peut encore témoigner du développement rapide l'un hépatome (terminal) (Fig. 5).

L'AFP CHEZ L'ENFANT

Après l'âge d'un an, l'AFP recherchée par la méthode classique de double diffusion ne se rencontre pratiquement plus que dans les circonstances suivantes: cancer primaire du foie, tératocarcinome, tyrosinémie héréditaire et cirrhose infantile indienne. Une méthode plus sensible a permis d'associer l'ataxie télangiectasie au groupe des pathologies infantiles inductrices d'AFP.

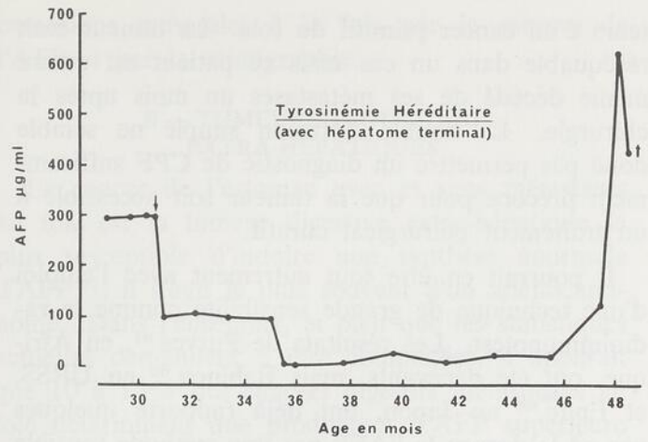


Fig. 5 — Comportement du taux d'AFP sérique dans un cas de tyrosinémie héréditaire compliqué d'un hépatome terminal. La flèche indique le moment d'introduction d'une thérapeutique associant Pyridoxine-Cystine-ATP (Bélanger et coll., Pédiatrie, 38: 35, 1973).

a) *Tyrosinémie héréditaire et cirrhose infantile indienne*

En 1972, Nayak et coll. [44] ont rapporté la présence d'AFP chez 45% des sujets souffrant de cirrhose infantile indienne (l'utilisation d'une technique plus sensible que la double diffusion permettrait sans doute de hausser considérablement cette incidence de positivité). La signification de la néosynthèse d'AFP dans cette maladie n'est pas clairement établie mais il est intéressant de noter que la cirrhose tyrosinémique et la cirrhose indienne présentent entre elles certaines analogies cliniques et biologiques. Quoi qu'il en soit, les deux types de maladies constituent des entités bien caractérisées, qui se rencontrent chez des enfants en bas âge et vivant dans des communautés géographiques limitées. Elles ne posent donc généralement pas de problèmes dans les diagnostics différentiels d'hépatome ou de tératocarcinome.

Le comportement dynamique de l'AFP dans la cirrhose indienne n'a pas encore été décrit. L'intérêt clinique de l'AFP dans la tyrosinose est résumé au paragraphe précédent *.

b) *Ataxie-télangiectasie*

Waldmann et McIntire [45] ont utilisé un radio-immunotest pour rechercher l'AFP chez 20 sujets de 4 à 19 ans souffrant d'ataxie-télangiectasie. Chacun des patients avait en circulation des taux d'AFP supérieurs à la normale (< 30 ng/ml) et s'échelonnant entre 44 et 2800 ng/ml; 70% des titres d'AFP se situaient en deça de 500 ng/ml et un seul (2,800 ng/ml) était détectable par double diffusion. L'alphafœtoprotéinémie était normale chez 54 sujets présentant divers autres types de déficits immunitaires sévères.

Cette persistance sélective d'AFP dans l'ataxie-télangiectasie est tout à fait remarquable. Waldmann et McIntire y ont vu la résultante d'une différenciation hépatique incomplète, possiblement secondaire à une anomalie de l'interaction ontogénique entre les feuillets entodermique et mésodermique primitifs.

On pourrait peut-être rapprocher de ces observations le cas (isolé) de mongolisme AFP positif rapporté par Adinolfi [46].

c) *Hépatome et térato-carcinome*

D'une façon générale, le comportement dynamique de la fœtoprotéine dans l'hépatocarcinome (CPF) et le tératocarcinome (TRC) de l'enfant est analogue à ce qui s'observe chez l'adulte. Cette question fait l'objet de la section suivante. Toutefois il convient de souligner ici que l'incidence de CPF et de TRC AFP positifs (en double diffusion) est plus forte chez l'enfant (CPF ~ 80% et TRC ~ 60%) que chez l'adulte [47].

L'AFP CHEZ L'ADULTE

Pendant plusieurs années, les études cliniques faites chez l'adulte avaient indiqué que la présence d'AFP en circulation était virtuellement diagnostique d'un cancer primaire du foie ou d'un tératocarcinome; on ne signalait dans les faux positifs que quelques très rares cas d'hépatite infectieuse et de cancers digestifs accompagnés le plus souvent de métastases hépatiques [48]. Toutefois, ces statistiques reposaient toutes sur la technique de double diffusion d'Ouchterlony, dont le seuil de détection se situe autour de 5 µg AFP/ml (le grand intérêt de cette méthode en clinique courante vient précisément du fait qu'une forte proportion d'hépatocarcinomes et de tératocarcinomes synthétisent des quantités d'AFP supérieures à 5 µg/ml alors qu'il est très rare au contraire qu'une pathologie hépatique autre que le CPF induise une telle sécrétion d'AFP). Des méthodes plus sensibles (certains radio-immunotests sont 30,000 fois plus sensibles que la double diffusion) ont permis d'établir qu'une proportion importante de pathologies hépatiques non cancéreuses et de cancers digestifs extrahépatiques s'accompagnent également de taux anormaux d'AFP sérique. Toutefois, en l'absence de métastases ou d'autres lésions hépatiques associées, et mis à part le TRC et l'ataxie-télangiectasie, on

* Depuis la rédaction de cet article, S.S. Agarwal et coll. (Lancet ii: 175, 1974) ont rapporté une série de 99 cas de cirrhose infantile indienne où la recherche d'AFP a été négative chez tous les patients.

n'a pratiquement pas trouvé chez l'adulte de conditions pathologiques extradigestives, tumorales ou non, qui soient associées à un taux anormal d'AFP sérique. En réalité, la synthèse pathologique d'AFP chez l'adulte répond strictement à sa synthèse physiologique fœtale. Elle implique toujours une lignée cellulaire analogue à celle produisant l'AFP durant l'ontogénèse: hépatocyte fœtal dans l'hépatome ou dans les régénérescences hépatiques, endoderme de la vésicule vitelline dans le tératocarcinome, tractus gastro-intestinal fœtal dans certaines tumeurs digestives extra-hépatiques.

A — CANCER PRIMITIF DU FOIE

1. *Diagnostic*

Dans l'ensemble, environ 65% des épithéliomas hépatocellulaires sont associées à des taux d'AFP sérique décelables par double diffusion [48]. Le cholangiocarcinome pur est généralement négatif mais l'hépatoblastome est régulièrement producteur d'AFP [49-52] (vraisemblablement par différenciation de cellules embryonnaires en hépatocytes fonctionnels). L'association AFP-CPF est plus fréquente (environ 20% dans chaque groupe) chez le Noir ou l'Asiatique que chez le Caucasien, chez l'enfant que chez l'adulte et chez l'homme que chez la femme [48] (bien que dans ce dernier cas, la prévalence mâle ne soit pas toujours évidente [53]). L'influence inductrice de l'antigène Australia sur la production d'AFP n'a pas été clairement démontrée. L'existence d'une cirrhose concomitante au CPF ne semble pas modifier de manière significative l'incidence de positivité.

La limite de détection de la double diffusion (3 à 5 μg/ml) constitue le seuil de haute spécificité de l'épreuve AFP (voir la Fig. 8). Au-delà de 50 μg/ml (où se situent 40 à 50% des CPF AFP positifs) le diagnostic différentiel se limite au tératocarcinome et au cancer digestif, surtout de l'estomac ($\simeq$ 80% des cas) et le plus souvent avec métastases [54]. Quelques critères quantitatifs de ce genre suffisent donc à préserver toute sa valeur diagnostique à l'épreuve AFP.

Il faut souligner d'autre part que 10 à 15% des CPF s'accompagnent de titres d'AFP plasmatique inférieurs à 25 ng/ml, de telle sorte qu'un taux d'AFP normal ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'hépatome [55-59].

2. *Dépistage*

Dans une étude prospective faite chez près de 10,000 Sénégalais, Leblanc, Tuyns et Masseyeff [60] ont dépisté par double diffusion 3 sujets AFP positifs sans symptômes cliniques et effectivement porteurs d'un cancer primitif du foie. La tumeur était réséquable dans un cas mais ce patient est quand même décédé de ses métastases un mois après la chirurgie. La double diffusion simple ne semble donc pas permettre un diagnostic de CPF suffisamment précoce pour que la tumeur soit accessible à un traitement chirurgical curatif.

Il pourrait en être tout autrement avec l'emploi d'une technique de grande sensibilité comme le radioimmunotest. Les résultats de Purves [61], en Afrique, ont été décevants, mais Babinov [62] en URSS, et Endo [63] au Japon, ont déjà rapporté quelques cas où le dosage le l'AFP par une méthode sensible a permis un diagnostic précoce de CPF.

3. *Évolution et pronostic*

La synthèse d'AFP est en moyenne plus active dans les tumeurs nodulaires et peu différenciées que dans les tumeurs massives ou diffuses et anaplasiques ou bien différenciées. D'une façon générale, le taux d'AFP tend également à s'accroître avec la masse tumorale et avec la progression de la maladie. Néanmoins le titre actuel d'AFP sérique est sans relation significative avec les symptômes cliniques ou avec le temps de survie du patient [64-68].

Par contre le comportement du niveau d'AFP peut constituer un bon index de l'activité résiduelle du tissu cancéreux [69-73]. En général les patients qui manifestent une réponse clinique au traitement verront leur taux d'AFP sérique diminuer (cependant, l'inverse n'est pas toujours vrai). Les chimiothérapies sont moins susceptibles de provoquer une chute d'AFP mais une exérèse totale de la tumeur devrait théoriquement amener la disparition de l'AFP suivant une cinétique exponentielle conforme à sa demi-vie de 3 à 6 jours. Toutefois, il arrive que la décroissance d'AFP s'effectue plus lentement ou qu'elle passe par des phases plus ou moins stationnaires avant de disparaître complètement. Il est vraisemblable que ces phénomènes résultent de l'élimination progressive de cellules malignes résiduelles, à la faveur de mécanismes possiblement de nature immunologique.

La mesure de l'AFP plasmatique permet également de surveiller l'apparition de récidives ou de métastases. Des augmentations du titre d'AFP précèdent même parfois la détection scintigraphique des récidives et on a suggéré d'instituer un traitement chimique lorsque une lobectomie hépatique est éventuellement suivie d'une augmentation d'AFP [71]. Il faut se rappeler d'un autre côté qu'une récidive peut ne pas s'accompagner de hausse parallèle d'AFP. Il est donc indiqué de surveiller les récidives ou

extensions tumorales à la fois par la mesure de l'AFP et par la scintigraphie.

B — TUMEURS DIGESTIVES EXTRA-HÉPATIQUES

Le cancer de l'estomac avec et sans métastases au foie est la tumeur digestive extra-hépatique la plus susceptible d'induire une synthèse anormale d'AFP [54]; il s'agit le plus souvent d'un adénocarcinome. Dans l'ensemble, et bien que les statistiques actuelles demandent à être complétées, il apparaît que 10 à 15% des cancers digestifs métastasiés au foie déterminent une production d'AFP supérieure à 100 ng/ml; moins de 3% dépassent 1000 ng/ml. En l'absence de métastases, il s'agira presqu'à coup sûr d'un cancer de l'estomac mais on a quand même rapporté des cas de cholangiocarcinomes purs et des cas de cancer du duodénum et même de la vésicule biliaire, sans métastases et AFP positifs en double diffusion [54-59,74-88].

Il convient d'insister ici sur le fait qu'un titre d'AFP supérieur à 1000 ng/ml demeure, dans les tumeurs digestives extra-hépatiques, un phénomène rare. Devant un résultat franchement positif, il faut donc être très circonspect avant d'écarter le diagnostic d'hépatome, d'autant plus qu'un hépatome avec métastases digestives peut simuler le processus inverse et qu'en outre, l'association concomitante d'un hépatome primaire et d'un autre cancer digestif est un phénomène bien documenté.

C — HÉPATITE VIRALE ET AUTRES HÉPATOPATHIES

Il existe certains types d'agressions hépatiques, associées à un processus actif de régénérescence hépatocellulaire, qui sont capables dans certains cas d'induire une stimulation significative de la synthèse d'AFP. Dans ce groupe sont incluses l'hépatite virale aiguë, la cirrhose et les métastases hépatiques [55-59]. Environ 25% de ces affections déclencheront une synthèse d'AFP suffisamment prononcée pour être reconnue par un titre sanguin excessif (> 30 ng/ml). Dans la plupart des cas les taux d'AFP n'excéderont pas 1000 ng/ml mais il peut arriver de temps à autre qu'ils grimpent davantage jusqu'à devenir, exceptionnellement, détectables par double diffusion.

Ce phénomène a trouvé une application clinique dans le "follow-up" de l'hépatite virale aiguë [89-90]. Dans les cas positifs, le niveau sanguin d'AFP y suit en effet une dynamique qui coïncide présumément avec l'évolution de la phase régénérative du foie. Le sommet de la courbe AFP se situe le plus souvent entre 50 et 500 ng/ml; il survient généralement 2 à 3 semaines après le début de la maladie et 7 à 15 jours après le clocher des transaminases, témoins de la phase plus précoce de nécrose tissulaire (Fig. 6). La production d'AFP dans l'hépatite

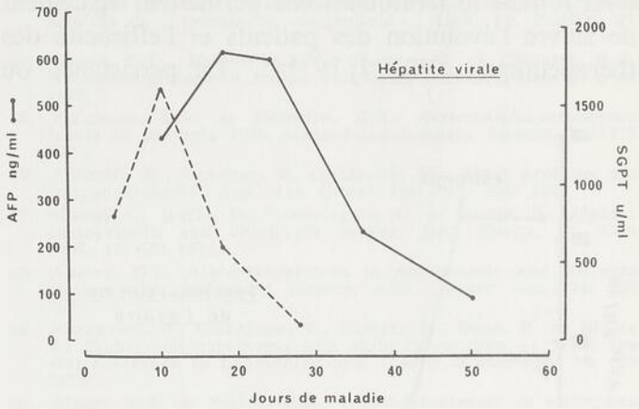


Fig. 6 — Evolution de l'alpha-fœtoprotéinémie dans un cas d'hépatite virale aigüe. Le taux maximal d'AFP survient en général une dizaine de jours après le clocher des transaminases. Il correspond présumément à la phase très active de régénérescence hépatique.

virale ne pose guère de problèmes diagnostiques à l'endroit du CPF: la sécrétion d'AFP dans l'hépatite est faible et transitoire alors que dans le CPF elle est stable ou lentement croissante.

Quelques autres cas d'affections hépatiques diverses, hémochromatoses, hépatocholangiomes et autres, ont été occasionnellement associés à la présence d'AFP en circulation.

D — TÉRATOCARCINOME *

La tératocarcinome (de toute localisation) est la seconde condition pathologique classiquement associée à l'AFP. Dans l'ensemble, 30% environ des TRC s'accompagnent de taux d'AFP sérique supérieurs à 5 μg/ml [48, 74]; plus de 80% de ces tumeurs secrètent plus de 100 ng AFP/ml [74]. Le TRC ne posant généralement pas de problème diagnostique avec les diverses hépatopathies inductrices d'AFP, c'est donc lui qui a le plus bénéficié de l'introduction des méthodes de grande sensibilité. Exception faite de l'hépatoblastome, les autres types de tumeur embryonaire — néphroblastomes, sympathoblastomes, séminomes, chorioépithéliomes et autres — ne secrètent pas d'AFP [48] (deux chorioépithéliomes positifs avaient été rapportés par Abelev [48] mais il semble qu'il s'agissait dans les deux cas de tumeurs mixtes [27]). La présence d'AFP en

* Egalement désigné sous les appellations de: « adénocarcinome embryonnaire », « carcinome embryonnaire », « tératoblastome », « tératoblastome avec aspect de carcinome embryonnaire »; la « tumeur du sinus endodermique » [91-92] est aussi incluse dans ce groupe.

circulation permet donc d'éliminer l'existence d'une tumeur gonadique stromale ou l'existence d'une forme pure de séminome ou de choriocarcinome.

Comme pour l'hépatome, les variations du taux d'AFP dans le tératoblastome permettent également de suivre l'évolution des patients et l'efficacité des thérapeutiques (Fig. 7) [74, 93-94]. La persistance ou

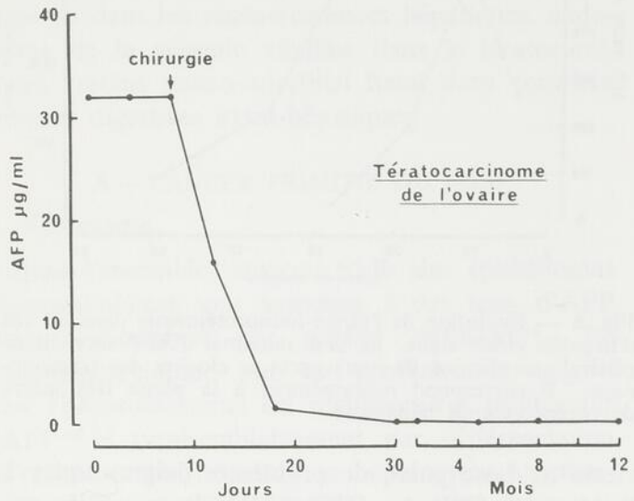


Fig. 7 — Comportement de l'AFP sanguine à la suite de l'exérèse (totale) d'un tératoblastome gonadique chez une jeune fille de 15 ans. Aucun signe de récidive ou de métastase tumorale ne s'est encore manifesté chez cette patiente.

la réapparition d'AFP à la suite de traitements est toujours un indice défavorable, témoin d'une reconstitution ou d'une extension tumorale. Cependant, certaines récidives ou métastases se manifestent sans production parallèle d'AFP, la progression tumorale procédant alors de structures histologiques qui ne synthétisent pas d'AFP; dans de tels cas, la détermination combinée de la fœtoprotéine et de la gonadotropine chorionique permettra parfois de suivre plus adéquatement l'évolution de la tumeur [94].

La « réapparition » d'alpha$_1$-fœtoprotéine, antigène embryonnaire, dans des tumeurs malignes de l'adulte a suscité un intérêt considérable en cancérologie fondamentale. La nature du phénomène fait depuis le début l'objet de spéculations nombreuses. On a évoqué un processus de dédifférenciation de la cellule maligne qui serait en quelque sorte reportée à un stade biochimique embryonnaire producteur d'AFP. On a aussi suggéré l'existence de cellules spécialisées, dont un petit nombre persisterait chez l'adulte, continuant à secréter les faibles quantités d'AFP trouvées dans le sérum, et dont la prolifération, maligne ou non, serait à l'origine des synthèses actives d'AFP. Des variantes de ces hypothèses ont également été formulées. Il n'est pas possible pour le moment de favoriser une hypothèse plutôt cellulaire que strictement biochimique. Les deux types de mécanismes pourraient s'intriquer dans l'explication finale de l'ensemble du phénomène.

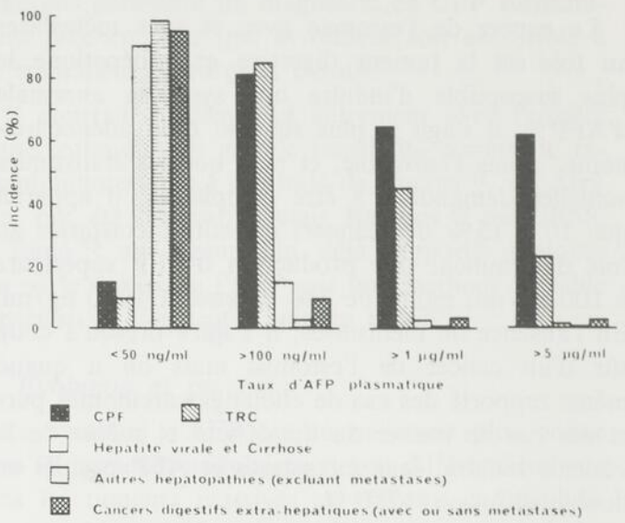


Fig. 8 — L'AFP chez l'adulte (excluant grossesses et ataxie-telangiectasie [54-59]. Les incidences de positivité de 3% (> 1 µg/ml) et 2% (> 5 µg/ml) suggérées pour le groupe des cancers digestifs extra-hépatiques peuvent être considérées actuellement comme des probabilités maximales et qui s'appliquent essentiellement au cancer de l'estomac.

Résumé

L'alpha-fœtoprotéine en pathologie clinique

L'auteur passe en revue les applications cliniques actuelles de la recherche et du dosage de l'AFP en fœtologie et néonatalogie et en hépatologie et cancérologie infantile et adulte.

Summary

Alpha-Fetoprotein in Clinical Pathology. A Review

The author reviews the present clinical applications of AFP in fetology and neonatalogy and in infantile and adult hepatology and cancerology.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier Mlles D. Hamel et G. LaRue pour leur précieuse collaboration dans la préparation de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelev, G.I., Perova, S.D., Khramkova, N.I., Postnikova, Z.A. et Irlin, I.S.: Production of embryonal alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. *Transplant. Bull.*, **1**: 174, 1963.
2. Tatarinov, Y.S.: Detection of embryospecific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumor. *Vopr. Med. Khim.*, **10**: 90, 1964.
3. Gitlin, D.: Sites of alpha-fetoprotein synthesis. *New Engl. J. Med.*, **285**: 1436, 1971.
4. Gitlin, D. et Boesman, M.: Serum alpha-fetoprotein, Albumin, and alpha-Globulin in the Human Conceptus. *J. Clin. Invest.*, **45**: 1826, 1966.
5. Halbrecht, I., Klibanski, C., Brzoza, H. et Lahav, M.: Further studies on the various hemoglobins and the serum protein fractions in early embryonic life. *Amer. J. Clin. Pathol.*, **29**: 340, 1958.
6. Andreoli, M. et Robbins, J.: Serum proteins and thyroxine-protein interaction in early human fetuses. *J. Clin. Invest.*, **41**: 1070, 1962.
7. Brock, D.J.H. et Sutcliffe, R.G.: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*, **ii**: 197, 1972.
8. Seller, M.J., Singer, J.D., Coltart, T.M. et Campbell, S.: Maternal serum-alpha-fetoprotein levels and prenatal diagnosis of neural-tube defects. *Lancet*, **i**: 428, 1974.

9. Allan, L.D., Ferguson-Smith, M.A., Donald, I., Sweet, E.M. et Gibson, A.A.M.: Amniotic-fluid alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of spina bifida. *Lancet*, **ii**: 522, 1973.
10. Lorber, J., Stewart, C.R. et Ward, A.M.: Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet*, **i**: 1187, 1973.
11. Brock, D.J.H. et Nelson, M.M.: Amniotic fluid protein in pregnancies complicated by anencephaly. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Commun.*, **81**: 177, 1974.
12. Harris, R., Jennison, R.F., Barson, A.J., Laurence, K.M., Ruoslahti, E. et Seppälä, M.: Comparison of amniotic-fluid and maternal serum alpha-fetoprotein levels in the early antenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly. *Lancet*, **i**: 429, 1974.
13. Field, B., Mitchell, G., Garrett, W. et Kerr, C.: Amniotic alpha-fetoprotein levels and anencephaly. *Lancet*, **ii**: 798, 1973.
14. Nevin, N.C., Nesbitt, S. et Thompson, W.: Myelocele and alpha-fetoprotein in amniotic fluid. *Lancet*, **i**: 1383, 1973.
15. Seppälä, M. et Ruoslahti, E.: Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis. *Lancet*, **i**: 155, 1973.
16. Seller, M.J.: L'AFP du fœtus humain. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 383, 1974.
17. Seller, M.J., Campbell, S. et Coltart, T.M.: Early termination of anencephalic pregnancy after detection by raised alpha-fetoprotein levels. *Lancet*, **ii**: 73, 1973.
18. Brock, D.J.H., Bolton, A.E. et Monaghan, J.M.: Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum-alpha-fetoprotein measurement. *Lancet*, **ii**: 923, 1973.
19. Leek, A.E., Ruoss, C.F., Kitau, M.J. et Chard, T.: Raised alpha-fetoprotein in maternal serum with anencephalic pregnancy. *Lancet*, **ii**: 385, 1973.
20. Guibaud, S., Bonnet, M., Thoulon, J.M. et Dumont, M.: Alpha-fetoprotein in amniotic fluid. *Lancet*, **i**: 1261, 1973.
21. Seppälä, M. et Ruoslahti, E.: Alpha-fetoprotein in Rh-immunized pregnancies. *Obstet. Gynecol.*, **42**: 701, 1973.
22. Seppälä, M. et Ruoslahti, E.: Alpha-fetoprotein in maternal serum: a new marker for detection of fetal distress and intrauterin death. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **115**: 48, 1973.
23. Vivian, A.C.H. et Ward, R.H.T.: Alpha-Fetoprotein and Rhesus Isoimmunisation. *Lancet*, **i**: 99, 1974.
24. Ishiguro, T.: Alpha-fetoprotein in twin pregnancy. *Lancet*, **ii**: 1214, 1973.
25. Seppälä, M. et Ruoslahti, E.: Alpha-fetoprotein in abortion. *Brit. Med. J.*, **4**: 769, 1972.
26. Garoff, L. et Seppälä, M.: Alpha-fetoprotein and human placental lactogen levels in maternal serum in multiple pregnancies. *J. Obst. Gynaecol. Brit. Commun.*, **80**: 695, 1973.
27. Seppälä, M., Bagshawe, K.D. et Ruoslahti, E.: Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein: a contribution to the diagnosis of choriocarcinoma and hydatidiform mole. *Int. J. Cancer*, **10**: 478, 1972.
28. Ishiguro, T. et Nishimura, T.: Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein associated with pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **116**: 27, 1973.
29. Lardinois, R., Anagnostakis, D., Ortiz, M.A. et Delisle, M.: Human alpha$_1$-foetoglobulin during the last trimester of gestation. *Clin. Chim. Acta*, **37**: 81, 1972.
30. Guibaud, S., Bonnet, M., Thoulon, J.M. et Dumont, M.: L'AFP dans le liquide amniotique et le sang du cordon. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 241, 1974.
31. Bergstrand, C.G., Karlsson, B.W., Lindberg, T. et Ekelund, H.: Alpha$_1$-foetoprotein, albumin and total protein in serum from preterm and term infants and small for gestational age infants. *Acta Paediat. Scand.*, **61**: 128, 1972.
32. Sananes, R., Sizaret, P. et Bourgeaux, C.: L'AFP chez le nouveau-né. Etude cinétique du taux sérique. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 353, 1974.
33. Hyvarinen, M., Zeltzer, P., Oh, W. et Stiehm, E.R.: Influence of gestational age on serum levels of alpha-1-fetoprotein, IgG globulin, and albumin in newborn infants. *J. Pediat.*, **82**: 430, 1973.
34. Norgaard-Pedersen, B.: Alpha-1-fetoprotein concentration in cord serum as a parameter for gestational age. *Acta Paediat. Scand.*, **62**: 167, 1973.
35. Seppälä, M. et Ruoslahti, E.: L'AFP et le développement fœtal. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 387, 1974.
36. Masopust, J., Kithier, K., Radl, J., Koutecky, J. et Kotal, L.: Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non-neoplastic diseases. *Int. J. Cancer*, **3**: 364, 1968.
37. Zeltzer, P.M., Neerhout, R.C., Fonkalsrud, E.W. et Stiehm, E.R.: Differentiation between neonatal hepatitis and biliary atresia by measuring serum-alpha-fetoprotein. *Lancet*, **i**: 373, 1974.
38. Kang, K.-Y., Higashino, K., Takahashi, Y., Hashinotsume, M. et Yamamura, Y.: Alpha-fetoprotein in infantile diseases. *Clin. Chim. Acta*, **42**: 175, 1972.
39. Bélanger, L., Bélanger, M., Prive, L., Larochelle, J., Tremblay, M. et Aubin, G.: Tyrosinémie héréditaire et alpha-1-fœtoprotéine. I. Intérêt clinique de l'alpha-fœto-protéine dans la tyrosinémie héréditaire. *Path.-Biol.*, **21**: 449, 1973.
40. Bélanger, L.: Tyrosinémie héréditaire et alpha-1-fœtoprotéine. II. Recherche tissulaire comparée de l'alpha-fœto-protéine dans deux cas de tyrosinémie héréditaire. Considérations sur l'ontogénèse de la fœtoprotéine humaine. *Path.-Biol.*, **21**: 457, 1973.
41. Buffe, D. et Rimbaut, C.: L'alpha-1-fœtoprotéine dans les atteintes hépatiques et les maladies métaboliques de l'enfant. *Biomédecine*, **19**: 172, 1973.
42. Buffe, D. et Rimbaut, C.: L'AFP dans les maladies métaboliques de l'enfant. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 191, 1974.
43. Dommergues, J.-P., Odièvre, M., Buffe, D. et Nocton, F.: Synthèse prolongée d'alpha-1-fœto-protéine chez deux frères atteints de « tyrosinose congénitale ». *Arch. Fr. Pédiat.*, **29**: 737, 1972.
44. Nayak, N.C., Malaviya, A.N., Chawla, V. et Chandra, R.K.: Alpha-fetoprotein in Indian childhood cirrhosis. *Lancet*, **i**: 68, 1972.
45. Waldman, T.A. et McIntire, K.R.: Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet*, **ii**: 1112, 1972.
46. Adinolfi, M., Gardner, B. et Martin, W.: Fetal proteins and immunoglobulin. *Atti. Ass. Genet. Ital.*, **12**: 133, 1967.
47. Mawas, C., Buffe, D., Schweisguth, O. et Burtin, P.: Alpha-1-foetoprotein and children's cancer. *Rev. Europ. Et. Clin. Biol.*, **16**: 430, 1971.
48. Abelev, G.I.: Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv. Cancer Res.*, **14**: 295, 1971.
49. Hasegawa, H., Mukojima, T., Hattori, N., Sano, R. et Hirota, T.: Embryonal carcinoma and alpha-fetoprotein — With special reference to hepatoblastoma. *GANN Monograph*, **14**: 129, 1973.
50. Alpert, M.E. et Seeler, R.A.: Alpha-fetoprotein in embryonal hepatoblastoma. *J. Pediat.*, **77**: 1058, 1970.
51. Braunstein, G.D., Bridson, W.E., Glass, A., Hull, E.W. et McIntire, K.R.: In vivo and in vitro production of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein by a virilizing hepatoblastoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**: 857, 1972.
52. Fraumeni, J.F. Jr., Rosen, P.J., Hull, EW., Barth, R.F., Shapiro, S.R. et O'Conner, J.F.: Hepatoblastoma in infant sisters. *Cancer*, **24**: 1086, 1969.
53. Lin, T.-Y., Chu, S.H., Chen, M.F. et Chen, C.H.: Serum alpha-fetoglobulin and primary cancer of the liver in Taiwan. *Cancer*, **30**: 435, 1972.
54. Akai, S. et Kato, K.: Serum alpha-fetoprotein-positive stomach cancer. *GANN Monograph*, **14**: 149, 1973.
55. Delmont, J., Kermarec, J., Lafon, J., Bonet, C., Cassuto, J.-P. et Masseyeff, R.: Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. II. Studies in patients suffering from hepatic diseases. *Digestion*, **10**: 29, 1974.
56. Ruoslahti, E. et Seppälä, M.: Normal and increases alpha-fetoprotein in neoplastic and non-neoplastic liver disease. *Lancet*, **ii**: 278, 1972.
57. Chayvialle, J.A.P. et Ganguli, P.C.: Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in human plasma. *Lancet*, **i**: 1355, 1973.
58. Nishi, S. et Hirai, H.: Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in hepatoma, other liver diseases, and pregnancy. *GANN Monograph*, **14**: 79, 1973.
59. Ishii, M.: Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. *GANN Monograph*, **14**: 89, 1973.
60. Leblanc, L., Tuyns, A.J. et Masseyeff, R.: Screening for primary liver cancer. *Digestion*, **8**: 8, 1973.
61. Purves, L.R.: The significance of few raised AFP levels in a hepatoma-susceptible population. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 337, 1974.
62. Babinov, B.N.: Thèse, Moscou 1972, cité par Elgort [70].
63. Endo, Y., Kanai, K., Iino, S. et Oda, T.: Clinical significance of alpha-fetoprotein — With special reference to primary cancer of the liver. *GANN Monograph*, **14**: 67, 1973.
64. Purves, L.R., Bersohn, I., Path, F.C. et Geddes, E.W.: Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man. *Cancer*, **25**: 1261, 1970.
65. Sasaki, K., Miyakawa, A., Mito, M. et Kasai, Y.: Histology of hepatoma in man with regard to alpha-fetoprotein. *GANN Monograph*, **14**: 199, 1973.
66. Sakurai, M. et Miyaji, T.: Alpha-fetoprotein and the morphology of hepatoma in man. *GANN Monograph*, **14**: 185, 1973.
67. Masseyeff, R.: Human alpha-feto-protein. *Path.-Biol.*, **20**: 703, 1972.
68. Alpert, E., Hershberg, R., Schur, P.H. et Isselbacher, K.J.: Alpha-fetoprotein in human hepatoma: improves detection in serum, and quantitative studies using a new sensitive technique. *Gastroenterology*, **61**: 137, 1971.
69. Purves, L.R., Bersohn, I., Geddes, E.W., Falkson, G., Verwoerd, H.F. et Cohen, L.: Serum alpha-feto-protein. IV. Effects of Chemotherapy and radiotherapy on serum alpha-feto-protein levels in cases of primary liver cancer. *S. Afr. Med. J.*, **44**: 590, 1970.
70. McIntire, K.R., Vogel, C.L., Princler, G.L. et Patel, I.R.: Serum alpha-fetoprotein as a biochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, **32**: 1941, 1972.
71. Sugahara, K., Kashii, A., Kogure, H., Manaka, J., Shirakura, T. et Mitani, S.: Serum alpha-fetoprotein and resection of primary hepatic cancer. *Arch. Surg.* **106**: 63, 1973.
72. Kuroyanagi, Y.: Results in the treatment of hepatocellular carcinoma — With special reference to alpha-fetoprotein. *GANN Monograph*, **14**: 107, 1973.
73. Hirsch-Marie, H. et Huguet, C.: L'Alpha-fœtoprotéine (AFP) dans les cancers primitifs du foie. Intérêt de l'étude quantitative. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, **61**: 463, 1972.

74. Abelev, G.I., Elgort, D.A. et Perova, S.D.: Quantitative aspects of AFP synthesis. *L'Alpha-Fœto-Protéine*. Colloque de l'INSERM, p. 141, 1974.
75. O'Conor, G.T., Tatarinov, Y.S., Abelev, G.I. et Uriel, J.: A collaborative study for the evaluation of a serologic test for primary liver cancer. *Cancer*, **25**: 5, 1970.
76. Elgort, D.A., Abelev, G.I. et O'Conor, G.T.: Dependence of the specificity of the serologic test for primary liver cancer in different areas of the world on sensitivity of the method used for detecting alpha-fetoprotein. *Int. J. Cancer*, **10**: 331, 1972.
77. Sankale, M.: Alpha-1-fœto-protéine et cancer primitif du foie. *Ann. Gastroentérol. Hépatol.*, **7**: 551, 1971.
78. Cassuto, J.-P.: L'alpha-fœto-protéine en pathologie médicale. Thèse, Faculté de médecine de Marseille, 1974.
79. Borel-Giraud, N., Nyssen, M. et Dorche, J.: La recherche de l'alpha-1-fœtoprotéine par immunoélectrophorèse à contre courant sur cellogel. *Clin. Chim. Acta*, **49**: 169, 1973.
80. Hirsch-Marie, H. et Conte, M.: Présence et signification de l'alpha-foétoprotéine dans le sérum. *Sem. Hôp. Paris*, **46**: 3057, 1970.
81. Geffroy, Y., Boureille, J., Colin, D.R. et Métayer, P.: Bilan d'une recherche systématique de l'alpha-1-foétoprotéine dans 224 hépatopathies. *Sem. Hôp. Paris*, **47**: 1281, 1971.
82. Nishioka, M., Okamoto, Y., Shigeta, K., Hironaga, K. et Fujita, T.: Further observations on alpha-fetoprotein in the diagnosis of diseases of the digestive tract. *Digestion*, **8**: 396, 1973.
83. Bernades, P., Smadja, M., Rueff, B., Bonnefond, A., Tursz, T., Martin, E., Bognel, C., Barge, J. et Uriel, J.: Présence de l'alpha-1-fœto-protéine sérique dans quatre cas de cancers digestifs primitifs autres que l'hépatome. *Presse Méd.*, **79**: 1585, 1971.
84. Bernades, P., Schlegel, N., Potet, F. et Menache, D.: Cancer de la vésicule biliaire avec alpha-fœto-protéine. *Nouv. Presse Méd.*, **1**: 1297, 1972.
85. Alpert, E., Pinn, V.W. et Isselbacher, K.J.: Alpha-fetoprotein in a patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. *New Engl. J. Med.*, **285**: 1058, 1971.
86. Kozower, M., Fawaz, K.A., Miller, H.M. et Kaplan, M.M.: Positive alpha-fetoprotein in a case of gastric carcinoma. *New Engl. J. Med.*, **285**: 1059, 1971.
87. Bierfeld, J.L., Scheiner, M.I., Schultz, D.R., Moral, M.D. et Rogers, A.I.: Alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in a case of gastric carcinoma metastatic to the liver. *Amer. J. Dig. Dis.*, **18**: 517, 1973.
88. Mehlman, D.J., Bulkley, B.H. et Wiernik, P.H.: Serum alpha-1-fetoglobulin with gastric and prostatic carcinomas. *New Engl. J. Med.*, **285**: 1060, 1971.
89. Silver, H.K.B., Deneault, J., Gold, P., Thompson, W.G., Shuster, J. et Freedman, SO.: The detection of alpha-1-fetoprotein in patients with viral hepatitis. *Cancer Res.*, **34**: 244, 1974.
90. Ruoslahti, E., Seppälä, M., Rasanen, J.A., Vuopio, P. et Helske, T.: Alpha-fetoprotein and hepatitis B antigen in acute hepatitis and primary cancer of the liver. *Scand. J. Gastroenterol.*, **8**: 197, 1973.
91. Wilkinson, E.J., Friedrich, E.G. et Hosty, T.A.: Alpha-fetoprotein and endodermal sinus tumor of the ovary. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, **116**: 711, 1973.
92. Tsuchida, Y., Ohmi, K. et Endo, Y.: Embryonal carcinoma and alpha-fetoprotein. *GANN Monograph*, **14**: 141, 1973.
93. Elgort, D.A., Abelev, G.I., Levina, D.M., Marienbach, E.V., Martochkina, G.A., Laskina, A.V. et Solovjeva, E.A.: Immunoradioautography test for alpha-fetoprotein in the differential diagnosis of germinogenic tumors of the testis and in the evaluation of effectiveness of their treatment. *Int. J. Cancer*, **11**: 586, 1973.
94. Braunstein, G.D., McIntire, K.R. et Waldmann, T.A.: Discordance of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein in testicular teratocarcinomas. *Cancer*, **31**: 1065, 1973.

LES ISOENZYMES DE LA PHOSPHATASE ALCALINE DANS LES MALADIES DU FOIE

Claude PETITCLERC, M.D., Ph.D. [1] et Normand BRIÈRE, Ph.D. [2]

INTRODUCTION

En présence d'une pathologie hépatique, une augmentation de l'activité phosphatasique du sérum reflète un processus obstructif plus ou moins important des voies biliaires intra ou extrahépatiques. En effet, à la ligature expérimentale des voies biliaires, le foie répond par un taux accru de synthèse de la phosphatase alcaline [1, 2, 3]. Cette enzyme nouvellement formée passerait normalement dans la bile via les canalicules biliaires. Il est probable qu'une fraction de cette nouvelle phosphatase emprunte la voie sanguine via les sinusoïdes hépatiques à la manière des autres protéines synthétisées par les hépatocytes. Quoiqu'on ne connaisse pas le rôle de cette enzyme dans la fonction hépatique, il demeure que sa présence accrue dans le sérum reflète une activité métabolique de l'hépatocyte en réponse à un stimulus obstructif. C'est un fait important à retenir. Une augmentation de la phosphatase alcaline est un signe de vie cellulaire alors que celle d'autres enzymes comme les lacticodéshydrogénases et les transaminases sont des signes de mort cellulaire; celles-ci n'apparaissent dans le sérum qu'après un dommage cellulaire.

L'activité phosphatasique totale du sérum est un mauvais indice d'une pathologie hépatique et son dosage est peu utile dans le diagnostic précoce d'une atteinte hépatique. En effet, l'activité normale phosphatasique totale du sérum est la résultante de plusieurs phosphatases provenant de différents tissus, dont le foie, l'intestin et à l'occasion le placenta [4, 5, 6]. Un simple dosage de l'activité phosphatasique n'aura bien sûr de valeur diagnostique que s'il vient s'ajouter aux autres données du laboratoire et au tableau clinique. Mais si les méthodes analytiques permettaient de doser spécifiquement l'enzyme hépatique, alors s'ouvrirait une avenue nouvelle.

L'activité phosphatasique totale du sérum reflète un équilibre dynamique qui pourra être modifié selon les circonstances. La concentration d'une phosphatase en particulier sera déterminée d'une part, par la vitesse à laquelle elle sera relâchée dans la circulation sanguine par le tissu qui la fabrique et d'autre part, par la vitesse à laquelle elle sera

[1] Professeur agrégé, département de Biochimie, faculté de Médecine, université de Sherbrooke. Chef de la division de Chimie clinique, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.
[2] Professeur agrégé, département d'Anatomie, faculté de Médecine, université de Sherbrooke.
Travail subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada (MA-4663).
Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Claude Petitclerc, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke.

retirée de la circulation sanguine. Il est probable que la "clearance" d'une enzyme dépende de ses propriétés moléculaires (dimension, fragilité structurale, etc.) et du nouvel environnement que représente le sérum pour l'enzyme. Les phosphatases sont des protéines membranaires et voyagent probablement associées à des lipoprotéines et des glycoprotéines dans le sérum.

Lorsqu'un tissu commence à déverser dans le flot sanguin plus de phosphatase, il est probable que bien avant d'assister à une augmentation de l'activité totale du sérum, un nouvel équilibre sera établi, où la distribution des phosphatases sera différente; cet équilibre favorisera l'accumulation de phosphatases pouvant survivre plus longtemps que d'autres aux conditions du sérum.

De toutes les méthodes analytiques pour fractionner les phosphatases sériques, nous croyons que la dénaturation thermique dans des conditions bien standardisées est la plus adéquate [7].

Nous présentons dans ce travail des résultats obtenus avec notre méthode qui portent à croire que le dosage de la phosphatase hépatique du sérum serait un test sensible de la fonction hépatique et de valeur diagnostique pour les maladies hépatiques.

MÉTHODES

Le fractionnement des isoenzymes est effectué par dénaturation thermique à 60°C. Cette méthode a été présentée au 26e congrès de l'Association américaine de chimie clinique (Abst. 177), août 1974 [8]. Il faut environ 2 ml de sérum dialysé contre un tampon phosphate 10 mmoles/1 de pH 7.5 (25°C) contenant du NaCl 150 mmoles/1 et du magnésium 5 mmoles/1. La dénaturation est effectuée à 60°C et suivie en continu sur un auto-analyseur Technicon. L'étude mathématique de la courbe de dénaturation nous permet de fractionner les phosphatases en trois classes: une rapidement dénaturée, une lentement dénaturée et une stable. La méthode nous permet non seulement d'identifier les isoenzymes mais d'en doser précisément la concentration à partir de l'activité totale.

Sérums normaux

Les employés du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke sont soumis à un contrôle périodique par le Service de santé. Un profil SMA-12, un profil hématologique Coulter-S et une analyse d'urine sont effectués de routine. Jugés normaux selon ces critères, ces sérums nous ont servi de références normales. 200 sérums d'individus des deux sexes, d'âges variés ont été choisis à cette fin.

Phosphatase hépatique

Nous avons pu obtenir du foie humain normal d'une jeune fille de 21 ans décédée rapidement à la suite d'un accident de la route. Une partie du foie a servi à l'étude histochimique de la phosphatase alcaline, le reste a été utilisé pour l'isolement de l'enzyme.

Après plusieurs lavages dans une solution saline physiologique, le foie est homogénéisé dans du Tris 0.1 mole/1, pH 8.5 à 4°C, et centrifugé à 1000 $\times$ g pendant 30 minutes. Le surnageant est ensuite centrifugé à 25,000 $\times$ g pendant une heure. Le culot contenant les membranes et les mitochondries est lavé et recentrifugé. Cette étape permet d'éliminer la majeure partie des protéines solubles du foie. Le culot est finalement resuspendu dans le même tampon et traité avec un volume égal de n-butanol et homogénéisé durant 5 minutes. Une centrifugation à froid pour séparer les deux phases termine l'opération. La phase aqueuse est dialysée contre le tampon Tris 0.1 mole/1, pH 8.5 à 4°C. Cette préparation est appelée « phosphatase hépatique ».

Cette phosphatase hépatique est ensuite traitée comme les sérums avant d'en effectuer la dénaturation thermique.

Les patients qui font le sujet de notre étude ont été choisis après que le diagnostic ait été confirmé par l'histo-pathologie ou d'autres méthodes diagnostiques.

Nous avons d'abord repéré des patients porteurs de maladies hépatiques certaines où l'ensemble des épreuves fonctionnelles était perturbé. Nous avons établi chez ces patients un patron d'isoenzymes sériques de la phosphatase alcaline. Nous avons aussi comparé les patrons d'isoenzymes avec celui obtenu à partir de la « phosphatase hépatique ».

Les malades porteurs de lésions hépatiques avec épreuves de fonction hépatique normales ont ensuite été comparés à ces patrons « hépatiques ».

RÉSULTATS

Dans un mélange les phosphatases se dénaturent indépendamment l'une de l'autre; la réaction est d'ordre 1. Si elles se dénaturent à des vitesses différentes, elles peuvent être caractérisées par leur constante de dénaturation. Une fois identifiées, il est facile par extrapolation au temps zéro d'en déterminer les concentrations.

Dans le Tableau I, on constate que le sérum des adultes normaux contient deux phosphatases en proportion à peu près égale: l'une rapidement dénaturée

TABLEAU I

	ISOENZYMES À 60° C			
	k (Min⁻¹) * ± E.T.*	*% ** ± E.T.*	*k (Min⁻¹)* * = E.T.*	*% ** ± E.T.*
Sérums d'adultes normaux (n = 200)	1.2 ± 0.2	55 ± 7	0.36 ± 0.1	45 ± 7
Foie normal	1.1	50 ± 10	0.4	50 ± 10
Sérums ictériques avec phosphatase ⩾ N	—	—	0.35 ± 0.1	100

* k (Min-1) : Constante de dénaturation à 60° C, pH 7.5, tampon Phosphate 10 mmoles/1 en présence de NaCl 150 mmoles/1.

** % : Pourcentage de chaque isoenzyme dans le mélange.

(k: 1.2 min^{-1}), l'autre plus stable (k: 0.36 min^{-1}). Cette dernière phosphatase est fort probablement d'origine hépatique. En effet, le foie normal est le seul tissu qui contienne une telle phosphatase [11]. De plus, on retrouve cette phosphatase dans les sérums ictériques à haute activité phosphatasique, typiques d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques (Tableau I).

La Fig. 1 représente la démonstration histochimique de la phosphatase alcaline du foie humain. On retrouve l'activité phosphatasique sur deux structures différentes: les canalicules biliaires et les sinusoïdes. Il s'agit bien de deux phosphatases différentes, l'une appartenant à l'hépatocyte, l'autre au réseau vasculaire hépatique. Cette observation confirme bien les deux enzymes de stabilité différente retrouvées dans la phosphatase hépatique préparée à partir de l'homogénat du foie humain (Tableau I). La phosphatase la plus fragile appartient probablement aux vaisseaux hépatiques. La phosphatase extraite de tous les tissus dont les vaisseaux sanguins sont les seules structures à en contenir, partage la même thermosensibilité et les mêmes propriétés cinétiques [11].

Fig. 1 — Coupe au cryostat d'un foie humain. La phosphatase alcaline est localisée au niveau de certains canalicules biliaires et de façon hétérogène au niveau des sinusoïdes. L'activité enzymatique a été révélée par la technique au calcium-cobalt, à pH 9.5, après une incubation d'une heure, à 37° C, en présence de β-glycérophosphate. X225
Isoenzymes: k: 1.1 min^{-1} (50 ± 10%)
k: 0.4 min^{-1} (50 ± 10%)

Pour fin de comparaison, nous montrons dans la Fig. 2 une coupe de foie de porc. La phosphatase n'est présente que dans les canalicules biliaires. L'épreuve de dénaturation ne montre aussi qu'une seule phosphatase plus instable cependant que l'enzyme humaine.

Fig. 2 — Coupe au cryostat (Freeze-substitution) d'un foie de porc perfusé. La phosphatase alcaline n'est présente qu'au niveau des canalicules biliaires. Incubation de 4 heures à 37° C, en présence de p-nitrophényl phosphate, pH 9.2, et mise en évidence de l'activité par la méthode au calcium-cobalt. X112.5
Isoenzyme: k: 1.1 min^{-1} (100%)

Dans le Tableau II, nous présentons différentes lésions pathologiques hépatiques où nous comparons le patron des isoenzymes obtenu à partir des sérums d'activité phosphatasique normale avec ceux des sérums d'activité phosphatasique anormale. Il est évident que dans tous les cas, le sérum s'enrichit à différents degrés cependant, d'une phosphatase lentement dénaturée typique de l'enzyme hépatocytaire.

Les deux derniers item du Tableau II sont intéressants. Un groupe de malades atteints de la maladie de Crohn et de colite ulcéreuse a fait l'objet d'une étude systématique du dosage des isoenzymes de la phosphatase alcaline sérique par dénaturation thermique. 52 de ces malades avaient des activités

TABLEAU II

DISTRIBUTION DES ISOENZYMES DE LA PHOSPHATASE ALCALINE DANS LES MALADIES HÉPATIQUES

	Nombre de cas	*Bilirubine*	*ALP (Moyenne)*	*Isoenzymes à 60° C*	
				Rapide N: (40 — 70%)	*Lente N: (30 — 60%)*
Parenchyme					
Hépatites (Virale, toxique)	7	> N	2.4 N	15* (0 — 35)	85* (65 — 100)
" "	5	N	N	0	100
Cirrhoses					
(Laennec, posthépatite)	5	> N	5.8 N	0	100
" " "	4	N	N	0	100
Infiltrations					
(Graisseuse, lymphome)	4	N	2.3 N	0	100
" "	15	N	N	14 (9 — 29)	86 (70 — 100)
Hépatomes	3	N	2.0 N	0	100
Métastases	5	> N	5.2 N	15 (0 — 50)	85 (50 — 100)
	16	N	2.3 N	20 (0 — 50)	80 (50 — 100)
	12	N	N	0	100
Hépatobiliaire					
Obstruction extrahépatique	3	N	1.9 N	0	100
	2	N	N	0	100
Vasculaire					
Congestion chronique	3	N	2.4 N	0	100
	1	N	N	0	100
Autres					
Maladie de Crohn — Colite ulcéreuse	52	N	N	17 (0 — 36)	83 (64 — 100)
Grossesses	7	N	2.0 N	0	61** (40 — 80)

* Valeur moyenne (minimale, maximale).
** 39% (stable, phosphatase placentaire).

phosphatasiques normales dans le sérum, mais un enrichissement plus ou moins important de la fraction hépatique. Cette observation est d'autant plus intéressante que l'on sait que ces malades présentent souvent une infiltration lymphocytaire importante des espaces portes et quelquefois des granulomes intrahépatiques.

Finalement, mentionnons quelques cas de grossesse où, en plus d'une augmentation de l'activité phosphatasique due à la présence de l'isoenzyme placentaire, on note la présence unique d'une phosphatase hépatique.

DISCUSSION

L'hétérogénéité de la phosphatase alcaline du sérum ne fait pas de doute. Les méthodes pour les identifier font que l'on ne s'entend pas toujours sur leur identité. On s'accorde cependant pour une contribution majeure des isoenzymes hépatique et osseuse à l'activité phosphatasique totale du sérum normal [4, 5, 6]. L'étude cinétique de la dénaturation thermique du sérum normal corrobore la présence de l'enzyme hépatique. Mais beaucoup trop de tissus possèdent une phosphatase de stabilité semblable à celle du sérum normal (k: 1.2 min^{-1}) pour affirmer la seule origine osseuse de cette enzyme.

Lorsqu'il y a élévation de l'activité phosphatasique totale, notre méthode de fractionnement des isoenzymes rejoint les autres méthodes déjà disponibles. Nous pouvons identifier aisément la phosphatase osseuse s'il y a évidence de lésion pathologique osseuse (rachitisme, Paget, métastase). L'avantage de notre méthode, c'est que la phosphatase hépatique peut être dosée sans équivoque en présence de phosphatase osseuse.

Pour qu'une méthode soit de valeur diagnostique, nous croyons qu'elle doit répondre aux critères de sensibilité et de spécificité. L'identification et le dosage de la fraction hépatique sont effectués avec facilité et certitude. Les données du Tableau II démontrent que dans tous les types de maladie hépatique, même si l'activité phosphatasique est normale dans le sérum, le dosage de la phosphatase hépatique est, lui, anormal.

Il devient donc possible en analysant des sérums normaux de dépister une augmentation de la fraction hépatique, ce qui pourrait conduire à un diagnostic insoupçonné.

De nombreux médicaments couramment utilisés en psychiatrie et en médecine, et l'alcool provoquent une réaction du tissu hépatique souvent insidieuse et asymptomatique. Le dosage de la phosphatase hépatique pourrait devenir un test de choix pour surveiller le traitement de ces malades. Enfin, beaucoup de maladies conduisent à une pathologie hépatique secondaire, comme les lymphomes, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn [9, 10]. Comme la phosphatase hépatique apparaît tôt et de façon anormale dans le sang, son dosage constitue une façon de suivre le cours de la maladie et d'en évaluer le traitement.

La dénaturation thermique, telle que nous la faisons actuellement, ne se prête pas à l'analyse routinière sur tous les sérums. Nous travaillons cependant à l'automatiser pour l'utiliser à des fins de dépistage.

Résumé

L'étude cinétique de la dénaturation thermique du sérum normal de l'adulte humain révèle la présence de deux groupes de phosphatases alcalines de stabilité différente. L'activité la plus stable semble provenir exclusivement de l'hépatocyte puisque seul le foie contient une phosphatase de stabilité thermique identique. La méthode permet la détection et le dosage de cette isoenzyme dans les sérums d'activité phosphatasique normale, même en présence de d'autres phosphatases. Une étude sur des patients atteints de différentes maladies hépatiques démontre une augmentation de la phosphatase hépatique même dans les sérums où l'activité phosphatasique totale est normale.

La détection quantitative précoce de cette phosphatase est de valeur diagnostique pour une atteinte hépatique primaire ou secondaire.

Summary

A kinetic study of heat denaturation of normal human adult serum led to the identification of two groups of alkaline phosphatases of different stability. The most stable isoenzyme seems to come exclusively from hepatocytes, the liver being the only tissue producing such a phosphatase. The method could detect and measure accurately this isoenzyme in serum with normal alkaline phosphatase activity in the presence of other phosphatases. A study on patients suffering from different liver diseases has shown that a significant increase of hepatic alkaline phosphatase in serum with normal total alkaline phosphatase activity could be detected.

The early quantitative detection of this isoenzyme is of a diagnostic value for a primary or secondary liver disease.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dolin, S.G., Spellberg, M.A., Teitelman, L. et coll.: The origin of elevation of serum alkaline phosphatase in hepatic disease. An experimental study. *Gastroenterology*, **42**: 431, 1962.
2. Sebesta, D.G., Bradshaw, F.J. et Prockop, D.J.: Source of the elevated serum alkaline phosphatase in biliary obstruction: studies using isolated liver perfusion. *Gastroenterology*, **47**: 166, 1964.
3. Kaplan, M.M. et Righetti, A.: Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *J. Clin. Invest.*, **49**: 508, 1970.
4. Fishman, W.H.: Perspectives on Alkaline Phosphatase Isoenzymes. *Amer. J. Med.*, **56**: 617-650, 1974.
5. Hodson, A.W., Latner, A.L. et Laine, L.: Isoenzymes of alkaline phosphatase. *Clin. Chim. Acta*, **7**: 255-261, 1962.
6. Kaplan, M.M.: Origin of the serum alkaline phosphatases. *Clin. Res.*, **16**: 530, 1968.
7. Cadeau, B.J. et Malkin, A.: A relative heat stability test for the identification of serum alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin. Chim. Acta*, **45**: 235-242, 1973.
8. Petitclrec, C.: A kinetic study of heat stability of alkaline phosphatases. Application to sera with "normal" alkaline phosphatase activities. 26th National Meeting, American Association of Clinical Chemists. Abstrac 177. Published in *Clin. Chem.*, **20**: 843, 1974.
9. Cohen, S., Kaplan, M., Gottlieb, L. et coll.: Liver disease and gallstones in regional enteritis. *Gastroenterology*, **60**: 237, 1971.
10. Aisenberg, A.C., Kaplan, MM., Rider, S.V. et coll.: Serum alkaline phosphatase at the onset of Hodgkin's disease. *Cancer*, **26**: 318, 1970.
11. Petitclerc, C. et Brière, N.: Résultats non publiés.

ÉTUDE IN VITRO DE L'ADÉNYLCYCLASE HÉPATIQUE DANS DES CAS DE TYROSINÉMIE HÉRÉDITAIRE

André LESCAULT, Ph.D. [1] et Claude LABERGE, Ph.D., F.R.C.P. [2]

INTRODUCTION

Une tyrosylurie et une hypoglycémie sont des caractéristiques de la tyrosinémie héréditaire et de ses lésions hépatiques qui perturbent les principaux métabolismes des glucides, lipides et acides aminés. Un blocage au moins partiel dans le sentier métabolique de la tyrosine est depuis longtemps mis en évidence pour l'augmentation de la tyrosine elle-même et de ses dérivés, particulièrement l'acide p-hydroxyphénylpyruvique [1]. Une absence de réaction de la glycémie à l'effet du glucagon a déjà été observée [2] et les observations récentes de Laberge [3] permettent d'établir une certaine relation entre l'augmentation du taux de tyrosine sérique et l'action hyperglycémiante du glucagon dans la tyrosinémie héréditaire.

Comme l'AMP cyclique est impliqué directement dans ces deux systèmes en tant qu'agent inducteur enzymatique et en tant que médiateur hormonal, nous avons vérifié *in vitro* quelques conditions de l'activité adénylcyclasique du foie dans des cas de tyrosinémie héréditaire.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Conditions de prélèvement du foie

Le foie est prélevé à partir de biopsies ou à l'autopsie. Il est congelé à —80°C, le plus tôt possible. Tous les cas de tyrosinémie héréditaire étudiés touchent de jeunes enfants, tandis que les témoins sont des adultes dont le foie apparaît normal macroscopiquement. Pour contrôler la perte d'activité au cours de la congélation, des foies de rats adultes ont été entreposés de la même façon et l'activité de l'enzyme mesurée à différentes périodes de temps.

Dosage de l'adénylcyclase

L'homogénat est préparé immédiatement avant le dosage de l'activité enzymatique. Le foie est broyé au Polytron pendant 30 secondes dans du Tampon Tris-Hcl .02M, pH 7.6. L'homogénat est dilué de façon à obtenir de 15 à 20 mg protéine/ml.

Le milieu d'incubation, d'un volume total de 100 μl contient: 50 mM de tampon Tris-Hcl pH 7.6, 7.5 mM $MgCl_2$, 10 mM aminophylline, 0.5 mM AMPc H^3 (10,000 cpm), 0.1% albumine de sérum bovin, 1 mM EDTA, 10 mM créatine phosphate, 0.1 mg/ml créatine kinase et l'enzyme (150-200 μg protéine). Les autres substances, si ajoutées, le sont aux concentrations indiquées dans la section des résultats. La réaction débute avec l'addition de 1.25 mM ATPαp^{32} (40 à 50 cpm/pmole) et se poursuit pendant 10 minutes à 37°C. Elle est arrêtée avec Hcl 1N puis le milieu, neutralisé et le volume complété à 1.0 ml avec le tampon Tris Hcl .05M, pH 7.6 est versé sur colonne pour la séparation de l'AMPc.

L'AMPc est isolé par élution sur colonne d'alumine neutre selon la technique de White et Zenser [4].

La constante d'affinité de l'enzyme est calculée à partir des droite estimées avec la méthode graphique de Lineweaver-Burk.

RÉSULTATS

L'activité de l'enzyme adénylcyclase peut être mesurée tant dans les foies humains provenant de biopsies qu'à l'autopsie (Tableau I). À peu près aucune diminution d'activité n'est enregistrée chez un foie de rat contrôlé pendant plusieurs semaines suivant la congélation à —80°C. L'activité basale de ce foie se situe à environ 50 pMole/10 min/mg protéine et l'enzyme est fortement stimulée par le NAF (10^{-2}N) et à un degré moindre par le glucagon (1.25 μg).

Chez les témoins, l'activité mesurée est variable, passant de 45.8 à 120 pMole/10 min/mg protéine. Les 3 biopsies de ce groupe ont répondu de façon significative à la stimulation au glucagon par une augmentation de 2 à 3 fois et à celle du NAF, par un facteur de 5 à 11.

Les dosages de l'enzyme des tyrosinémiques montrent une activité basale d'environ 50 pMole/10 min/mg protéine chez 3 des patients et s'élève à 134 chez le 4e. Tous sont positifs à la stimulation au NAF avec des augmentations d'activité de 11 fois chez les numéros 3 et 4; elle est relativement moins élevée chez le numéro 1. En présence de glucagon

---

[1] Professeur adjoint, département de Médecine, université de Laval. Membre, division de Génétique humaine au C.H.U.L. Québec.

[2] Professeur agrégé, département de Médecine, université de Laval. Directeur, division de Génétique humaine au C.H.U.L. Québec.

Travail subventionné par le Conseil de recherches médicales du Canada (MA-4294).

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Claude Laberge, Division de génétique humaine, C.H.U.L., 2705, Boul. Laurier, Québec, G1V 4G2.

Abréviations: pHPP: acide p-hydroxyphénylpyruvique
AMPc: Adénosine 3'5-monophosphate cyclique

TABLEAU I

ACTIVITÉ DE L'ADÉNYLCYCLASE DE FOIE NORMAL ET DE FOIE DE SUJETS TYROSINÉMIQUES

	Activité (pMole/10 min/mg protéine)		
	Activité de base	*Activité stimulée*	
		Glucagon (1.25 µg)	*NAF (10^{-2}M)*
Témoins			
# 1 (50 ans) Biopsie	86.5 ± 10	183 ± 13 (211%)	583 ± 14 (673%)
# 2 (31 ans) Biopsie	120 ± 11	265 ± 23 (221%)	538 ± 13 (448%)
# 3 (53 ans) Biopsie	45.8 ± 3	134 ± 10 (293%)	537 ± 29 (1178%)
Sujets tyrosinémiques			
# 1 — Biopsie (1 mois)	54.6	41.6 (76%)	237 (434%)
— Biopsie (4 mois)	49.1 ± 9	92.1 ± 20 (180%)	164 (335%)
— Autopsie (1 an)	39.9 ± 10	46.3 ± 1.6 (116%)	154 ± 22 (267%)
# 2 Autopsie	63.1 ± 18	54.6 ± 6 (85%)	— —
# 3 Autopsie	134.6 ± 19	132.9 ± 23 (95%)	1088 ± 160 (808%)
# 4 Biopsie	81.2 ± 34	197 ± 14 (243%)	917 ± 30 (1127%)
Contrôle (foie rat)	54.5 ± 7	215 ± 8 (243%)	621 ± 110 (1230%)

la réponse est positive avec la 2e biopsie du sujet tyrosinémique numéro 1 (187%) et la biopsie numéro 4 (243%). Les essais avec les autres prélèvements de foie se sont avérés négatifs.

Affinité de l'adénylcyclase pour l'ATP

Avec les homogénats complets des foies humains des témoins ou des tyrosinémiques, de même que ceux de rats contrôlés, l'activité de l'enzyme est dépendante de la concentration en ATP jusqu'aux environs de 1 mMole.

Le Tableau II montre l'affinité de l'enzyme pour son substrat l'ATP, calculée graphiquement. Le Km apparent calculé à partir des biopsies des témoins est de 1.7×10^{-4}M, soit à peu près le même que celui calculé à partir de la biopsie du sujet tyrosinémique numéro 4 (1.8×10^{-4}M). Les foies autopsiques des autres tyrosinémiques ont un Km calculé, de l'ordre de 2.4×10^{-4}M.

Inhibition de l'adénylcyclase

Des essais d'inhibition de l'adénylcyclase ont été tentés avec des dérivés du métabolisme de la tyrosine. La tyrosine elle-même n'a produit aucune modification de l'activité enzymatique à la concentration de 1×10^{-3}M. Par contre, l'acide p-hydroxyphénylpyruvique s'est révélé inhibiteur, montrant en plus, une différence de sensitivité à l'inhibition entre les témoins et les tyrosinémiques (Tableau III). Le pourcentage d'activité de l'enzyme est chez les témoins de l'ordre de 80 et 60% aux concentrations respectives de 1×10^{-3}M et 5×10^{-3}M de pHPP.

TABLEAU II

CONSTANTE D'AFFINITÉ DE L'ENZYME ADÉNYLCYCLASE DES FOIES HUMAINS DE TÉMOINS ET DE SUJETS TYROSINÉMIQUES

	Km apparent
Témoins	1.7×10^{-4}M
Sujets tyrosinémiques	
Foies d'autopsie	2.4×10^{-4}M
Foie de biopsie (# 4)	1.8×10^{-4}M
Contrôle (foie de rat adulte)	1.0×10^{-4}M

TABLEAU III

INHIBITION DE L'ENZYME ADÉNYLCYCLASE PAR L'ACIDE p-HYDROXYPHÉNYLPYRUVIQUE

	% activité	
	Concentration pHPP	
	1×10^{-3}M	*5×10^{-3}M*
Témoins (biopsies)		
# 1	80.7%	60%
# 2	80.8%	61.3%
# 3	77.9%	59.5%
Sujets tyrosinémiques		
# 1 (autopsie)	55%	45.5%
# 2 (autopsie)	65%	55.7%
# 3 (autopsie)	61.8%	47.4%
# 4 (biopsie)	64.7%	47.5%

Chez les tyrosinémiques, il diminue à 60 (55 à 65%) et 50% (45 à 55%) aux mêmes concentrations de l'inhibiteur. La variation maximale du pH du milieu réactionnel est de 0.1 unité à la concentration la plus élevée de pHPP utilisée (5×10^{-3}M).

La variation du pH est à peu près nulle à 1×10^{-3}M.

DISCUSSION

Ces mesures *in vitro* de conditions d'activité de l'enzyme adénylcyclase hépatique font suite aux tests cliniques au glucagon chez des tyrosinémiques. Le foie congelé dans un court délai suivant le prélèvement de l'organe conserve l'activité enzymatique adénylcyclasique et l'enzyme demeure stimulable avec le NAF ou le glucagon. L'activité basale exprimée en mg protéine paraît aussi importante chez le tyrosinémique que chez les témoins, où les variations entre individus sont très grandes. Cependant, dans les foies extrêmement fibreux de certains sujets tyrosinémiques, la portion active du foie peut être diminuée suffisamment pour réduire l'activité totale de l'enzyme dans l'organe. Aussi, une stimulation significative par le glucagon ne se trouve que dans deux biopsies de sujets tyrosinémiques différents, tandis qu'il y a absence de réponse dans la première biopsie du patient numéro 1 et dans les foies à l'autopsie de tous les autres. Dans les cas des autopsies, le laps de temps écoulé avant la congélation du foie peut être suffisant pour entraîner une lyse cellulaire et l'inactivation ou la dégradation de l'unité de régulation de l'enzyme tout en maintenant l'unité catalytique intacte. Il est bien connu que la réponse hormonale est une propriété beaucoup plus labile que la réponse au NAF ou l'expression de l'activité basale.

L'enzyme du foie humain fœtal est normalement stimulable *in vitro* par le glucagon dès le premier trimestre de la grossesse [5]. Aussi la stimulation obtenue dans au moins deux cas, présuppose la présence, dans la membrane plasmatique du foie de tyrosinémiques, de l'unité complète, régulatrice et catalytique de l'enzyme. L'activité fonctionnelle de la sous-unité régulatrice peut cependant être affectée de façon réversible, ce qui expliquerait l'absence de stimulation au cours des essais *in vitro* avec le foie de la 1ère biopsie. Cette explication concorde avec des résultats de stimulation au glucagon, obtenus *in vivo* chez ce sujet [3].

L'étude sommaire de la cinétique de l'enzyme, à partir d'un homogénat total de foie, ne montre pas de façon évidente de modifications à la protéine enzymatique bien que le Km apparent de l'enzyme soit quelque peu différent. Une purification préliminaire de l'enzyme ou au moins de membranes plasmatiques de même qu'un choix plus judicieux de témoins s'impose.

La caractéristique la plus importante de l'enzyme adénylcyclase est l'effet d'inhibition par l'acide p-hydroxyphénylpyruvique. Sans être un inhibiteur extrêmement puissant de l'enzyme, ce dérivé de la tyrosine se retrouve en concentration anormalement élevée chez les sujets tyrosinémiques non traités ou il rencontre alors une plus grande sensitivité à l'inhibition. Chez ces sujets des concentrations de pHPP de l'ordre de 1 mM réduisent l'activité de l'enzyme à un degré équivalent à celui produit par des concentrations de 5 mM chez les témoins.

Résumé

La mesure *in vitro* de l'enzyme adénylcyclasique du foie de sujets tyrosinémiques montre une activité catalytique possiblement normale tandis que la stimulation au glucagon peut être ou ne pas être affectée. Ceci s'accorde avec les tests cliniques de stimulation au glucagon effectués chez un de ces patients. L'étude cinétique sommaire montre une faible diminution de l'affinité de l'enzyme pour l'ATP chez les sujets tyrosinémiques, comparés aux témoins.

Une observation plus importante est la différence de sensitivité de l'enzyme à l'inhibition par l'acide p-hydroxyphénylpyruvique chez le groupe de témoins et celui des sujets tyrosinémiques.

Des concentrations inférieures, de l'ordre de 5 fois, d'acide p-hydroxyphénylpyruvique suffisent chez ce dernier groupe pour réduire l'activité enzymatique à un taux égal à celui du groupe des témoins.

Summary

Liver adenylcyclase activity in hereditary tyrosinemia is probably normal while glucagon stimulation may be normal or not. These results are in relation with those previously observed in vivo in one of these patients. Preliminary kinetic data also show a slight decrease in enzyme affinity for ATP, as compared to control group. However a much higher enzyme inhibition, 5 fold, with p-hydroxyphenylpyruvic acid is seen in patients with hereditary tyrosinemia.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scriver, C.R. et Davis, E.: Investigation in vivo of the biochemical defect in hereditary tyrosinemia and tyrosyluria. *Canad. Med. Ass. J.*, **97**: 1076-1078, 1967.
2. Sass-Kortsak, A., Ficici, S., Paunier, L., Koof, S.W., Fraser, D. et Jackson, S.H.: Secondary Metabolic derangements in patients with tyrosyluria. *Canad. Med. Ass. J.*, **97**: 1079-1083, 1967.
3. Laberge, Claude: Réponse au glucagon et adénylcyclase hépatique chez un tyrosinémique héréditaire. Communication. Club de Recherches Cliniques du Québec, 28-29 septembre 1973.
4. White, A.A. et Zenser, T.V.: Separation of cyclic 3′, 5′-nucleoside monophosphates from other nucleotides on aluminum oxide colums. *Anal. Biochem.*, **41**: 372-396, 1971.
5. Menon, K.M.J., Giese, S. et Jaffe, R.B.: Hormone and fluoride-sensitive adenylate cyclases in human fetal tissues. *Biochim. Biophys. Acta*, **304**: 203-209, 1973.

CONTRIBUTION DE LA MICROSCOPIE À L'ÉTUDE DE L'HÉPATITE VIRALE DU TYPE B

Shao-nan HUANG, F.R.C.P.(C)
Département de Pathologie
Université McGill Montréal

L'antigène de l'hépatite B (HB Ag) est un indice sérologique valable de l'hépatite virale du type B. Il permet de réunir sous une étiologie commune diverses hépatopathies, telles que l'hépatite aiguë, l'hépatite chronique persistante et agressive, la cirrhose post-hépatique et vraisemblablement le cancer du foie. Le mécanisme d'action du virus est inconnu et les facteurs qui déterminent la sévérité et la chronicité de la maladie ne sont pas encore élucidées. Certaines modifications cellulaires cependant paraissent spécifiques de l'infection par le virus de l'hépatite B. Ces modifications ont été démontrées par l'immunohistologie et par la microscopie électronique, fournissant ainsi une base à l'étude ultrastructurale future de la pathogénie de la lésion hépatique.

Les études ultrastructurales antérieures ont subi des interprétations et résultats divers, en particulier en ce qui concerne l'identité, la localisation et la morphogénèse de l'antigène de l'hépatite B. Il est devenu évident que certaines de ces différences dans l'interprétation morphologique provenaient de l'hétérogénéité inhérente aux propriétés structurales et immunologiques de l'HB Ag: l'HB Ag consiste en un antigène central, les nucléocapsides ou « core antigen » (HB_c Ag) et en un antigène de surface (HB_s Ag). Le but de cet article est de revoir quelques contributions importantes apportées par la microscopie à l'étude de l'hépatite virale; nous tenterons de définir les particsules de l'HB Ag dans le foie et évaluer dans cette perspective la signification pathologique et la réaction hépatocytaire à l'infection par le virus de l'hépatite B.

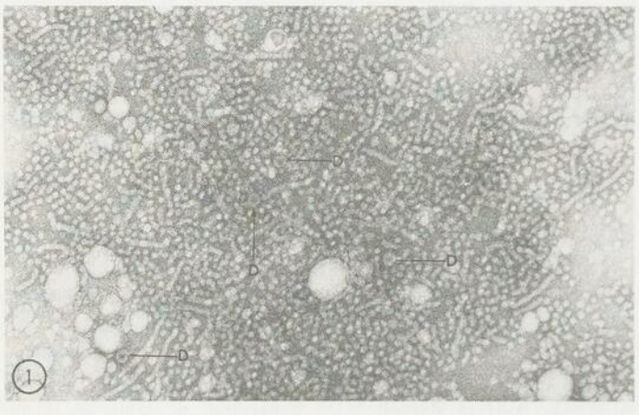


Fig. 1 — Aspect au microscope électronique d'un sérum mis en contact avec un anti-HB_s puis traité à l'acide phosphotungtique: On peut reconnaître 3 formes de particules HB Ag. La majorité sont les petites particules sphériques. Il y a de plus quelques formes tubulaires et quelques particules de Dane (D). L'une des particules de Dane paraît en continuité avec une forme tubulaire (flèche). X-73.300

(A) *Les particules sériques d'HB Ag*: L'étude en microscopie électronique de préparations colorées négativement, par exemple à l'acide phosphotungstique, révèle trois types de particules, soit les petites particules sphériques, légèrement pléomorphiques de 20 nm. de diamètre, les formes tubulaires ou filaments de même diamètre, et les particules à double contour de 42 nm. de diamètre (Particule de Dane) [9] (Fig. 1). Bien que la morphogénèse des différentes formes d'HB Ag ne soit pas précisée, un antigène commun a été démontré dans chacune des trois formes par leur réactivité au même anticorps précipitant. Cet antigène, parce qu'il est présent sur l'enveloppe de la particule de Dane, est appelé antigène de surface (HB_s Ag). La plupart des épreuves sérologiques, à l'heure actuelle, servent à démontrer cet antigène de surface. Il faut le distinguer de l'antigène central (HBc Ag) en rapport avec le nucléocapside central de la particule de Dane. Almeida et coll. [3] découvrent en 1971 la dualité antigénique de l'HB Ag grâce à une excellente étude immunocytochimique ultrastructurale. Après ouverture de l'enveloppe externe de la particule de Dane par un détergent, le Tween 80, pour libérer le nucléocapside interne, les nucléocapsides, sauf le matériel de surface, réagissent avec l'anticorps présent dans le sérum post-hépatique pour former des complexes immuns. Cet anticorps est maintenant appelé anticorps anti-HB_c. Outre l'anticorps anti-nucléocapside un anticorps anti- surface fut mis en évidence dans le sérum d'un hémophile polytransfusé. Deux différents systèmes antigène-anticorps sont donc démontrés.

Le concept de la dualité antigénique de l'HB Ag fut confirmé par immunofluorescence sur le foie humain par Brazsko et ses collaborateurs [7] et sur le foie de chimpanzé infecté avec une hépatite expérimentale du type B par Barker et coll. [5] ainsi que dans notre propre laboratoire [21]. Une importance particulière est ainsi donnée au nucléoïde central qui pourrait être le nucléocapside du virus de l'hépatite B. Plus récemment une polymérase spécifique, ainsi qu'un DNA d'origine virale probable, ont été démontrés dans les particules centrales hautement purifiées [15, 16] et appuient fortement ce concept.

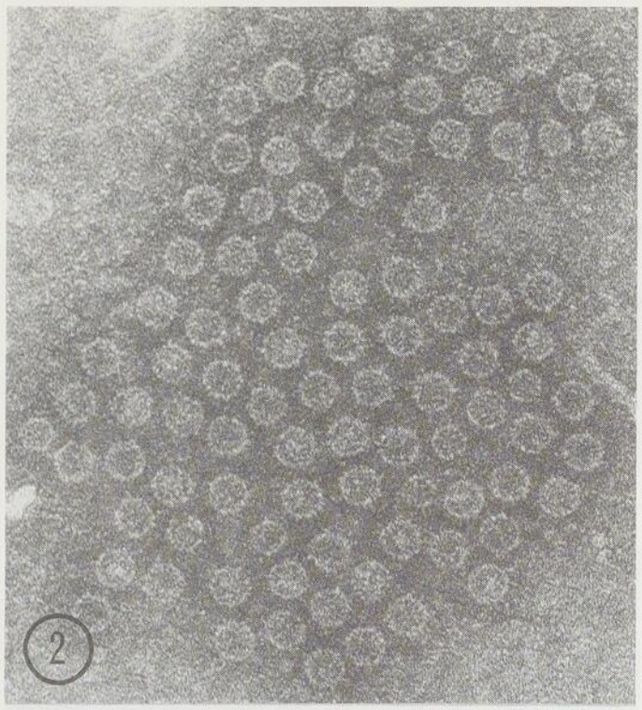


Fig. 2 — Un homogénat de tissu hépatique au microscope électronique montrant un amas de particules centrales ("core particules") — Celles-ci mesurent environ 25-28 nm., et présentent une symétrie icosahédrale avec spicules en surface. X 165,000

(B) *Particules hépatiques d'HB Ag:* Bien que le foie soit l'organe cible du virus de l'hépatite B, il est surprenant que les particules hépatiques associés à l'HB Ag n'aient pas fait l'objet d'aussi nombreuses études que les particules sériques. Utilisant la coloration négative par l'acide phosphotungstique comme pour l'étude des sérums, Almeida et coll. [2] rapportent la première observation en microscopie électronique d'homogénats de foie de deux malades ayant une hépatite du type B. Ils découvrent des particules sphériques de 27 nm de diamètre, de morphologie différente des trois sortes de particules sériques connues. Les auteurs reconnaissent bientôt une similitude morphologique frappante entre le nucléoïde des particules de Dane et ces particules hépatiques.

Par des recherches identiques sur des homogénats hépatiques, Deutsch et collaborateurs [10] confirment les observations d'Almeida et mettent en évidence d'autres particules d'HB Ag qu'ils pensent provenir de sérum contaminant les échantillons. Il est évident que des corrélations peuvent être faites entre des homogénats du tissu hépatique et des coupes ultraminces de tissu. On peut, aussi, examiner des homogénats de tissu hépatique au microscope électronique, afin de définir les propriétés antigéniques des diverses particules hépatiques. Le procédé comporte en l'homogénéisation du tissu suivi de digestion par la pronase, réaction avec l'antisérum contre l'HB Ag en vue de former des complexes immuns qui sont facilement retrouvés sur les préparations à l'acide phosphotungstique [20]. Dans de telles préparations la particule centrale présente une morphologie distinctive à symétrie icosahédrale avec éperons en surface (Fig. 2). Des particules nucléoïdes n'ont pas été retrouvées dans la circulation à l'exception de quelques sérums prélevés postmortem. Nous supposons que l'absence de particules nucléoïdes est due à l'action phagocytaire du système réticuloendothélial dont l'efficacité pourrait être accrue par la présence des anti-HB_c, les homogénats tissulaires par contre, montent une prédominance de formes tubulaires allongées, quelques particules de Dane et des petites particules sphériques de 20 nm. plus rares (Fig. 3). Nielson et collaborateurs [26] interprètent la présence d'un grand nombre de particules de Dane et de formes tubulaires dans le sérum comme un indice de la chronicité ou de l'activité de la maladie. Il semble logique de penser qu'une étude semblable de tissu hépatique pourrait aussi fournir des renseignements sur la réactivité du foie et l'étendue de l'atteinte hépatique. Pour l'instant, l'examen au microscope optique combiné à l'immunofluorescence et l'examen au microscope électronique, gardent leur importance dans l'évaluation de la maladie.

(C) *Étude en microscopie optique, immunofluorescence et microscopie électronique:* Bien que l'étude au microscope optique soit essentielle au diagnostic d'hapatite virale aiguë, ainsi qu'à l'évaluation des formes chroniques d'atteinte hépatique, le diagnostic étiologique reste encore difficile. Shikata et collaborateurs [29] ont employé récemment des colorations histochimiques pour démontrer l'HB_s Ag dans les hépatocytes. Il s'agit de l'aldéhyde fuchsine de Gomori et d'une coloration à l'orcéine modifiée (Fig. 4). Ces colorations peuvent être employées sur des tissus fixés au formol et inclus à la paraffine. Les zones colorées correspondent aux endroits où le cytoplasme prend un aspect de verre dépoli au microscope optique, aspect d'abord noté par Klinge et collaborateurs [24]. Elles correspondent aussi aux zones positives à l'immunofluorescence pour l'HB_s Ag démontrées par Edgington et collaborateurs [12] et par Hadziyannis et collaborateurs [14]. Dans notre laboratoire ainsi qu'ailleurs [13, 22] la microscopie électronique a démontré la présence d'une hyperplasie du réticulum endoplasmique lisse avec formations tubulaires dans les citernes. (Fig. 5). Ces formations tubulaires correspondent à celles qui ont été notées dans les homogénats de tissu hépatique ainsi que dans le sérum.

Au microscope optique, il est difficile sinon impossible de reconnaître l'HB_c Ag. Chez des transplantés rénaux des accumulations massives d'HB_c Ag

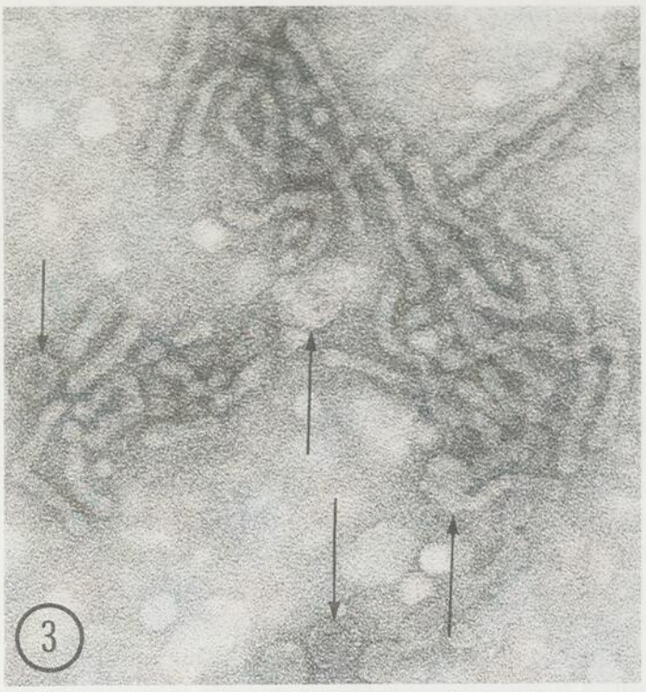


Fig. 3 — Un complexe immum de HB_s Ag, provenant d'un homogénat de tissu hépatique mis en contact avec un anti-HB_s. On peut reconnaître de nombreuses formes tubulaires, quelques petites particules sphériques, et 4 particules de Dane (flèche). L'une des particules de Dane est en continuité avec une forme tubulaire. X 136,000

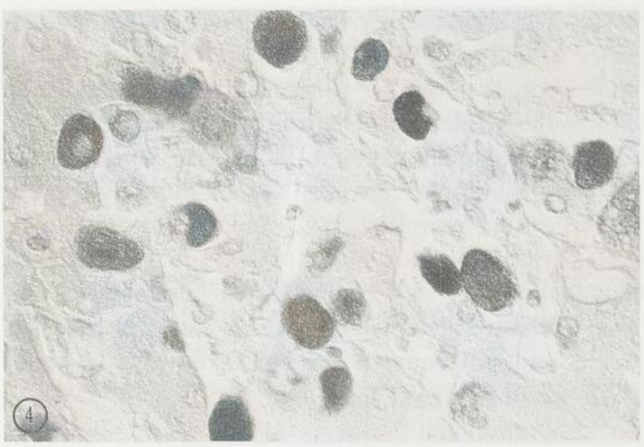


Fig. 4 — Une photographie au microscope optique, montrant des hépatocytes contenant de l'HB_s Ag qui se colore en brun à l'orcéine. La coloration est exclusivement intracytoplasmique et correspond bien aux zones positives à l'immunofluorescence pour l'HB_s Ag. X 500

dans les noyaux des cellules hépatiques apparaissent comme des inclusions acidophiles au microscope conventionnel (Fig. 6). Dans la plupart des cas un nombre moindre de particules nucléocapsides est au-delà du pouvoir de résolution du microscope optique et ne peut être reconnu. Il n'existe pas de méthode histochimique permettant de démontrer l'HB_c Ag au microscope optique. La réaction de Feulgen, la coloration au méthyl-Green-pyronine et l'acridine orange ont été négatives. Par conséquent, seules les méthodes par immunofluorescence peuvent être utiles en microscopie conventionnelle. Nous utilisons de routine en microscopie conventionnelle dans notre laboratoire des coupes de quatre u d'épaisseur ou des préparations par écrasement, lesquelles peuvent être colorées sans fixation ou avec fixation brève et l'acétone refroidie (Fig. 7, 8). Des méthodes directes ou indirectes peuvent être employées. Hoffnagle et coll. [17, 18] ont démontré la présence d'anti-HB_c chez 98% des porteurs chroniques. Dans notre laboratoire de tels dépôts ont pu être démontrés dans les noyaux des hépatocytes par coloration directe avec l'immunoglobuline G anti-humain de mouton marquée au FITC (Fig. 9). Si un tissu hépatique conte-

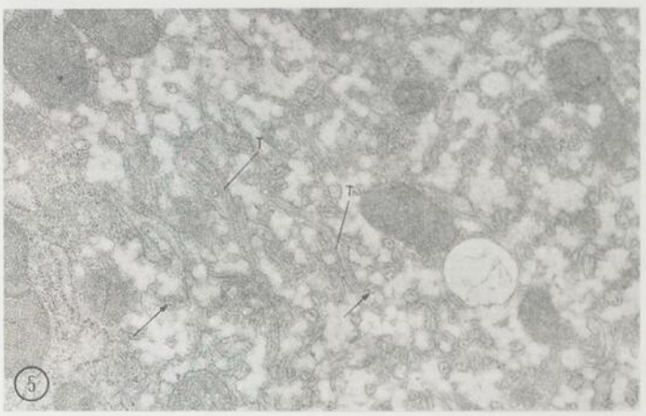


Fig. 5 — Une photographie au microscope électronique d'une portion du cytoplasme d'un hépatocyte, montrant des sctructures tubulaires (T), parfois coupées transversalement (flèches) dans un réticulum endoplasmique lisse, hyperplasique. Les agrégats de REL. peuvent être disposés en foyers ou occuper une grande partie du cytoplasme causant l'aspect vitrine caractéristique des cellules hépatiques au microscope optique (Fig. 6). Acétate d'uranyl et citrate de plomb. X 27,400

Fig. 6 — Une photographie au microscope optique de tissu hépatique montrant des inclusions acidophiles intranucléaires (petites flèches) qui correspondent aux accumulations massives de particules centrales (core particles) vues au microscope électronique. Au moins 3 cellules hépatiques montrent un aspect "vitrifié" du cytoplasme (larges flèches), qui correspond aux zones d'hyperplasie du réticulum endoplasmique lisse décrit dans la Fig. 5. Coloration H&E., X 9,000

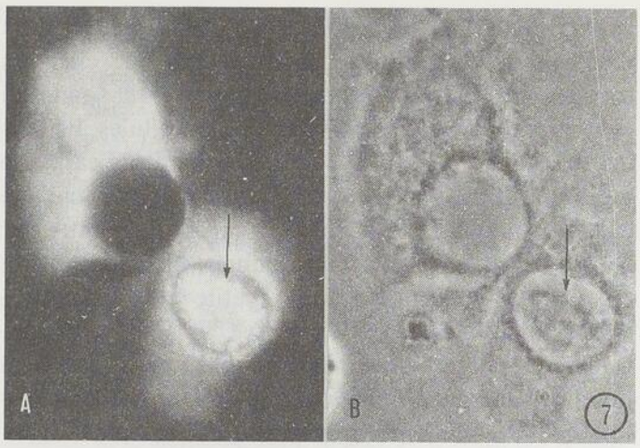


Fig.. 7 (A) — Une coloration à l'immunofluorescence par l'HB_c Ag fortement positive dans le noyau d'une cellule hépatique (flèche). (B) La même cellule vue à l'examen par contraste de phase montre la présence d'une inclusion intranucléaire (flèche). X 1,300.

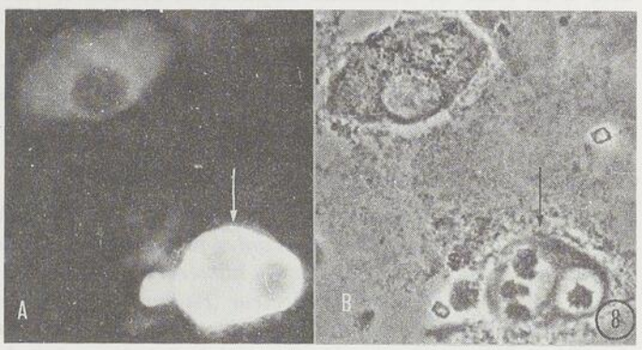


Fig. 8 (A) — Une coloration à l'immunofluorescence pour HB_s Ag montrant une forte fluorescence du cytoplasme de l'une de 2 cellules hépatiques. (B) La même cellule é l'examen par contraste de phase révèle un cytoplasme dense et homogène avec présence de 2 noyaux.

nant des nucléocapsides doit être employé pour démontrer les anticorps dans un sérum, les coupes de ce tissu hépatique doivent donc d'abord être lavées avec une solution tampon de glycine-HCL à faible pH (2.4). Les coupes peuvent être alors employées dans les colorations indirectes pour la recherche des anti-B_c dans le sérum humain. Nous avons examiné 135 sérums et avons pu démontrer les anti-HB_c dans 65 spécimens. Bien que cette méthode soit moins sensible que les méthodes immunologiques ultrastruturales, que la fixation du complément ou d'autres méthodes sérologiques pour l'anti-HB_c, ces méthodes peuvent être employées dans n'importe quel laboratoire possédant un microscope à fluorescence.

Les études ultrastructurales des tissus hépatiques ont été très encourageantes. Grâce à des corrélations avec les résultats obtenus par le microscope optique et l'immunofluorescence, la morphologie de l'HB Ag dans le tissu hépatique a pu être clairement définie. A la suite de la démonstration de particules ressemblant à des virus dans les noyaux des cellules hépatiques par Nowoslowski et coll. [27] et Nielson et coll. [25] de nombreux travaux, y compris les nôtres [1, 4, 8, 19, 28] ont été publiés avec les mêmes résultats (Fig. 10). Il a été démontré que les particules nucléaires représentent les nucléocapsides de la particule de Dane. Pendant un certain temps la présence dans le foie des particules sphériques de 20 nm. et des formes tubulaires de HB_s Ag du sérum n'était pas clarifiée. Bien que des études immunofluorescentes antérieures aient indiqué une localisation intracytoplasmique, les caractéristiques ultrastructurales ne nous furent démontrées que lorsque Stein et coll. [30] notèrent la présence de particules et de filaments dans le réticulum endoplasmique des cellules hépatiques de porteurs « sains ». Dans une étude corrélative nous avons conclu que de telles modifications cellulaires représentent une production excessive avec rétention de HB_s Ag [22]. La forme tubulaire peut représenter une

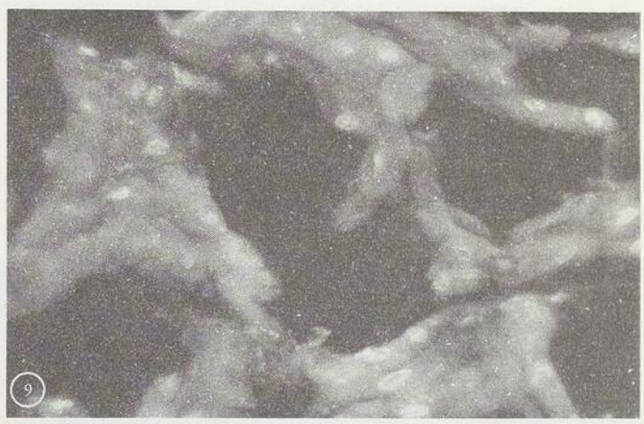


Fig. 9 — Une coloration par immunofluorescence directe du tissu hépatique contenait de nombreuses particules intro-jugée à la fluorescéine) démontre une fluorescence granuleuse des noyaux, indiquant des dépôts d'IgG autologue. Ce tissu hépatique contenait de nombreuses particules intro-nucléaires d'HB_c Ag. Ce phénomène indique que le patient possède des anticorps anti-HB_c, lesquels sont retrouvés chez de nombreux porteurs chroniques d'HB Ag. X 500

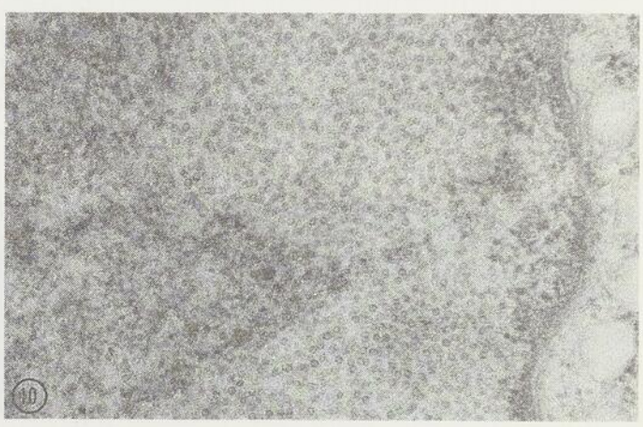


Fig. 10 — Une photographie au microscope électronique montrant de nombreuses particules d'aspect viral d'HB Ag dans un noyau d'hépatocyte. Ces particules ont de 21 à 25 nm. de diamètre, et sont dépourvues d'enveloppe, Coloration acétate d'uranyl et citrate de plomb, X 77,000

forme cristalloïde d'antigène de surface produite et séquestrée de préférence dans les citernes du réticulum endoplasmique (Fig. 5).

Jusqu'aujourd'hui, la représentation ultrastructurale des particules sphériques de 20 nm dans les coupes de foie n'est pas nette. Bien que le matériel floconneux présent dans les citernes du réticulum endoplasmique puisse être la source de ces particules, il semble que l'éclatement de la forme tubulaire, par exemple à la suite de digestion par la pronase ou de clivage tryptique puisse résulter en la formation de ces petites particules. Dans quelques cas, nous avons pu démontrer des particules avec une enveloppe externe d'aspect identique aux particules de Dane dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Elles furent notées uniquement dans le cytoplasme soit à l'intérieur des phagolysosomes (Fig. 11) ou dans le réticulum endoplasmique hyperplasique où la forme tubulaire HBs Ag était déjà présente (Fig. 12). Le mode de formation exact des particules de Dane reste à être précisé.

L'expressivité préférentielle de l'HB Ag, que ce soit l'HB_c ou l'HB_s, dans les cellules hépatiques, pourrait varier dans les diverses formes d'atteinte hépatique associées à l'HB Ag. Chez les patients recevant des immunosuppresseurs, tels que chez les transplantés rénaux, certains montrent une quantité massive d'HB_c dans les noyaux de cellules hépatiques, tandis que l'HB_s est en quantité beaucoup moindre. Dans l'hépatite aiguë, HB_s et HB_c ont été peu abondants, l'HBs parfois même absent. Par contre, chez des porteurs chroniques bien portants et chez des patients atteints d'hépatite chronique persistante ou d'une hépatite réactive bénigne, l'HB_s paraît prédominer. Nous n'avons pas, cependant, un nombre suffisant de cas pour établir un tableau distinctif d'atteinte hépatique pour chaque forme d'expression antigénique. Les facteurs gouvernant la production excessive ou l'accumulation d'HB_s dans les hépatocytes ne sont pas connus. De plus, les réactions immunologiques à l'HB_c et l'HB_s qui peuvent être à la base de l'atteinte hépatique, restent à être approfondies. A date, il n'existe aucun critère pour mesurer la réaction des lymphocytes -T à l'HB Ag, bien que la possibilité d'une intervention des cellules T soit un hypothèse très attrayant [6, 11].

Fig. 11 — Une photographie au microscope électronique montrant la coexistence de particules non recouvertes (petites flèches) et de particules recouvertes (particules de Dane) (larges flèches) dans les phagolysosomes d'une cellule hépatique. Coloration acétate d'uranyl et citrate de plomb. X 182,000

Fig. 12 — Une photographie au microscope électronique montrant la présence de particules recouvertes de Dane (flèches), dans les citernes d'un réticulum endoplasmique partiellement dégranulé. Coloration acétate d'uranyl et citrate de plomb. X 104, 000

REMERCIEMENTS

Les fonds nécessaires pour effectuer la recherche qui est à la base de ce manuscrit furent accordés par le Conseil de la Recherche Médicale du Canada — numéro MA-4599.

Je voudrais remercier le docteur Philippe Gateau de l'hôpital Saint-Antoine de Paris et le docteur Claire Turgeon de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal d'avoir traduit le texte en français.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahmed, M.N., Huang, S.N. et Spence, L.: Australia antigen and hepatitis: An electron microscopic study. *Arch Path.*, **92**: 66, 1971.
2. Almeida, J.D., Waterson, A.P., Trowell, J.M. et Neal, G.: The findings of virus-like particles in two Australia-antigen positive human livers. *Microbios*, **2**: 145, 1970.
3. Almeida, J.D., Rubenstein, D. et Scott, E.J.: New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet*, **2**: 1225, 1971.
4. Almeida, J.D., Gioannini, P., Scalise, G. et Harrison, C.V.: Electron microscopic study of a case of Australia antigen-positive chronic hepatitis. *J. Clin. Path.*, **26**: 113, 1973.
5. Barker, L.F., Chisari, F.V., McGrath, P.P., Dalgard, D.W., Kirschstein, R.L., Almeida, J.D., Edgington, T.S., Sharp, D.G. et Peterson, M.R.: Transmission of ype B viral hepatitis to chimpanzees. *J. Infect. Dis.*, **127**: 648, 1973.
6. Blumberg, B.S., Sutnick, A.I. et London, W.T.: Australia antigen as a hepatitis virus. Variation in host response. *Amer. J. Med.*, **48**: 1, 1970.
7. Brzosko, W.J., Madalinski, K., Krawczynski, K. et Nowoslawski, A.: Duality of hepatitis B antigen and its antibody. I. Immunofluorescence studies. *J. Infect. Dis.*, **127**: 424, 1973.
8. Caramia, F., Debac, C. et Ricci, G.: Virus-like particles within hepatocytes of Australia antigen carriers. *Amer. J. Dis. Child.*, **123**: 309, 1972.
9. Dane, D.S., Cameron, C.H. et Briggs, M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*, **1**: 695, 1970.
10. Deutsch, G.F. et Spence, L.: Virus-like particles in the liver and their relationship to Australia antigen. *Lancet*, **1**: 447, 1972.
11. Dudley, F.J., Fox, R.A. et Sherlock, S.: Cellular immunity and hepatitis-associated, Australia antigen liver disease. *Lancet*, **1**: 723, 1972.
12. Edgington, T.S. et Ritt, D.J.: Intrahepatic expression of serum hepatitis virus-associated antigen. *J. Exp. Med.*, **134**: 871, 1971.
13. Gerber, M.A., Hadziyannis, S., Vissoulis, C., Schaffner, F. et Popper, H.: Immunofluorescence and electron microscopic studies of hepatitis B antigen (HB Ag) in liver tissue. *Gastroenterology*, **64**: 732, 1973.
14. Hadziyannis, S.T., Vissoulis, C.H., Moussouros, A., et Afroudakis, A.: Cytoplasmic localization of Australia antigen in the liver. *Lancet*, **1**: 976, 1972.

15. Hirschman, S.Z., Vernace, S., et Schaffner, F.: DNA polymerase in preparations containing Australia antigen. *Lancet,* **1**: 1099, 1971.

16. Hirschman S.Z., Gerber, M. et Garfinkel, E.: DNA purified from naked intranuclear particles of hepatitis B virus infected human liver. Nature (in press) — Personal communication.

17. Hoofnagle, J.H., Gerety, R.J. et Barker, L.F.: Antibody to hepatitis B virus core in man. *Lancet,* **2**: 869, 1973.

18. Hoofnagle, J.H. Gerety, R.J., Ni, L.Y. et Barker, L.F.: Antibodies to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. *New Engl. J. Med.,* **290**: 1336, 1974.

19. Huang, S.N.: Hepatitis-associated antigen hepatitis. An electron microscopic study of virus-like particles in liver cells. *Amer J. Path.,* **64**: 483, 1971.

20. Huang, S.N. et Groh, V.: Immunoagglutination electron microscopic study on virus-like particles and Australia antigen in liver tissue. *Lab. Invest.,* **29**: 353, 1973.

21. Huang, S.N. et Groh, V.: A study on antibodies produced with liver tissue containing Australia antigen and virus-like particles. *Lab. Invest.,* **29**: 743, 1973.

22. Huang, S.N., Groh, V., Beaudoin, J.G., Dauphinee, W.D., Guttmann, R.D., Morehouse, D.D., Aronoff, A. et Gault, H.: A study of the relationship of virus-like particles and Australia antigen in liver. *Human Path.,* **5**: 209, 1974.

23. Kaplan, P.M., Greenman, R.L., Gerin, J.L., Purcell, R.H. et Robinson, W.S.: DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. *J. Virol.,* **12**: 995, 1973.

24. Klinge, O., Kaboth, U. et Arnold, R.: Histologische Leberuntersuchungen bei gesunden Australia (SH)-antigen-und antikörperträgern. *Disch. Wschr.,* **95**: 2583, 1970.

25. Nelson, J.M., Barker, J.F. et Danovitch, S.H.: Intranuclear aggregates in the liver of a patient with serum hepatitis. *Lancet,* **2**: 773, 1970.

26. Nielsen, J.O., Nielsen, M.H. et Elling, P.: Differential distritution of Australia-antigen-associated particles in patients with liver diseases and normal carriers. *New Engl. J. Med.,* **288**: 484, 1973.

27. Nowoslawski, A., Brzosko, W.J., Madalinski, K. et Krawczynski, K.: Cellular localization of Australia antigen in liver of patients with lymphoproliferative disorders. *Lancet,* **1**: 494, 1970.

28. Scotto, J., Stralin, H., et Caroli, J.: Etude des particules d'aspect viral et des lésions ultrastructurales variées dans les hépatites virales essentiellement graves. Rapport avec l'antigene Australia. *Pathol. Biol,* **19**: 489, 1971.

29. Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, N., Akatsuka, T. et Yamazaki, S.: Staining methods of Australia antigen in paraffin section — Detection of cytoplasmic inclusion bodies. *Jap. J. Exp. Med.,* **44**: 25, 1974.

30. Stein, O., Fainaru, M. et Stein, Y.: Visualization of Virus-like particles in endoplasmic reticulum of hepatocytes of Australia antigen carriers. *Lab. Invest.,* **26**: 262, 1972.

nouvelles de France

LES PRIX DE LA FONDATION WINTREBERT À M. THÉODOR ET Mme SOYER

Les Prix de biologie cellulaire de la Fondation Wintrebert ont été attribués à M. Jacques Théodor et à Mme Marie-Odile Soyer, chargés de recherche au Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.) pour les travaux qu'ils ont menés au laboratoire Arago de Banyuls-sur-Mer (Pyrénées-orientales).

M. Théodor s'est attaché à étudier les systèmes de reconnaissance cellulaire des gorgones, organismes invertébrés apparentés aux coraux.

Pour se défendre contre les agressions extérieures (virus, bactéries, etc.) les animaux supérieurs disposent d'un appareil immuno-génétique complexe. Au contraire, les gorgones se bornent à lutter contre les cellules non semblables aux leurs et à les détruire.

Au terme des travaux qu'il a poursuivis, M. Théodor a pu établir que deux gênes suffisaient à assurer ce fonctionnement de défense élémentaire, et qu'il s'agissait du seul système immunitaire non classique qui permette à un organisme vivant de distinguer ses propres cellules de celles de tous autres organismes.

Mme Soyer, pour sa part, a étudié le noyau et les chromosomes de la cellule des péridiniens. Ces organismes, qui forment l'élément essentiel du plancton, ont la particularité de posséder à la fois certaines caractéristiques de l'appareil nucléaire diffus des bactéries, d'une part, et de celui des cellules à noyau bien défini (cellules eucaryotes), d'autre part.

Mais si l'on connaît bien le code génétique et le métabolisme de la cellule bactérienne, on connaissait mal jusqu'alors l'organisation des cellules eucaryotes dont le fonctionnement est plus complexe.

C'est Mme Soyer qui, en observant pour la première fois au microscope électronique le chromosome d'un péridinien, a pu expliquer son mode de division.

(BNF 5-10-74)

CONTRATS DE RECHERCHE EN IMMUNOLOGIE

Toutes les réactions immunologiques sont provoquées par la stimulation et la différenciation de cellules dites compétentes.

De récents progrès ont établi de façon formelle que les processus de reconnaissance des antigènes et d'activation cellulaire étaient sous la dépendance de structures appelées «récepteurs». Ces derniers situés sur la membrane des lymphocytes sont capables de se combiner spécifiquement avec certaines molécules.

Les techniques actuelles ont déjà permis d'identifier et d'étudier plusieurs types de récepteurs qui sont définis suivant les substances qu'ils fixent.

Dans le but de promouvoir et de regrouper les travaux de recherche menés par diverses équipes françaises dans le domaine de l'immunologie, l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.), finance une série de contrats portant sur l'étude de la nature des différents récepteurs, leurs liaisons avec d'autres molécules membranaires, leur rôle dans les réactions immunologiques et leur utilisation pour l'identification des cellules lymphoïdes normales et leucémiques.

Des développements importants sont attendus sur le plan de la connaissance des mécanismes fondamentaux des réactions d'immunité et sur la manière dont les récepteurs peuvent être activés ou inactivés et fixés sur la membrane.

Certaines applications médicales sont déjà apparues. Ainsi les récepteurs de membranes permettent maintenant d'identifier la nature de différents types de lymphocytes du sang, de définir l'origine cellulaire de certaines leucémies et de préciser la cause de divers déficits immunitaires congénitaux.

La notion de récepteur est donc fondamentale pour comprendre les mécanismes qui régissent les réactions d'immunité chez l'homme normal, au cours des maladies et à l'occasion d'opérations chirurgicales (greffes, etc.).

(BNF 28-9-74)

76e CONGRÈS FRANÇAIS DE CHIRURGIE À PARIS

Le 76e Congrès français de chirurgie a eu lieu à Paris, à la nouvelle faculté de médecine (45, rue des Saints-Pères).

Les chirurgiens, réunis sur l'initiative du professeur Lavarde (Paris), ont discuté plus particulièrement des problèmes que posent la prévention, le traitement médical et l'ablation chirurgicale des caillots dus aux embolies pulmonaires, appelées aussi infarctus du poumon.

L'infarctus du poumon, moins connu que l'infarctus du myocarde, est la conséquence de la migration d'un caillot de sang qui se décèle à l'intérieur d'une veine; ce caillot est aspiré par le muscle cardiaque, puis expulsé au travers du cœur en direction de l'artère pulmonaire qu'il obstrue.

Une monographie des professeurs P. Marion (Lyon) et J.-P. Binet (Paris) a servi de base aux discussions qui se rapportaient surtout aux embolies pulmonaires postopératoires.

L'emploi des médications anticoagulantes semble être un facteur efficace de régression du nombre des embolies pulmonaires. Néanmois — d'après les plus récentes statistiques — tous les ans, en France, le nombre des décès postopératoires par infarctus pulmonaire se situe entre 1,200 et 1,800.

Les congressistes se sont également intéressés aux embolies graisseuses. Celles-ci surviennent surtout après une fracture du fémur chez un adulte jeune. Elle est due à la migration de particules graisseuses de l'organisme vers les organes centraux, essentiellement les poumons et le cerveau, qui sont alors envahis par les graisses.

L'embolie graisseuse se traduit, un ou deux jours après l'accident, par une asphyxie et une agitation extrême, suivie d'un coma. Le traitement consiste essentiellement à lutter contre l'insuffisance respiratoire par la ventilation artificielle. Le plus souvent, si le mal est dépisté à temps, les malades guérissent en dix jours, sans aucune séquelle, après être restés dans un coma souvent très profond.

(BNF 5-10-74)

COLLOQUE INTERNATIONAL SUR L'ÉCOLOGIE DES MALADIES PARASITAIRES

Un colloque international organisé par M. Rioux, responsable de l'équipe de recherche en *«écologie parasitaire»* associé au Centre National de la Recherche Scientifique (C.N.R.S.), s'est tenu à Montpellier (Hérault) à la fin du mois d'août.

Depuis dix ans, l'étude des «complexes pathogènes» a largement bénéficié des apports de l'écologie fondamentale. Grâce à elle, il a été possible de reprendre avec plus de rigueur l'analyse des cycles parasitaires.

Dans le cas des maladies des vertébrés transmissibles à l'homme (zoonoses), la méthode écologique s'est avérée particulièrement intéressante. En effet, au sein du foyer d'infection, l'agent propagateur de la maladie s'intègre aux écosystèmes dans lesquels il évolue; il emprunte des circuits précis jalonnés par les divers hôtes vecteurs et réservoirs.

Le problème consiste à éliminer ces foyers de propagation des maladies, donc à étudier l'écologie, la biologie et la répartition géographique des agents pathologiques, et à déterminer quels sont les maillons essentiels de la chaîne épidémiologique qu'il faut briser.

Quatre thèmes principaux ont été abordés au cours du colloque:

— Nouvelle approche des critères écologiques, pathogéniques, immunologiques et biochimiques des foyers parasitaires;

— Echantillonnage des vecteurs, des méthodes d'étude de leur comportement et de leurs milieux de développement;

— Méthodes d'étude écologique des différents vertébrés réservoirs (stratégie des dépistages, comportements et volumes des populations);

— Structure et fonctionnement des principaux foyers mondiaux.

En conclusion, une méthodologie de la prévention a été étudiée. Il a été notamment question des techniques immunologiques, du contrôle des populations vecteurs et réservoirs et d'une prophylaxie de l'infestation.

(BNF 21-9-74)

COMPORTEMENT ÉMOTIONNEL ET AGRESSIONS DU MILIEU NATUREL

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M), sous la présidence du Professeur F. Bourlière, financera pour une durée de trois ans une série de 13 contrats, dans le but de favoriser en France le développement des études expérimentales et cliniques sur les réactions émotionnelles et les effets des agressions (stress) du milieu ambiant.

Cette série de 13 contrats sera répartie en 4 groupes:

L'ontogénèse des réactions émotionnelles fera l'objet d'une série de recherches pour apprécier non seulement la chronologie d'apparition de ces réactions sur les animaux, mais aussi pour préciser les conditions endogènes et exogènes qui amènent certains individus à être plus émotifs et plus sensibles que d'autres aux aléas de l'existence.

Les équipes de J.R. Boissier (Paris), S. Bouisset (Lille), R. Cardo (Bordeaux) et P. Ropartz Strasbourg) utiliseront le rat pour ces recherches et celle de F. Bourlière (Paris), le macaque à face rouge.

Spécialement formulé pour la femme enceinte

Slow-Fe folic

Guide thérapeutique concis

Formule:
Chaque comprimé SLOW-Fe folic renferme 160 mg de sulfate ferreux desséché (équivalent à 50 mg de fer élémentaire) et 400 microgrammes d'acide folique dans un excipient spécial à libération lente.
Le fer contenu dans SLOW-Fe folic est libéré uniformément en une heure et demie en moyenne, soit en un laps de temps optimal pour garantir une absorption maximale du médicament. Chaque comprimé est enrobé d'une pellicule.

Indications:
Prévention des états de carence en fer et en acide folique et traitement de l'anémie mégaloblastique durant la grossesse, le post-partum et l'allaitement.

Posologie et administration:
Traitement préventif: un comprimé par jour tout au long de la grossesse, ainsi que durant le post-partum et l'allaitement. A prendre à n'importe quel moment de la journée et avaler sans croquer.
Traitement de l'anémie mégaloblastique: durant la grossesse, le post-partum et l'allaitement—deux comprimés par jour à prendre en une seule fois. La même dose est également efficace en cas de grossesse multiple.

Réactions secondaires:
Les réactions secondaires comme les nausées et l'irritation gastro-intestinale sont peu fréquentes.

Traitement du surdosage:
On n'a pas observé de signes de toxicité résultant du traitement à l'acide folique, même à des doses plusieurs fois supérieures aux doses thérapeutiques normales. En ce qui concerne le risque d'ingestion accidentelle de SLOW-Fe folic chez l'enfant, il a été minimisé le plus possible en donnant aux comprimés une couleur neutre blanc-gris et en les enrobant d'une pellicule à peu près insipide. En outre, ils sont conditionnés en plaquettes d'aluminium, ce qui ne permet pas de les extraire facilement de leur emballage et constitue donc une sécurité supplémentaire.
Cependant, en cas de surdosage accidentel, il faut instituer le traitement habituellement employé dans les intoxications par le fer. Comme la dose de fer contenue dans SLOW-Fe folic est libérée graduellement, les risques d'accumulation de fer ionique à des niveaux toxiques sont moindres et on dispose aussi de plus de temps pour pratiquer le lavage gastrique; également, l'emploi d'un agent chélateur du fer tel que DESFERAL® (déféroxamine CIBA) permet un traitement de désintoxication plus efficace.
Le traitement de l'intoxication par le fer est décrit en détail dans la documentation CIBA se rapportant au DESFERAL®.

Contre-indication
Hémochromatose, hémosidérose et anémie hémolytique.

Mise en garde
Ne pas mettre à la portée des enfants.

Précautions d'emploi
L'emploi de l'acide folique dans le traitement de l'anémie pernicieuse (anémie d'Addison) où il existe une carence en vitamine B_{12} peut avoir pour effet de normaliser la formule du sang périphérique alors que les manifestations neurologiques de la maladie continuent de progresser. Les médications martiales à administration orale peuvent aggraver l'ulcère gastro-duodénal préexistant, de même que l'entérite régionale et la colite ulcéreuse.
Lorsqu'il est administré conjointement avec les tétracyclines, le fer se fixe dans une proportion équimoléculaire, ce qui abaisse le taux d'absorption de ces substances.

Présentation
Les comprimés SLOW-Fe folic sont conditionnés en plaquettes de 30 et présentés en unités de 30 et 120 comprimés.

CIBA
Dorval, Québec
H9S 1B1

C-4052

Une série d'études sera menée par le laboratoire de Mme Cinialhe (Strasbourg); elle concernera les mécanismes physiologiques des réactions émotionnelles et l'étude de la fonction corticotrope des glandes surrénales. Parmi les autres recherches, menées dans le cadre de ce groupe on peut citer:

— le rôle des noyaux du raphé (structure située dans la partie médiane du tronc cérébral) par J.R. Besson (Paris),

— le rôle de l'histamine cérébrale dans les comportements émotionnels, par J.C. Schwarts (Paris).

L'étude des modalités d'action des médicaments auxiolytiques actuels et nouveaux complèteront les travaux expérimentaux qui ont été mentionnés. Elle sera menée par les Laboratoires J.R. Boissier et P. Simon.

L'étude directe sur l'homme des effets du stress se limitera à des enquêtes de type épidémiologique ou à des tests sans danger pouvant néanmoins servir à détecter des réactions anormales, ils concerneront:

— les réponses cardio-ventilatoires à la douleur (Ba-thien Nguyen — Paris),

— l'action du bruit sur la reconnaissance des formes (C. Leroy — Le Mesnil Saint-Denis),

— la mise au point de situations 'stressantes" en laboratoire, en vue de l'étude des facteurs psychologiques associés à l'hypertension artérielle (P. Pichot — Paris),

— les effets de divers stress sur le comportement immunitaire humoral (E. Schuller — Paris).

(BNF 14-9-74)

CONGRÈS DE L'ASSOCIATION INTERNATIONALE POUR LES BILANS DE SANTÉ

Trois cents congressistes venant du monde entier participeront au Congrès de l'Association internationale pour les bilans de santé qui se tiendra à Cannes, du 25 au 28 septembre.

Les travaux se dérouleront au nouvel Institut polyclinique de Cannes (I.Po.Ca) dont les services ont commencé à fonctionner le 1er septembre dernier. Equipé d'un ordinateur et d'installations techniques à la pointe du progrès, cet institut, unique en Europe, est spécialisé dans le traitement des maladies cardio-vasculaires, des affections psycho-somatiques, des troubles psycho-fonctionnels, etc.

Les communications qui seront présentées par les médecins les plus éminents porteront entre autres:

— sur la rééducation fonctionnelle en tant que dénominateur commun des traitements des maladies dites de civilisation;

— sur les facteurs de risques coronariens;

— et sur l'utilité des bilans de santé et des procédés électroniques dans les dépistages médicaux.

(BNF 21-9-74)

JOURNÉES DE LA SILHOUETTE

Les journées de la silhouette se dérouleront à l'Hôpital Boucicaut, à Paris, les 3, 4 et 5 octobre prochain. Au programme de ce colloque, figurent des exposés, des communications, des consultations et des interventions. Le programme est ainsi conçu:

le 3 octobre:

Consultation médico-chirurgicale: chirurgie de la silhouette, indications et contre-indications d'ordre somatique et d'ordre psychique.

Exposés: «Les modifications éventuelles de la grossesse et de l'avortement sur la morphologie féminine».

le 4 octobre:

Interventions: hypo-plasies mammaires, ptoses mammaires, dermodystrophies abdominales.

Discussion des techniques chirurgicales.

Exposés: «Carcinologie et esthétique du sein». — «amaigrissement et néo-silhouette». — «Les vergetures représentent-elles une perte momentanée ou définitive de l'élasticité cutanée?».

le 5 octobre:

Exposé sur l'anatomie, les dysmorphies et la chirurgie esthétique du corps humain.

(BNF 21-9-74)

COLLOQUE SUR LES «MYCOPLASMES» À BORDEAUX

Deux cent cinquante botanistes, zoologistes et médecins de 25 nationalités se sont réunis à Bordeaux (Gironde), pendant une semaine, sous la présidence du professeur Bové, de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (I.N.S.E.R.M.). Ils ont fait le point de leurs connaissances actuelles sur une nouvelle classe de micro-organismes — les *«mycloplasmes»* ou *«mollicules»* — que l'on croit responsables de nombreuses maladies affectant aussi bien les végétaux (orangers, trèfle), que les animaux (volailles et bovins) ou l'homme.

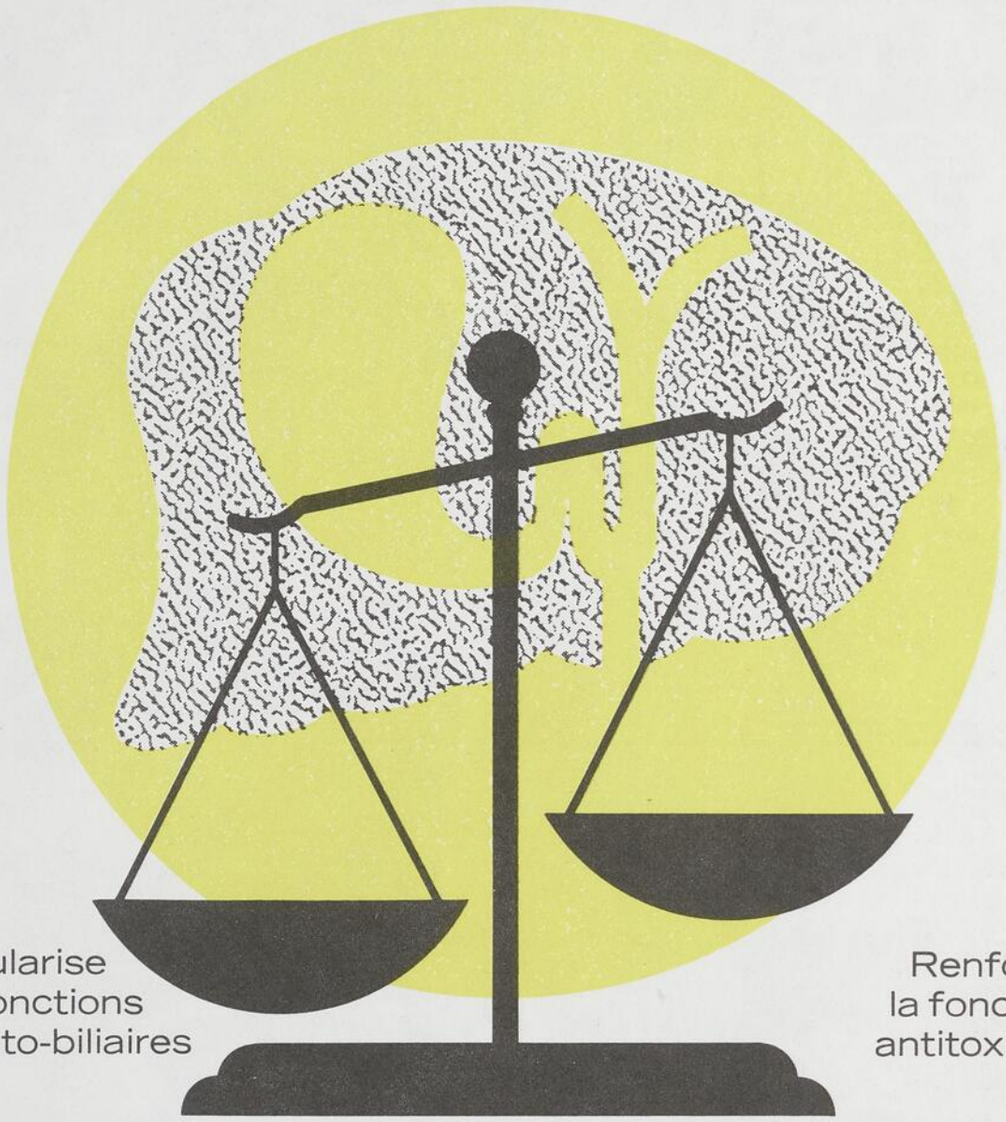
Selon les professeurs Bové et Latrille, les mollicules présentent un grand intérêt pour les études de membranes. En effet, contrairement aux bactéries dont la membrane est rigide, les mollicules possèdent une membrane molle qui leur permet de s'infiltrer partout en prenant des formes adaptées. En outre, celle-ci contient notamment des acides gras et du cholestérol.

Ce dernier n'étant pas synthétisé par les organismes qui en ont cependant un besoin impérieux, les facteurs qui conditionnent son incorporation dans la membrane et son rôle font actuellement l'objet d'études poussées.

En effet dans certaines maladies de l'homme — l'athérosclérose par exemple — l'accumulation du cholestérol au niveau de la paroi des artères et son rôle de frein de certaines activités enzymatiques pourraient procéder du même type de mécanismes que ceux qui commandent l'incorporation du cholestérol dans la membrane des «mycoplasmes».

En France l'I.N.S.E.R.M., l'Institut National de la Recherche Agronomique (I.N.R.A.), l'Institut français des Recherches fruitières d'Outre-mer, la Société française de microbiologie et la Société française de psycho-pathologie conjugent leurs efforts pour tenter de comprendre ce que sont ces êtres qui furent longtemps confondus avec les virus mais qui, tout en étant sensibles aux antibiotiques, ne disparaissent jamais complètement et sont à l'origine de la persistance des agents infectieux, donc des rechutes, tant chez les animaux et chez l'homme.

(BNF 2-11-74)



Régularise
les fonctions
hépato-biliaires

Renforce
la fonction
antitoxique

Dyshépathies— Cholécystopathies — Hépatites — Ictères
Allergies digestives et médicamenteuses — Hypercholestérolémie

SULFARLEM

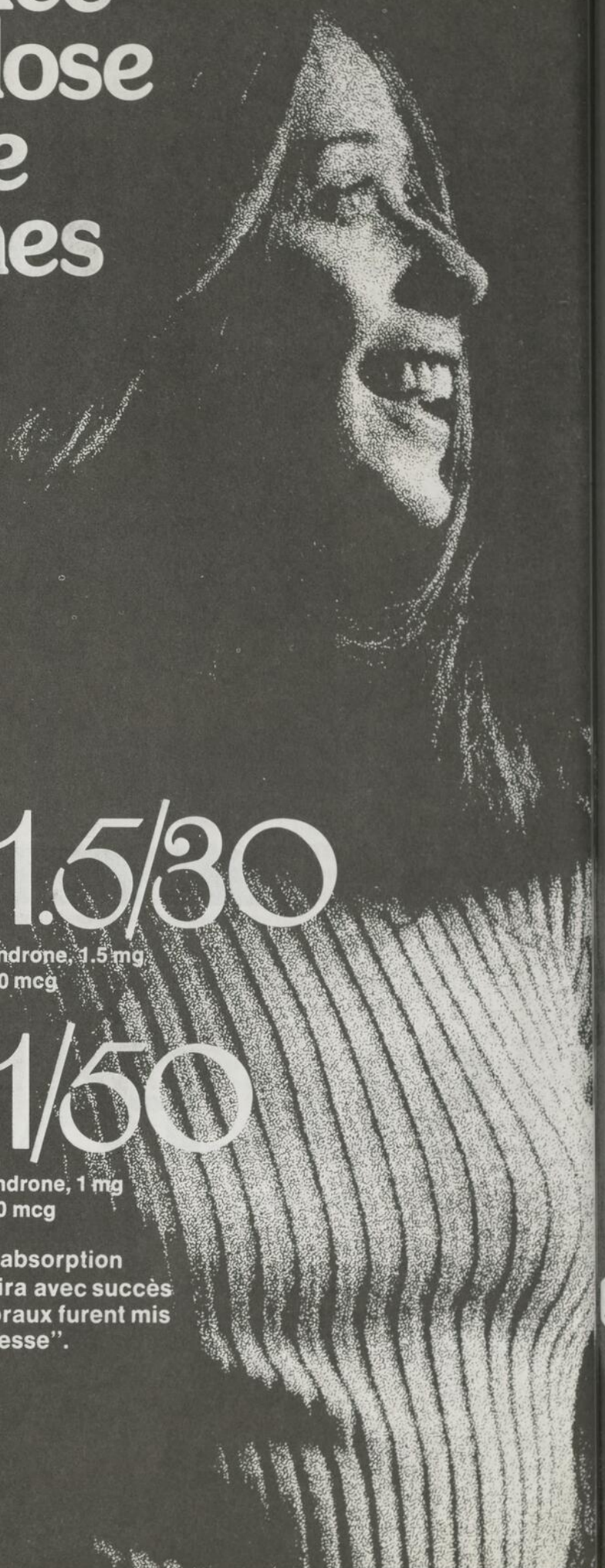
CHOLÉRÉTIQUE TOTAL — ANTIALLERGIQUE SOUFRÉ
sous forme de granules et d'ampoules injectables

Présentation: Flacons de 40 et 250 granules — Boîte de 25 ampoules

Préparé par LES LABORATOIRES LATÉMA, Paris, France
Distributeurs exclusifs au Canada:

Herdt & Charton (1971) Inc.
2245, rue Viau • Montréal, P.Q.

La tendance vers la dose optimale d'hormones évolue...



Lederle présente deux contraceptifs oraux

Logest® 1.5/30

acétate de noréthindrone, 1.5 mg
éthinyl estradiol, 30 mcg

et

Logest® 1/50

acétate de noréthindrone, 1 mg
éthinyl estradiol, 50 mcg

"... il semblerait prudent de limiter l'absorption d'oestrogène à la quantité qui remplira avec succès le but pour lequel les contraceptifs oraux furent mis au point, à savoir empêcher la grossesse".

Preston, S.N.: A Report of a Collaborative Dose-Response Clinical Study Using Decreasing Doses of Combination Oral Contraceptives. *Contraception* 6:17 (juil.) 1972

La tendance

Depuis leur apparition sur le marché en 1957, la mise au point des contraceptifs oraux s'est nettement orientée vers une plus faible teneur en oestrogène. Alors que les premiers produits contenaient souvent 100 mcg d'oestrogène – et même 150 mcg – les plus récents contraceptifs oraux ont une teneur en oestrogène de l'ordre de 50 ou 80 mcg. Jusqu'à récemment, la concentration minimale efficace en oestrogène, associée à une progestine dans un comprimé, semblait être de 50 mcg.

Lederle présente maintenant
une nouvelle génération de contraceptif oral

Logest® 1.5/30

acétate de noréthindrone, 1.5 mg
éthinyl estradiol, 30 mcg

- **contient 40 p. 100 moins d'oestrogène que les formulations à 50 mcg**
- **associe *l'efficacité* à une faible incidence de plusieurs effets secondaires courants.**

Au cours d'essais cliniques poussés[1] avec la formulation 1.5/30 on a déterminé un index* emploi/efficacité de 0.40, lequel se compare avantageusement avec des produits à plus forte teneur en oestrogène. En outre, l'incidence des effets secondaires normalement associés aux oestrogènes (à savoir: céphalées, nausées, vomissements, variations pondérales cycliques) s'est avérée faible. L'incidence des modifications dans le cycle menstruel, quand elles se produisaient, allait en diminuant au cours des cycles.

Et pour la femme dont les besoins en oestrogène sont légèrement supérieurs ainsi que pour celle qui accepte difficilement les changements parfois causés dans son cycle menstruel par le contraceptif à plus faible teneur en oestrogène . . .

Logest® 1/50

acétate de noréthindrone, 1 mg
éthinyl estradiol, 50 mcg

LOGEST 1/50 fournit à ces femmes une plus grande concentration en oestrogène (bien qu'encore faible) pour une plus grande régularité dans leur cycle menstruel.

Le choix Lederle pour les besoins de chacune Logest 1.5/30 **ou** Logest 1/50

CONTRACEPTIFS ORAUX EN COMPRIMÉS

Lederle

Département des Produits Lederle
Cyanamid du Canada Limitée
C.P. 1039, Montréal, P.Q. H3C 2X4

[1] Données conservées au Département des Produits Lederle. Cyanamid du Canada Limitée.
* Exprimé sous forme de *Pearl Index* = Pourcentage de grossesse par 100 femmes-année.
® Marque déposée.

MEMBRE ACIM

Informations et posologie à la page suivante

Logest® 1.5/30
Logest® 1/50

CONTRE-INDICATIONS. Thrombo-phlébite, troubles thrombo-emboliques, apoplexie cérébrale ou antécédents de ces affections; dysfonction hépatique marquée; carcinome évident ou possible du sein ou des voies génitales; néoplasie oestrogèno-dépendante connue ou possible; hémorragies vaginales anormales non diagnostiquées; pendant l'allaitement au sein de la mère; lésion oculaire, telle que la perte partielle ou complète de la vue, trouble du champ visuel ou diplopie originant de troubles vasculaires ophtalmiques; soudure incomplète des épiphyses; possibilité de grossesse; migraine ordinaire; antécédents d'ictère choléstatique; thrombose coronaire.

MISE EN GARDE. Si une affection se rapportant à la thrombose survient ou est soupçonnée il faut discontinuer sans délai l'administration du médicament. Les examens préthérapeutique et périodiques doivent surtout porter sur les seins et les organes pelviens. Les fibromyomes utérins pré-existants peuvent augmenter de volume. Il faut surveiller de près les affections que la rétention hydrique peut influencer, à savoir l'épilepsie, la migraine, l'asthme et la dysfonction cardiaque ou rénale.

PRÉCAUTIONS. Il existe plusieurs énoncés concernant les précautions à prendre avec les contraceptifs oraux. Les épreuves de la fonction endocrinienne, probablement celles de la fonction hépatique et de la thyroïde peuvent être affectées par le traitement aux contraceptifs oraux. Une altération du cycle menstruel peut également survenir. Pendant une thérapie aux contraceptifs oraux il faut surveiller étroitement les patientes diabétiques et celles qui ont des antécédents familiaux de diabète. Les contraceptifs oraux peuvent voiler l'apparition du syndrome climatérique. Les femmes sensibles peuvent souffrir d'hypertension. Il faut administrer les contraceptifs oraux avec grande circonspection aux patientes ayant des antécédents d'ictère.

EFFETS SECONDAIRES. Les contraceptifs oraux ont été associés à un certain nombre d'effets secondaires, y compris: thrombo-phlébite, embolie pulmonaire, thrombose cérébrale, nausées, altération du cycle menstruel, oedème, sensibilité des seins, changements de poids, céphalées, acné, dépression nerveuse, tension prémenstruelle et hirsutisme.

PRÉSENTATION. LOGEST 1.5/30, 1 comprimé bleu par jour pendant 21 jours, 7 jours sans médication. LOGEST 1/50, 1 comprimé vert par jour pendant 21 jours, 7 jours sans médication.

La MONOGRAPHIE DU PRODUIT donnant de plus amples renseignements est disponible sur demande.

Lederle

DÉPARTMENT DES PRODUITS LEDERLE
Cyanamid du Canada Limitée
C.P. 1039
Montréal, Québec H3C 2X4
®Marque déposée

LA SCOLIOSE DANS LES POPULATIONS SCOLAIRES

La scoliose qui est une déformation de la colonne vertébrale, tantôt vers la droite, tantôt vers la gauche, est en augmentation chez les enfants d'âge scolaire. C'est l'une des raisons pour lesquelles le professeur Chigot a traité de ce sujet au cours des *Entretiens de Bichat* qui se sont déroulés récemment à Paris (cf B.N.F. 1273 du 19-10-74).

Les médecins ne possèdent pas beaucoup d'informations concernant l'origine de cette infirmité qui atteint plus de 2% des enfants d'âge scolaire. En fait on sait seulement, d'une part, qu'elle commence à se former très tôt et que les premières déformations apparaissent au moment de la croissance, avant de s'aggraver avec la puberté et que, d'autre part, elle frappe beaucoup plus fréquemment les petites filles que les petits garçons, à raison de huit fois sur dix.

Actuellement, selon les docteurs M. Baron et A. Burger, une scoliose qui forme un angle de 30 degrés avec l'horizontale est considérée comme légère, mais nombreuses sont celles qui atteignent ou dépassent 50 degrés.

Trop souvent, la scoliose est encore mal dépistée, alors que la consultation d'un médecin spécialiste orthopédiste peut amener une guérison complète. Le traitement consiste en la pratique de mouvements d'éducation physique réguliers et de bains solaires qui agissent sur la calcification osseuse. Par ailleurs, l'alimentation des enfants atteints devra être riche en sels minéraux, en protides, en corps gras naturels et en vitamines. Toutefois, si l'utilisation des vitamines naturelles est sans dangers, les médicaments contenant du calcium ou des vitamines A ou D sont à déconseiller; ils peuvent être en effet à l'origine de troubles graves dus à une surminéralisation.

Au terme des entretiens sur ce sujet, les praticiens sont convenus qu'à l'inverse de ce que l'on a cru bien longtemps, c'est parce qu'il a une scoliose qu'un enfant se tient mal et non pas l'inverse, c'est-à-dire que de mauvaises postures ou attitudes ne peuvent être à l'origine de scolioses.

(BNF 26-10-74)

CONGRÈS ET RÉUNIONS MÉDICALES

Le 5 octobre dernier, l'Association française pour la sauvegarde de la main a organisé, à Saint-Omer-en-Chaussée (Oise), une journée destinée aux médecins, rééducateurs et techniciens qui s'intéressent aux problèmes de *« l'appareillage de la main: orthèse et prothèse»*.

Les exposés théoriques et pratiques présentés aux 30 participants ont été assurés par les docteurs Barachina, Iselin, Latour, Levanne, Margottin, Pillet, Rabischong, Thévenin et Van Wette. Ils ont traité:

— des diverses indications de l'appareillage: immobilisation, repos et correction,

— des bases anatomo-physiologiques de l'appareillage de la main et des matériaux employés.

— des appareils d'immobilisation, de repos et de correction,

— des prothèses de vie sociale,

— de la biomécanique de la main

— et de la prothèse fonctionnelle.

Au cours des discussions qui ont suivi ces exposés diverses indications complémentaires ont été données concernant l'appareillage de la main neurologique, de la main rhumatismale et de la main chirurgicale.

Les Journées endocrinologiques de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil (Val-de-Marne) se sont déroulées les 22 et 23 octobre.

La première journée a été consacrée au *«Coeur et maladies endocriniennes»*. Huit communications ont été présentées aux participants par les professeurs Giudicelli, Laurent, Luton, Tcherdakoff et les docteurs Aubert, Cénac, Joly et Lardoux.

Au cours de la deuxième journée, sept communications prononcées par les professeurs Beaulieu, Bertrand-Weil, Bricaire, Hazard, Mauvais - Jarvis, Perlemuter, et par le docteur Bernheim, ont été consacrées aux *«Thérapeutiques anti-hormonales»*.

(BNF 26-10-74)

congrès

COMMENTAIRES SUR LE COLLOQUE DU COMITÉ NATIONAL DES PROFESSIONS DE LA SANTÉ MENTALE TENU À TORONTO DU 6 AU 9 OCTOBRE 1974

«Le Medium, c'est le Message». (Marshall McLuhan)

Dans un décor de vieille Angleterre, jardins immenses donnant sur des falaises et sur le lac Ontario, le Comité National des Professions de la Santé Mentale réunissait durant quatre jours une centaine de personnes d'âge, de profession, d'origine et de provinces différentes. Un horaire très chargé, laissant peu de place à autre chose qu'au travail, a fait que ce colloque a pris une tournure d'happening sur la santé mentale. Même si trois grands thèmes étaient à l'ordre du jour pour discussion (l'avenir de l'hôpital psychiatrique, le rôle des centres de santé mentale, l'évaluation des services en santé mentale), les participants ont abordé beaucoup d'autres problèmes allant des disparités salariales inter-professionnelles aux disparités économiques inter-provinciales en passant par la dénonciation du «pouvoir psychiatrique» dans le domaine de la santé mentale. Le vécu des ateliers (groupes de cinq à huit personnes) était très différent du ton officiel («top brass») de la réunion avec les conférenciers suivants: Hastings, Foulkes, Hellon, Pigeon. C'est là qu'il a été possible de constater combien grande est la marge entre un rapport officiel de Hastings et ce que plusieurs membres du dit comité voulaient y inclure, entre le rapport officiel de Hellon (Alberta) et les rapports officieux à propos de la réalité albertaine et finalement entre l'importance théorique attachée aux C.L.S.C. par Pigeon du Québec et le vécu nettement différent des québécois surtout en milieu urbain.

Somme toute une expérience intéressante, enrichissante et éclairante. Jamais on n'aurait compris à quel point les réalités provinciales sont différentes sans rencontrer des gens de ces diverses provinces. Ce qui me porte à croire que si ces rapprochements diminuent les préjugés, ils augmentent la distance entre les gens, mais avec le résultat d'un meilleur contact avec la réalité. Il est peu probable que d'autres colloques d'envergure nationale soient organisés suite à ce premier. Cependant il a été senti de façon très impérative qu'il fallait que de telles réunions interprofessionnelles soient instituées à une échelle plus locale.

Albert PLANTE

revue des livres

CARTWRIGHT, Elservier, SÉQUOIA — **Ces maladies qui ont changé l'histoire.** Paris — Bruxelles, 1974.

Jadis chef du département d'anesthésie de l'Hôpital du King's College de Londres, l'auteur, le docteur F. Cartwright y assume maintenant la direction du nouveau département d'histoire de la médecine. En collaboration avec Michael B. Biddis, il a réalisé une synthèse des maladies dont l'incidence sur l'histoire des peuples s'est manifestée au cours des âges. Cela nous a valu un livre édité chez Elsevier Séquois de Bruxelles et de Paris.

Dans son avant-propos, l'auteur trace les limites de son travail. Il étudie les contrecoups de la maladie sur l'histoire et met en relief l'effet de certaines maladies sur les individus ou sur les peuples. Il s'attache surtout aux maux physiques dont ont souffert certains grands hommes ou même, à certaines époques, l'humanité presque entière.

L'auteur est conscient que son livre ne constitue par une étude exhaustive, mais plutôt un «ballon d'essai» puisque seule une série de volumes pourrait couvrir un tel sujet. Certaines maladies ont donc été délibérément mises de côté, comme par exemple la tuberculose, son effet étant trop diffus sur le comportement des hommes ou sur certains événements particuliers.

Le premier chapitre est consacré aux maladies dans l'Antiquité. Le docteur Cartwright y fait une revue des épidémies de fièvres décrites dans le papyrus d'Ebers ou mentionnées dans le livre de l'Exode ou dans le premier livre de Samuel. On ignore encore aujourd'hui la nature exacte de certaines de ces épidémies et d'aucuns y voient des formes malignes de scarlatine, de typhus, de variole, de rougeole, de charbon ou de peste bubonique. Ces épidémies, malgré la qualité du système sanitaire de la Rome antique qui n'aura son équivalent, selon l'auteur, qu'au milieu du XIXe siècle, contribuèrent inconstestablement à la chute tant de l'empire athénien que de l'empire romain. On y apprend aussi que la pratique de la médecine à Rome était indigne du citoyen romain et que les premiers médecins furent des esclaves grecs, remplacés graduellement, à mesure que le christianisme prenait de l'ampleur, par les saints et par les disciples du Christ.

Le second chapitre traite de la peste noire, variété de la peste bubonique. Pourquoi ce fléau se produit si rarement reste un mystère. En effet, depuis le sixième siècle, il n'y eut que trois grandes épidémies, soit celles des années 540, 1346-1361 et 1665-1666. Par la suite, l'auteur dresse un tableau de la vie sociale en Angleterre au Moyen Age modifiée par ces épidémies. Qu'il suffise de penser que l'épidémie du XIVe siècle a laissé 24 millions de morts, soit le quart de la population de l'Europe. Le poète Pétrarque ayant perdu sa fiancée Laure au cours de cette épidémie, en a d'ailleurs laissé une horrible description. Les structures sociales de l'Europe, surtout de l'Angleterre, ont été perturbées à la suite de cette épidémie et celles de l'Eglise pour le moins modifiées. Enfin, le chapitre se termine sur les différentes théories dont celle «du rat» pour expliquer l'accalmie actuelle que semble connaître l'humanité face à ce fléau.

Dans le troisième chapitre, l'auteur tente d'élucider le mystère de la syphilis. Apparue brusquement à la fin du XVe siècle, les chercheurs et les historiens se sont penchés depuis sur les causes d'éclosion de cette maladie. La syphilis aurait pris naissance dans les armées de Charles VIII au siège de Naples en 1495. Des compagnons de Christophe Colomb avaient pris place dans ces armées et par eux le mal serait venu d'Amérique. D'autres pensent que cette maladie serait originaire d'Afrique et aurait été introduite en Europe par des esclaves. Enfin certains la croient autochtone et très ancienne en Europe; pour des raisons inconnues, elle aurait montré une recrudescence à la fin du XVe siècle. Puis l'auteur dépeint les comportements bizarres d'Yvan le terrible et d'Henri VIII et les cite comme exemple d'hommes politiques atteints de syphilis nerveuse.

Quant au quatrième chapitre, il est consacré à Napoléon et à la campagnie de Russie. C'est au cours de cette guerre qu'apparut une nouvelle et terrible maladie identifiée plus tard comme étant le typhus. L'auteur décrit la longue marche à travers les steppes de Russie terminée d'une façon si catastrophique pour Napoléon et son armée. Il termine le chapitre en parodiant le général Ney qui écrivait à sa femme: «C'est le général Famine et le général Hiver, plutôt que les balles russes qui ont eu raison de la Grande Armée.» Il faudrait aussi ajouter le nom du général Typhus.

Le cinquième chapitre traite des répercussions des maladies infectieuses comme la variole et la rougeole. L'auteur mentionne les premières épidémies de variole et de rougeole, mais insiste devantage sur celle qui, associée à la guerre des conquérants espagnols, se solda par la destruction de la race aztèque. Puis il fait l'historique de la vaccination, précédée, comme on sait, de la «variolation» pratiquée par des médecins chinois dès le XIe siècle.

Dans le sixième chapitre, l'auteur nous entretient des maladies dont ont été victimes les premiers explorateurs de l'Afrique: la malaria, la fièvre jaune et les trypanosomiases. L'Afrique, déjà colonisée le long de sa côte nord par les Grecs et les Romains, demeura une terre inconnue jusqu'à la fin du XIe siècle. Le chapitre se termine sur la description des différentes épidémies de typhoïde, de dysenterie et de choléra qui frappèrent non seulement l'Afrique, mais le monde tout entier.

L'auteur consacre le septième chapitre à la chute de la monarchie russe. Par l'impératrice Alexandra, petite fille de la reine Victoria, le gène de l'hémophilie s'introduisit dans la famille royale et força le tsar Nicolas à abdiquer en faveur de son frère Michel, plutôt qu'en faveur de son jeune fils atteint d'hémophilie. Quelques pages de ce chapitre sont consacrées à Raspoutine et à l'ascendant qu'il exerçait sur l'impératrice. L'assassinat de ce moine aventurier est dépeint avec grand réalisme.

Le chapitre suivant intitulé: «Quand les peuples ont la fièvre» est peut-être discutable. En effet, les

ORBENINE S'IMPOSE D'EMBLÉE

UN ANTIBIOTIQUE A SPECTRE MOYEN EXTRAORDINAIRE POUR USAGE COURANT

Il n'y a pas de substitut pour la qualité Ayerst

ORBÉNINE S'IMPOSE D'EMBLÉE

PARCE QU'ELLE EST LA PÉNICILLINE QUI OFFRE DAVANTAGE

De même que les splendides bois de l'orignal en font une race à part, ainsi les propriétés d'ORBÉNINE lui confèrent une place à part dans la famille des pénicillines ordinaires.

ORBÉNINE* offre des avantages particuliers dans l'exercice quotidien de la médecine. Elle est supérieure aux pénicillines G et V dans le traitement oral des pneumococcies et des streptococcies par suite de l'uniformité de son absorption et partant, de la prévisibilité de ses résultats. De plus, vous pouvez vous fier à ORBÉNINE dans le traitement des infections à staphylocoques.

De plus, avec ORBÉNINE, la toxicité n'augmente pas avec l'importance des doses de sorte que dans les infections graves, on peut majorer les prises. Tous ces avantages sont offerts à votre clientèle à un prix qui dépasse à peine celui de la pénicilline G, qui est légèrement moindre que celui de la pénicilline V et remarquablement inférieur à celui de la plupart des antibiotiques à spectre moyen.

ORBÉNINE*, la pénicilline qui offre DAVANTAGE!

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES

INDICATIONS: Les infections à Gram positif les plus courantes, notamment les infections mixtes et d'étiologie inconnue; les streptococcies bèta-hémolytiques et les pneumococcies. Toutes les infections staphylococciques (à micro-organismes ta 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 probab et qu'on doit instaurer le traitement avant que les résultats de l'antibiogramme soient connus, on administre d'abord L'ORBÉNINE injectable. On peut administrer concurremment L'ORBÉNINE orale ou passer à celle-ci lorsque la phase aiguë est révolu CONTRE-INDICATIONS: Allergie à la penicilline. MISE EN GARDE: Les connaissances actuelles indiquent que L'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 suje il est préférable de procéder à des prises de sang et à l'examen des fonctions hépatique et renale au cours de thérapie prolongée. La Pénicilline G ne traverse pas normalement la barrière hémato-encéphalique, du moins pas en quantité appréciab sauf en présence d'inflammation des méninges ou quand pour des raisons encore indéterminées ces membranes sont rendues extraordinairement perméables par suite de manoeuvres de dérivation à l'aide du coeur-poumon artificiel. Dans ces cas en présence d'insuffisance rénale ou encore chez les vieillards, quand la pénicilline G administrée en doses massives atteint dans le liquide cephalorachidien une concentration d'environ 12µg/ml, la myoclonie, les convulsions et la perte de conscien sont susceptibles de survenir. Bien qu'on n'ait jamais rapporté de complications de cet ordre avec L'ORBÉNINE, il faut tenir compte de la possibilité qu'elles se produisent. RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Ce sont celles de la pénicilline G et par conséquen à l'occasion, il est possible que surviennent les épiphénomènes suivants: érythème, nausées, selles molles, moniliase, éosinophilie, oédème aigu angio-neurotique de Quincke et plus rarement, l'anaphylaxie. POSOLOGIE ORALE: ADULTE: Dans les infectio bénignes ou de gravité moyenne: 250 à 500 mg aux 6 heures. À 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 5 kg (11 livres): 250 mg par jour;* de poids supérieur à 5 kg (11 livres) mais inférieur à 40 kg (85 livres): 50 mg/kg par jour.* *La dose quotidienne totale doit être divisée en quatre prises égales administrées aux 6 heures. POSOLOGIE PARENTÉRAL 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 (5ml) après reconstitution. ORBÉNINE injectable: 250 mg, 500 mg 2000 mg de cloxalline à la fiole. Renseignements supplémentaires et bibliographie fournis sur demande.

MEMBRE ACIM

Il n'y a pas de substitut pour la qualité Ayerst

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

4409/9/73 *déposé

indices pour affliger Jeanne d'Arc de la maladie de Ménière sont assez minces. Les voix peuvent avoir une autre explication et les vomissements qu'elle a connus lors de son emprisonnement pourraient être dus à une intoxication alimentaire. Les pages suivantes sont consacrées à quelques épisodes d'hystérie de masse ainsi qu'aux grandes époques où la sorcellerie florissait. Dans les dernières pages de ce chapitre, l'auteur traite de la vie d'Adolf Hitler et du trouble mental dont il souffrait.

Le neuvième et dernier chapitre intitulé «L'homme en danger de progrès», contient les réflexions philosophiques de l'auteur sur l'avenir de l'humanité face aux problèmes complexes engendrés par l'industrialisation et la croissance souvent sauvage des grandes villes. Il rappelle les problèmes dus à la pollution de l'air et des cours d'eau. L'explosion démographique ainsi que la famine, qui encore malheureusement persiste dans certaines régions du globe, préoccupent l'auteur.

Le livre se termine sur cette phrase qui porte à réflexion: «S'il (l'homme) n'apprend pas à se discipliner, s'il n'arrive pas à résoudre les problèmes qu'il a lui-même créés, alors ces problèmes, du moins pour un temps, seront résolus pour lui. La solution se trouvera alors entre les mains de l'une ou l'autre de ses ennemies séculaires, à moins que ce ne soit de toutes: la peste, la famine et la guerre, les trois cavaliers de l'Apocalypse, qui traînent derrière eux le quatrième cavalier monté sur son cheval blême, la Mort.»

Un index onomastique très utile complète l'ouvrage ainsi qu'une liste des principaux travaux dont l'auteur s'est inspiré.

Marcel CADOTTE, M.Sc.

JOUBERT, Jack D. — **Application du flux laminaire dans le domaine hospitalier.** Collection des Cahiers anti-pollution, édit., Lyon, 1974.

Ce livre sur l'application du flux laminaire dans le domaine hospitalier est un compte rendu des conférences et des tables rondes qui étaient au programme du «Colloque International sur la stérilité de l'air et du flux laminaire dans le domaine hospitalier» qui qui s'est déroulé à Lyon, les 13 et 14 juin 1974.

Ce collloque comprenait une étude critique des différentes méthodes capables de déterminer le degré d'aérobiocontamination d'une salle d'opération. Les participants de ce premier colloque étaient les docteurs Carraz et Bringuier de Lyon, Ducel et Long de Genève, ainsi que Weidmann et Schneiberg de Zurich.

Les docteur Carraz et Bringuier, après avoir montré le rôle de l'air dans le développement des infections dans le domaine hospitalier, ont indiqué les facteurs qui influent sur la qualité bactériologique de l'air et rendent compte des résultats contradictoires trouvés dans la littérature. Les résultats obtenus à l'aide de l'aérobiocollecteur Joubert sont mentionnés. Les docteurs Ducel et Long de Genève ont rendu compte des résultats obtenus dans différentes salles d'opération (clinique infantile de chirurgie orthopédique, chirurgie générale, salles d'opération équipées d'un plafond «Allander») avant, pendant et après intervention chirurgicale. L'appareil de prélèvement utilisé était l'aérobiocollecteur Joubert. Les résultats obtenus quantitativement et qualitativement ont été étudiés et mentionnés. Les docteurs Weidmann et Schreiber de Zurich ont présenté les résultats obtenus avec l'appareil Slit-Sampler dans la clinique orthopédique de Balgrist (Zurich), dans une salle d'opération orthopédique conventionnelle. Depuis janvier 1972, date d'installation d'une enceinte à flux laminaire, la qualité de l'air a été déterminée par la méthode de la Boîte de Petri, le Slit Sampler et les filtres à gélatine Sartorius. Les résultats obtenus correspondent à une aérobiocontamination inférieure à 10 p.n.c./m^3 et moins de 1 p.n.c./m^3 par la méthode de la membrane-gélatine Sartorius.

La deuxième partie du colloque était consacrée au problème du mouvement de l'air dans une salle d'opération. Le docteur Abel de Stockholm a étudié le mouvement de l'air dans un bloc classique et il a indiqué comment celui-ci peut être contrôlé en soufflant de l'air pur par le plafond. Ce texte est anglais. Le docteur Howorth (Angleterre) a parlé de la technologie de l'air en médecine. Le docteur Howorth a décrit le principe de l'enceinte Charnley et les résultats relatifs au taux d'infection obtenu à l'hôpital de Wringtington.

Le docteur J.D. Joubert de Lyon a expliqué le principe du flux laminaire et de ses différentes variantes appliquées au domaine hospitalier.

Les principaux avantages et inconvénients du flux laminaire ont été rappelés. On a proposé une technique légèrement différente du flux laminaire qui, tout en diminuant considérablement le degré d'aérobiocontamination, est d'un prix inférieur à celle du flux laminaire.

La troisième partie du colloque a permis de connaître les résultats obtenus dans des blocs opératoires équipés d'enceintes à flux laminaire, soit horizontal, soit vertical (Weber, (St. Gall), Muller (Berne), Joubert et Perrin (Lyon). Les docteurs Castaing et Bur-

din de Tours ont donné les résultats obtenus dans une enceinte du type Charnley.

La table ronde relative aux avantages et inconvénients des différentes variantes du flux laminaire horizontal ou vertical, avec ou sans scaphandre, ont donné lieu à des discussions.

La quatrième partie a permis de traiter du problème de l'éclairage et de l'incidence économique du flux luminaire. Le projecteur à la lumière froide développé par Angenieux, conçu spécialement pour son emploi dans une salle d'opération à flux laminaire vertical, a été alors décrit.

Enfin, le docteur Aloy de Lyon a tiré les conclusions du colloque, dont les implications économiques de l'installation du flux laminaire dans les hôpitaux.

Ce livre reproduit les travaux présentés au colloque organisé conjointement par l'A.F.E.B. et l'Association Nationale des Ingénieurs hospitaliers publics.

Il est disponible à l'A.F.E.B., B.P. 33, Villeurbanne-Charpennes, France.

Édouard DESJARDINS

RABY, C. — **Coagulations intravasculaires disséminées et localisées.** Masson et Cie, édit., Paris, 1974.

Le volume sur les coagulations intravasculaires de toute forme est dû à la plume d'un ancien chef de service du Centre de Recherches Hémobiologiques du Service de Santé des Armées, M.C. Raby.

Il comporte une intéressant préface, signée A. Larcan, qui, dès le début de sa présentation, écrit que «c'est avec un esprit biologique, rompu aux techniques les plus fines et les plus raisonnées que C. Raby aborde le problème. D'emblée, il établit les distinctions nécessaires, précise les examens indispensables, adapte les techniques et en crée de vraiment originales, à la fois simples et intelligentes».

Il ajoute des détails importants en soulignant que C. Raby, «avec une largeur de vues certaine, se hausse à la synthèse clinique et anatomo-pathologique et (que) son oeuvre est inspirée par la pathologie générale, seule capable d'expliquer avec clarté l'association surprenante des thromboses et des hémorragies et le paradoxe de l'action anti-hémorragique de l'héparine».

A. Larcan ajoute que «si un «malentendu» entre le clinicien et le biologiste existait, il devrait se dissiper à la lecture du beau livre de C. Raby, car on ne manquera pas d'être frappé par la richesse et la diversité des circonstances susceptibles de créer une coagulation intravasculaire disséminée.».

Le volume de C. Raby est dédié à la mémoire d'Auguste Lumière, «inventeur clairvoyant, observateur attentif et expérimentateur passionné... qui a vainement oeuvré pendant plus de trente ans pour réhabiliter une théorie humorale de la maladie. L'état colloïdal conditionne la vie; la destruction de cet état, c'est-à-dire la floculation, détermine la maladie et la mort».

Et en épigramme, C. Raby cite Boutaric qui a écrit: «Il n'y a pas de théories vraies, il n'y a que des théories fécondes, — qui permettent d'interpréter les faits et d'en découvrir de nouveaux, — il en est de stériles qui ne font naître aucune vérité nouvelle».

L'ouvrage de C. Raby est divisé en deux parties: 1 — l'hémostase normale et la coagulation pathologique et 2 — la coagulation intravasculaire disséminée (C.I.D.).

Dans la première partie, il est question de la physiologie et de la physiopathologie de la fonction coagulolytique (phénomène plaquettaire, processus coagulotytique), de la pathogénie des coagulations intravasculaires (facteurs thrombogènes et état thrombophilique).

La seconde partie, qui étudie la coagulation intravasculaire disséminée, s'attache au syndrome biologique, aux syndromes cliniques dans lesquels une coagulation intravasculaire disséminée peut être évoquée, au diagnostic biologique et à la thérapeutique.

Un communiqué de presse souligne l'intérêt du volume en insistant sur la maladie thrombo-embolique:

«Dans le cadre de la maladie thrombo-embolique qui groupe classiquement les oblitérations localisées des artères et des veines, rentre un syndrome récemment invididualisé, les coagulations intravasculaires disséminées (C.I.D.) intéressant plus particulièrement la microcirculation. Il s'agit d'un processus pathogénique commun à un grand nombre de syndromes cliniques médicaux, chirurgicaux et obstétricaux d'étiologies très diverses, responsables, dans les formes aiguës, d'hémorragie gravissimes ou de lésions organiques souvent irréversibles, avec ou sans hémorragies lorsque l'évolution est chronique.

«Cette «escalade» pathologique concerne l'équilibre coagulo-lytique du sang et met en jeu, en les accélérant et en les exagérant, les possibilités réactionnelles physiologiques de la fonction hémostatique.

«Ce concept de pathologie générale est seul capable d'expliquer clairement l'association surprenante de thromboses et d'hémorragies, ainsi que le

Une seule cuillerée de

'Mégacilline'*

Suspension per os de benzathine pénicilline G

et la pénicilline fait son chemin

LA PÉNICILLINE G À SON MEILLEUR... ET À **BAS PRIX**

Frosst

MAISON FONDÉE AU CANADA EN 1899
CHARLES E. FROSST ET CIE
KIRKLAND (MONTRÉAL) QUÉBEC

*Marque déposée Documentation complète sur demande

MEMBRE ACIM

(MC-171)

Indocid*

(indométhacine)

à l'oeuvre

Pourra-t-il terminer sa journée de travail? Souvent INDOCID* peut apporter le soulagement symptomatique désiré.

INDOCID* s'est révélé efficace pour soulager la douleur, le gonflement et la sensibilité; il augmente ainsi la motilité des articulations dans certains cas d'ostéo-arthrite grave, y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche, certains cas de polyarthrite rhumatoïde, de goutte et de spondylite ankylosante.

INDOCID*

(indométhacine)

GÉLULES ET SUPPOSITOIRES

Indications

INDOCID* (indométhacine) s'est révélé efficace dans le traitement symptomatique de cas choisis *de polyarthrite rhumatoïde, de spondylite (rhumatoïde) ankylosante, de goutte,* de cas choisis d'ostéo-arthrite grave *(y compris l'arthropathie dégénérative de la hanche).* INDOCID* devrait être utilisé dans les cas *d'ostéo-arthrite grave qui ne réagissent pas à un traitement* avec d'autres médicaments tels que les salicylates. Dans ces infections, INDOCID* peut à l'occasion remplacer d'autres agents couramment utilisés tels que les corticostéroïdes, les salicylates, la colchicine et les composés du type de la phénylbutazone.

Posologie pour adultes

Polyarthrite rhumatoïde chronique et spondylite (rhumatoïde) ankylosante: Amorcer le traitement à raison de 25 mg b.i.d. ou t.i.d.. Si la réaction est insuffisante, ajouter 25 mg par jour, chaque *semaine,* jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant ou jusqu'à une posologie de 150 à 200 mg par jour.

Polyarthrite rhumatoïde aiguë et crises aiguës de polyarthrite rhumatoïde chronique: Débuter par 25 mg b.i.d. ou t.i.d.. Si le résultat est insuffisant, ajouter à la dose quotidienne 25 mg *par jour* jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant ou jusqu'à une posologie globale de 150 à 200 mg par jour. Les doses d'entretien de corticostéroïdes peuvent souvent être réduites graduellement de 25 à 50 pour cent et l'on peut même les supprimer après plusieurs semaines ou plusieurs mois chez certains malades.

Ostéo-arthrite grave et arthropathie dégénérative de la hanche: Commencer le traitement à raison de 25 mg b.i.d. ou t.i.d.. Si le résultat est insuffisant augmenter la dose quotidienne de 25 mg à des intervalles d'environ *une semaine* jusqu'à ce que le résultat soit satisfaisant ou jusqu'à une posologie globale de 150 à 200 mg par jour.

Goutte aiguë: Administrer 50 mg t.i.d. jusqu'à la disparition de tous les signes et symptômes.

Suppositoires d'INDOCID*: Donner 100 à 200 mg par jour. Insérer un suppositoire au coucher et un autre le lendemain matin, si nécessaire. On peut administrer les suppositoires et les gélules simultanément. Dans ce cas, insérer un suppositoire à 100 mg le soir au coucher suivi, le lendemain matin, de gélules à 25 mg, au besoin. Ne pas dépasser une posologie globale de 150 à 200 mg d'indométhacine par jour (gélules et suppositoires).

A noter: Dans les cas chroniques, il est important de commencer le traitement par une faible posologie et de l'augmenter graduellement pour obtenir de meilleurs résultats et pour minimiser les effets secondaires.

Toujours administrer INDOCID* avec des aliments, immédiatement après les repas ou avec un antiacide afin de réduire l'irritation gastrique.

Comme pour tout médicament, on devrait utiliser la dose efficace la plus faible possible pour chaque malade en particulier.

Contre-indications

Ulcère gastro-duodénal en évolution, gastrite, entérite régionale, colite ulcéreuse, diverticulite, et lorsque l'anamnèse révèle des lésions gastro-intestinales récurrentes. Également contre-indiqué chez les malades allergiques à l'acide acétylsalicylique ou à l'indométhacine. La sécurité d'emploi de l'indométhacine durant la grossesse ou la période d'allaitement n'a pas été établie. Les suppositoires d'indométhacine sont contre-indiqués chez les sujets ayant accusé des saignements rectaux récents.

NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ AUX ENFANTS

Mise en garde

Les malades qui éprouvent des vertiges, des étourdissements ou de l'apathie durant leur traitement à l'indométhacine doivent être prévenus du danger de conduire des véhicules-moteurs, de manœuvrer des machines, de monter aux échelles, etc. On doit l'administrer avec prudence aux malades souffrant de troubles psychiques, d'épilepsie ou de parkinsonisme.

Précautions

L'indométhacine doit être utilisée avec précaution en raison des réactions gastro-intestinales éventuelles; la fréquence de ces réactions peut être réduite en administrant le médicament immédiatement après les repas, avec des aliments ou des antiacides. En présence de tels symptômes, le danger d'un traitement continu à l'indométhacine doit être évalué en regard des bienfaits possibles pour chaque malade en particulier. Il faut administrer les suppositoires d'indométhacine avec prudence aux malades qui présentent une pathologie anale ou rectale. Cesser le traitement si des saignements gastro-intestinaux surviennent. On a rapporté des cas d'ulcère gastrique ainsi que des hémorragies et des perforations chez des sujets ayant des antécédents d'ulcères gastriques (voir sous la rubrique "Contre-indications") ou recevant simultanément des stéroïdes et des salicylates. Chez certains malades, l'anamnèse n'avait pas révélé d'ulcère et, d'autre part, ils ne recevaient pas d'autres médicaments. À la suite d'un saignement gastro-intestinal, certains malades peuvent accuser de l'anémie et, pour cette raison, on recommande qu'ils se soumettent périodiquement à des examens hématologiques appropriés. La céphalée peut survenir, habituellement au début du traitement. Le cesser si la céphalée persiste malgré la diminution de la posologie. L'indométhacine possède en commun avec d'autres médicaments anti-inflammatoires analgésiques et antipyrétiques le pouvoir de masquer les signes et les symptômes qui accompagnent généralement une maladie infectieuse. Le médecin doit penser à cette éventualité afin de ne pas trop retarder le traitement approprié de l'infection. On doit employer l'indométhacine avec prudence en présence d'infections déjà maîtrisées. Lorsque le traitement est prolongé, des examens ophtalmologiques effectués à intervalles réguliers sont souhaitables (voir "Réactions ophtalmiques"). Étant donné que la possibilité des réactions défavorables semble augmenter avec l'âge, on devrait employer l'indométhacine, chez les personnes âgées, avec une prudence accrue.

Réactions défavorables

Système nerveux central: Réactions le plus souvent observées: céphalée (généralement plus marquée le matin), vertiges et étourdissements. Réactions rarement observées: confusion mentale, somnolence, convulsions, coma, dépression pouvant être grave, et autres troubles psychiques, telle la dépersonnalisation. La gravité de ces effets peut parfois nécessiter l'abandon du traitement mais rarement l'hospitalisation. *Réactions gastro-intestinales:* elles comprennent le plus fréquemment: nausées, anorexie, vomissements, gêne épigastrique, douleur abdominale, diarrhée. On a aussi rapporté: ulcération simple ou multiple de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum ou de l'intestin grêle entraînant parfois la perforation et l'hémorragie. Quelques décès ont été signalés ainsi que des hémorragies sans ulcération évidente et des douleurs abdominales accrues chez les malades souffrant de colite ulcéreuse. On a soupçonné l'indométhacine de précipiter les symptômes de colite ulcéreuse ou d'iléite régionale, mais la relation de cause à effet n'a pas été prouvée. Réactions les moins fréquentes: stomatite ulcéreuse, saignement de l'anse sigmoïde ou d'un diverticule, perforation de lésions sigmoïdes préexistantes (d'un diverticule ou carcinome). Après l'usage de suppositoires d'indométhacine, on a quelquefois signalé du prurit anal, du ténesme, de l'irritation de la muqueuse rectale, et rarement des saignements rectaux. Chez plusieurs malades, la rectoscopie n'a cependant révélé aucun changement significatif de la muqueuse rectale. *Réactions hépatiques:* hépatite toxique et ictère d'étiologie incertaine comprenant des cas graves et parfois mortels. *Réactions cardiovasculaires et rénales:* l'œdème, l'élévation de la tension artérielle et l'hématurie surviennent rarement. *Réactions dermatologiques et d'idiosyncrasie:* Réactions peu fréquentes: prurit, urticaire, œdème angioneurotique, angéite, érythème noueux, éruptions cutanées, chute des cheveux et angoisse respiratoire aiguë comprenant dyspnée soudaine et asthme. *Réactions hématologiques:* Réactions peu fréquentes: leucopénie, purpura et thrombocytopénie. Réactions rares: agranulocytose, anémie hémolytique, dépression de la moelle osseuse comprenant de l'anémie aplastique, mais une relation précise avec l'emploi du médicament n'a pas été établie, anémie secondaire à une hémorragie gastro-intestinale occulte ou évidente. Il est recommandé d'effectuer périodiquement des numérations globulaires (y compris des numérations plaquettaires) chez les malades soumis à un traitement prolongé. Si des signes ou symptômes des réactions ci-dessus mentionnées apparaissent, interrompre l'emploi du médicament et instituer des examens hématologiques appropriés. *Réactions auriculaires:* tintements d'oreilles peu fréquents; surdité, rarement. *Réactions ophtalmiques:* On a observé des troubles rétiniens (y compris ceux de la tache jaune) et des dépôts cornéens. Il y a eu régression de certaines de ces conditions après l'arrêt du traitement. Parfois, vision brouillée, douleurs orbitaires et périorbitaires. *Réactions secondaires diverses:* saignement vaginal, hyperglycémie, glycosurie, neuropathie périphérique et épistaxis surviennent rarement.

On peut obtenir, sur demande, des renseignements détaillés concernant la posologie, l'administration, les indications, les précautions, ainsi qu'une bibliographie.

Présentation

Ca-8662 Gélules—INDOCID*, dosées à 25 mg chacune, bleues et blanches, portant le sigle MSD et leur degré de concentration. Présentées en flacons de 50 et de 500.

Ca-8663 Gélules—INDOCID*, dosées à 50 mg chacune, bleues et blanches, portant le sigle MSD et leur degré de concentration. Présentées en flacons de 50 et de 250.

Ca-8711 Suppositoires—INDOCID*, dosés à 100 mg chacun. Ils sont blancs, opaques. Présentés en boîtes de 12 ou de 30.

(MC-757)

MSD MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITED/LIMITÉE

La recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

*Marque déposée

MEMBRE ACIM

Gaston est retourné à ses gâteaux après une poussée d'arthrite

A cause d'une poussée d'arthrite
qui a échappé au contrôle de l'aspirine, il a passé des semaines de douleur, de raideur, de gonflement, de souffrances...

Songez à tous les gâteaux qu'il n'a pas pu glacer!

La prochaine fois, songez à

Alka Butazolidine®

Geigy

Alka Butazolidine®
comprimés-manteau
100 mg de phénylbutazone, normes Geigy
100 mg de gel d'hydroxyde d'aluminium desséché
150 mg de trisilicate de magnésium

G-3150

* action anti-inflammatoire prompte
* période d'essai courte
* posologie d'entretien faible
* S'il n'y a pas d'amélioration dans une semaine, changez de traitement.

Alka Butazolidine®
comprimés-manteau
Geigy

maximum d'avantages Butazolidine
minimum de dérangement gastro-intestinal dans

les troubles aigus non infectieux, tels que:

ostéo-arthrite grave
thrombo-phlébite superficielle aiguë
attaques de goutte
arthrite rhumatoïde
spondylite ankylosante (rhumatoïde)

bursite
péritendinite
capsulite

Guide thérapeutique concis
Alka Butazolidine comprimés-manteau Geigy

Posologie
La posologie d'attaque recommandée dans l'arthrite, le rhumatisme et la thrombophlébite superficielle est de 3 à 6 comprimés par jour. Dans la crise de goutte, jusqu'à 9 comprimés par jour peuvent être nécessaires. Répartir la posologie quotidienne en plusieurs doses et les prendre au moment des repas. Après amélioration (généralement deux ou trois jours), on administre la plus petite dose efficace possible. La posologie d'entretien ne doit pas excéder 4 comprimés par jour. Si, après une semaine de médication, l'Alka Butazolidine n'a pas produit d'effets favorables, cesser ce traitement. L'Alka Butazolidine comprimé-manteau a été conçue spécifiquement pour les patients avec hypersensibilité gastrique.

Contre-indications
L'Alka Butazolidine est contre-indiquée chez les malades dont l'anamnèse révèle des antécédents ou des symptômes d'un ulcère gastro-duodénal, des antécédents de dyscrasie sanguine ou d'allergie médicamenteuse, et chez ceux qui présentent une atteinte rénale, hépatique ou cardiaque grave. Ne pas la prescrire aux malades présentant un oedème clinique ou des symptômes de sénilité.

Précautions à observer
Etablir avec soin l'anamnèse du malade et faire un examen physique et une numération globulaire complète avant de commencer le traitement. Exercer une surveillance étroite de tous les malades qui reçoivent ce médicament et les avertir de cesser de le prendre dès l'apparition de l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants qu'ils devront signaler immédiatement à leur médecin: fièvre, mal de gorge, lésions buccales, méléna, réactions cutanées ou gain pondéral subit. Faire régulièrement des numérations globulaires chez les patients en traitement prolongé. Les vieillards à qui l'on prescrit l'Alka Butazolidine doivent être suivis de très près. Comme tout autre médicament, l'Alka Butazolidine ne doit être employée durant les trois premiers mois de grossesse que si, aux yeux du médecin traitant, son potentiel thérapeutique l'emporte sur les risques possibles.

Réactions adverses
Nausées, vomissements, malaises abdominaux, formation ou réveil d'un ulcère gastro-duodénal et rétention de sodium avec oedème ont été signalés. Réactions d'hypersensibilité, réactions dermatologiques et dyscrasies sanguines ont été signalées, bien que rarement.

Présentation
Alka Butazolidine, comprimés-manteau
Chaque comprimé-manteau blanc, mat, portant le sceau , renferme 100 mg de phénylbutazone (Butazolidine®), 100 mg de gel d'hydroxyde d'aluminium desséché et 150 mg de trisilicate de magnésium. Flacons de 50 et 500.

Renseignements complets sur demande

Geigy
Dorval 780, Québec

paradoxe de l'action antihémorragique d'anticoagulants comme l'héparine.»

Si l'étude comporte en première partie le rappel de la fonction hémostatique envisagée sous un double aspect général et analytique, «dans la seconde partie, la coagulation intravasculaire disséminée est considérée comme une forme anatomo-pathologique et aussi clinique des coagulations intravasculaires pathologiques dont les particularités respectives tiennent à l'intensité du processus morbide.

Dans le second chapitre, l'auteur établit une liste des principales affections aiguës et chroniques dans lesquelles une coagulation intravasculaire disséminée peut être invoquée, soit au stade initial, soit au stade terminal de leur évolution. Dasn cette seconde édition, de nombreux syndromes, que des études bioclniques ou expérimentales permettent d'apparenter aux C.I.D., ont été ajoutés. Tel est le cas des réponses aux agressions, des insuffisances respiratoires post-traumatiques et post-opératoires, des hernies hiatales, du lupus érythémateux, des envenimements. De nouvelles hypothèses sont soulevées à propos de l'athérome et de sa prévention.»

L'auteur a, en fin de travail, rassemblé les tests de laboratoire choisis pour leur spécificité et des techniques concernant la thrombo-élastographie (page 153).

La bibliographie comporte 239 références à des travaux importants.

Le volume de C. Raby en est à sa seconde édition, c'est dire qu'à date, il a eu une audience plutôt favorable; de toute façon l'ouvrage est précieux pour ses descriptions claires, sa riche bibliographie et ses illustrations en couleur et en noir et blanc.

Il apparaît que le travail de C. Raby mérite d'être cité au rang des oeuvres utiles aux chercheurs et aux cliniciens. Les phénomènes «d'oblitération régionale diffuse de la micro-circulation» sont d'actualité.

Au dernier chapitre de son avant-propos de la deuxième édition, C. Raby écrit: «Au-delà des querelles de terminologie, empruntant avec conviction la voie ouverte par Hardway, Johansson, Lasch, MacKay, etc., et en souhaitant ardemment que médecins et chirurgiens aient un jour leur attention retenue par cet événement biologique considérable, nous sommes heureux d'avoir ici l'occasion de rendre hommage aux précurseurs.»

Voilà un noble motif qui confirme l'excellente expression d'unité dans la pluralité rencontrée à travers les pages du livre de C. Raby.

Édouard DESJARDINS

en marge de l'histoire

LES TROIS INCENDIES DE L'HÔTEL-DIEU

LE PREMIER EUT LIEU LE 24 FÉVRIER 1695

Édouard DESJARDINS

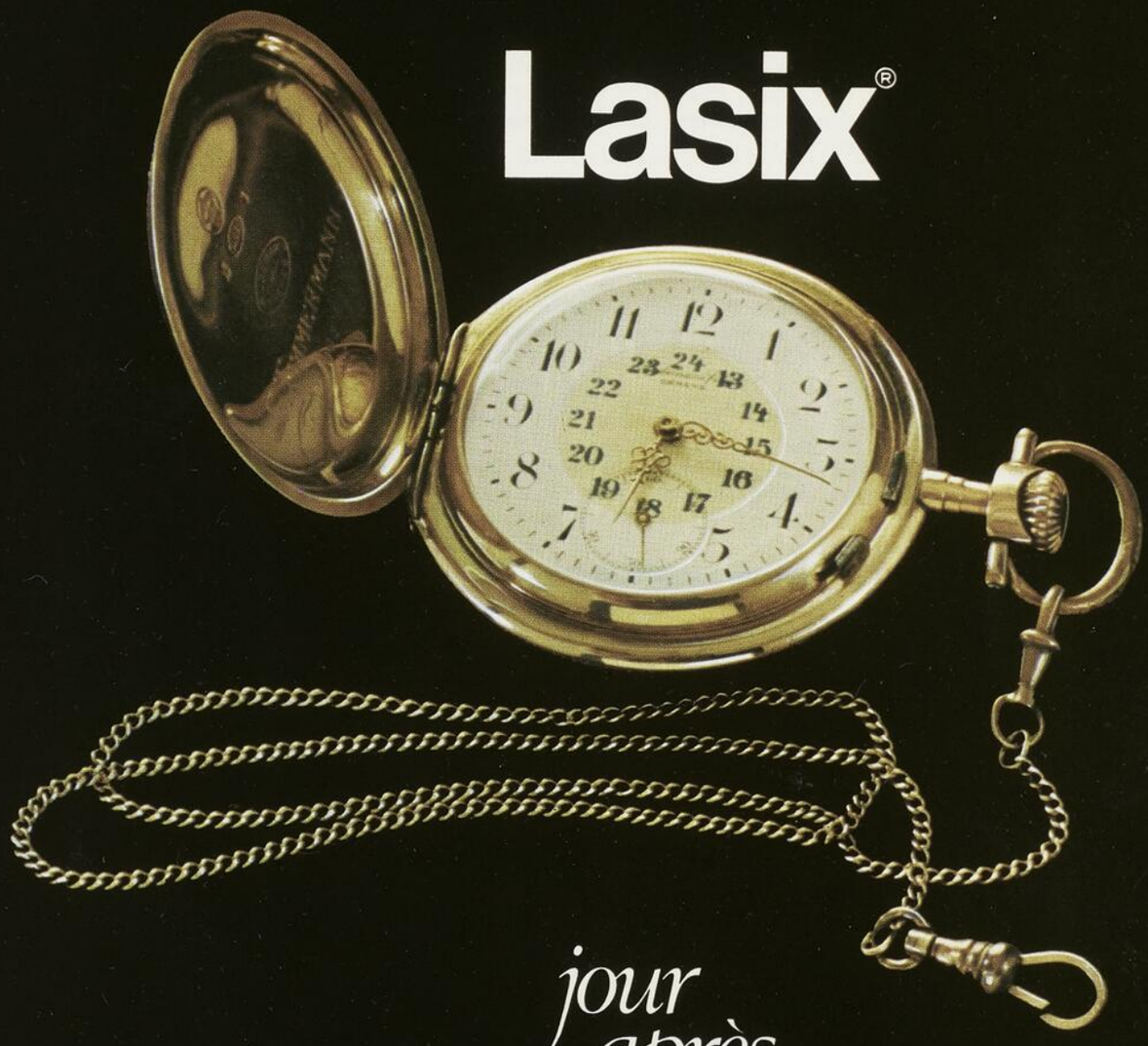
En trois heures, le feu consuma l'Hôtel-Dieu de Ville-Marie le 24 février 1695. Il avait été inauguré trois mois auparavant.

> Ce fut un bâtiment tout neuf, érigé à grands frais qui devint la proie des flammes en cette nuit fatidique sans quon ait jamais pu savoir au vray qui avoit causé cette grande insandie [1].

Léo Pariseau, radiologiste de l'Hôtel-Dieu et historiographe à ses moments de loisir, reproduit dans le Journal de l'Hôtel-Dieu une version en langue française contemporaine de la narration que fit soeur Marie Morin, alors supérieure de l'hôpital, de l'incendie du 24 février 1695. De larges emprunts tirés des «Pages inédites» recueillies par Léo Pariseau disent mieux que personne ne saurait le faire ce qu'il faut retenir de ce premier incendie.

> PETIT RECUEIL DE CE QUI S'EST PASSÉ QUAND NOTRE MONASTÈRE BRÛLA, LE 4 FÉVRIER DE L'ANNÉE 1695:
>
> entre les trois à quatre heures du matin, sans qu'on ait jamais pu savoir au vrai qui avait causé ce grand incendie, quelque examen qu'on ait fait pour cela. Plusieurs ont cru que le feu fut mis par dehors, ce qui était facile à faire, à cause de la situation du bâtiment de notre vieille église, qui était sur le bord de la grande rue St-Paul. [2].
>
> Une personne de nos amis, digne de foi, prêtre du Séminaire des Seigneurs, m'a dit que s'étant levé la nuit entre minuit et une heure, il avait vu du feu dans le clocher de la dite église et cru que le garçon de l'Hôpital y était monté pour quelque nécessité, ne faisant alors réflexion que c'était une heure indue.
>
> La sentinelle qui gardait les portes de Monsieur notre Gouverneur vit aussi le feu dans le même temps qui s'augmentait toujours, sans qu'il lui vint en pensée que le feu pût brûler notre maison jusqu'à ce qu'il vit la flamme sortir dehors par le pignon de la dite église, du côté de la rue St-Paul, qui était fort embrasée dans la couverture, ce qui le fit crier au feu de toute sa force. Mais comme tout le monde dormait personne l'entendit, ce qui l'obligea de venir frapper fortement à la porte de l'Hôpital. L'infirmier et plusieurs malades convalescents sortirent dehors dans la cour et crièrent au feu d'un grand courage.
>
> Ma Soeur Maumusseau qui était au bout du dortoir, entendit leur voix. Sortant de sa cellule bien effrayée et courant le long du dortoir, cria tant qu'elle pouvait: «Nous brûlons, mes soeurs, nous brûlons! levez-vous vite et vous sauvez!» Je ne crois pas que la cloche du réveil nous eût fait lever aussi promptement que sa voix.
>
> Je fus des premières qui l'entendirent, et sortis dehors, et vis la charpente et couverture de notre église en feu d'un bout à l'autre, ce qui m'effraya beaucoup. Je rentrai dans la maison pour m'habiller avec bien de la peine, à cause qu'on m'avait lié les bras de bandelettes le soir d'auparavant. Quelques-unes de nos soeurs, des plus diligentes, coururent à l'église pour sonner le tocsin, et furent bien étonnées d'en voir tomber la corde en feu, sans qu'il en parût dans tout le bas ni dans le vieil hôpital qui la joignait, ce qui a confirmé le sentiment et paroles de ceux qui ont dit que le feu a été mis par le plus haut de la maison et (que), si nous avions été secourues, notre monastère n'aurait point brûlé; d'autant qu'il y avait environ dix à douze pieds d'espace entre le vieil hôpital, et son église et notre bâtiment neuf, ce qui aurait été suffisant pour nous garantir, si des hommes de hache et de scie fussent venus à nous.
>
> Mais nos voisins les arrêtaient, craignant de brûler aussi par ce feu, et ne laissaient venir à nous que les officiers, qui étaient pleins de bonne volonté de nous secourir, mais tout à fait incapables de faire ce qu'il fallait pour cela. Ce qui fait connaître que l'arrêt du Ciel était prononcé et que nous devions passer par ce feu sans aucune réserve.
>
> Deux hommes fort laborieux et adroits, domestiques de notre Communauté, qui avaient accoutumé de travailler dans nos cours journellement, furent coucher à notre ménagerie de St-Joseph le soir d'auparavant, qui est à demi-lieue de la ville, ce qui nous priva du grand secours qu'ils nous auraient donné en cette occasion. Plusieurs ont cru qu'eux seuls auraient coupé le chemin au feu et sauvé notre monastère. Mais Dieu ne voulut pas.
>
> Oh! que ces moments furent douloureux. Il faut l'avoir senti pour le croire. Pendant cet intervalle, le garçon des salles avec les malades mieux portants sauvèrent leurs lits et ce qui se trouva dans les salles, les mettant dans la neige au milieu de la cour. Puis, ouvrant de force la porte de l'apothicairerie, portèrent la plus grande partie des pots et flacons dans la cour de Monsieur de Callières, qui était tout proche de l'hôpital. Lequel ordonna au soldat qui était en sentinelle à sa porte de garder soigneusement ce qu'on y mettrait, et qu'on n'y fît point de tort. Cela n'empêcha pas que plusieurs friands, croyant boire des sirops et de bon vin, prirent des médecines et vomitifs qui les purgèrent à excès, les ayant pris sans mesure. D'autres mangèrent divers électuaires pour des confitures, qui firent le même effet; ce qui prêta bien à rire à ceux qui le surent.
>
> Nos pauvres malades étaient fort bien en linges, étant un meuble des plus nécessaires pour leur couvrement, qui fut presque tout perdu à cause qu'il était au second étage de la maison, et qu'il craignirent de se trop risquer en y allant. Sans raison, pourtant, le feu n'y ayant pris

Lasix®



jour
après
jour

Lasix®

pour le traitement à long terme

LASIX satisfait à trois conditions essentielles au traitement à long terme.

LASIX dont l'action dans le néphron est unique, rend habituellement l'urine isotonique ou hypotonique, alors qu'elle est nettement hypertonique avec les thiazides.* L'urine est ainsi plus normale et l'équilibre électrolytique n'est à peu près pas modifié, ce qui est d'une importance primordiale dans le traitement à long terme.

*Goodman, L.S., et Gilman, A. (eds.): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4ième ed., New York: Macmillan Co., 1970, p. 861.

LASIX dont la posologie se règle aisément selon les besoins de chaque patient, maintient le poids normal sans œdème de façon sûre et avec régularité, un autre point d'importance vitale dans le traitement à long terme. Une faible dose prise une fois par jour suffit habituellement pour le traitement d'entretien des malades souffrant d'œdème bénin.

LASIX dont l'action est rapide et relativement de courte durée est très commode pour le patient, considération d'importance dans le traitement à long terme. L'amélioration clinique est prompte et notable. La diurèse se termine en général en moins de six heures, de sorte qu'on peut calculer et adopter le régime posologique qui n'interrompt pas les activités journalières ni le sommeil durant la nuit.

Efficacité thérapeutique. Réaction prévisible proportionnelle à la dose. Souplesse posologique. Commodité pour le patient. Sécurité. Tous ces avantages font de LASIX le diurétique de choix pour le traitement à long terme.

NOUVEAUX COMPRIMÉS LASIX de 20 mg

Les nouveaux comprimés LASIX de 20 mg assurent une plus grande souplesse posologique et permettent de régler avec plus de précision la dose nécessaire au traitement d'entretien qui doit se prolonger.

Lasix®

jour après jour

MEMBRE ACIM

Reg. Hoechst TM

1157/7094/F

HOECHST

Hoechst Pharmaceuticals, Division de Hoechst du Canada Ltée, Montréal

Lasix®

jour après jour

Composition: Chaque comprimé contient 40 mg ou 20 mg de furosémide. Chaque ampoule de 2 ml contient 20 mg de furosémide; chaque ampoule de 4 ml contient 40 mg. **Indications – Oral:** Hypertension légère ou modérée, et avec d'autres hypotenseurs dans les cas sévères. Oedème lie à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose du foie, à la néphrose et à la néphrite chronique, ainsi que tout autre état œdémateux, e.g., la tension prémenstruelle. **Parentéral:** Oedème pulmonaire aigu et œdème sévère d'origine cardiaque, hépatique ou rénale. **Contre-indications:** Arrêt complet de la fonction rénale. Discontinuer si l'azotémie augmente et s'il se produit de l'oligurie au cours du traitement d'une néphropathie progressive sévère. En présence de coma hépatique et de déplétion électrolytique, n'instaurer le traitement que lorsque l'état du malade a été amélioré ou corrigé. Ne pas administrer par voie parentérale aux enfants, jusqu'à ce qu'on ait accumulé plus d'expérience. **Avertissements:** On a rapporté que les diurétiques sulfamidés diminuaient la capacité des artères à réagir aux amines hypertensives et augmentaient l'effet de la tubocurarine. Administrer avec prudence le curare ou ses dérivés pendant un traitement avec Lasix. Interrompre une semaine avant toute chirurgie élective. Des cas de surdité et de bourdonnements d'oreilles réversibles ont été rapportés lorsque Lasix Parentéral a été administré à des doses dépassant plusieurs fois la dose thérapeutique habituelle de 20 à 40 mg. Une surdité passagère est plus probable chez les malades dont la fonction rénale est gravement atteinte et chez ceux qui reçoivent des médicaments déjà connus pour leurs propriétés d'otoxiques. **Précautions:** L'injection i.v. doit se faire lentement [1 à 2 minutes]. L'apport en sodium ne doit pas être moins de 3g/jour. Donner un supplément de potassium lorsque des doses élevées sont utilisées pour des périodes prolongées. Porter une attention particulière aux niveaux potassiques avec des glucosides de la digitale, des stéroïdes susceptibles de produire une déplétion potassique ou lorsqu'il y a risque de coma hépatique. Un supplément de potassium, une diminution de la dose ou l'interruption du traitement peuvent être nécessaires. Ajouter un antagoniste de l'aldostérone dans la cirrhose avec ascite. Les études de la reproduction animale n'ont pas révélé d'anomalies foétales provoquées par le médicament. Cependant, Lasix a été très peu employé dans la grossesse: comme tout nouveau médicament, l'administrer durant cette période seulement lorsque essentiel. Vérifier le glucose sanguin et urinaire car on a observé des diminutions de la tolérance aux glucides. Vérifier la calcémie car on a rapporté de rares cas de tétanie. L'administration de Lasix et de doses élevées de salicylates peut provoquer une toxicité aux salicylates à des doses inférieures. **Réactions secondaires:** Comme avec tout diurétique efficace, la déplétion électrolytique peut survenir, surtout avec des doses élevées et un régime hyposodé. Symptômes de déplétion électrolytique: faiblesse, étourdissements, léthargie, crampes dans les jambes, anorexie, vomissements ou confusion mentale. Vérifier les électrolytes sériques, surtout le potassium, aux doses élevées. Chez les hypertendus, réduire la dose des autres hypotenseurs car Lasix augmente leur effet. L'hyperuricémie asymptomatique peut survenir, rarement avec goutte. Des élévations passagères de l'urée sanguine sont possibles surtout durant l'insuffisance rénale. Pourront aussi survenir: dermatite, prurit, paresthésie, vision brouillée, hypotension orthostatique, nausées, vomissements, diarrhée. On a observé de l'anémie, leucopénie, et thrombocytopénie [avec purpura] et de rares cas d'agranulocytose. Pourront aussi survenir: faiblesse, lassitude, étourdissements, crampes musculaires, soif, transpiration accrue, spasme de la vessie et symptômes de pollakiurie. **Surdosage:** Symptômes: Déshydratation et déplétion électrolytique. Traitement. Discontinuer la médication et rétablir l'équilibre hydrique et électrolytique. **Posologie et administration – Oral: Hypertension:** La dose habituelle est de 40 à 80 mg par jour. Adapter la posologie et ajuster celle des hypotenseurs concomitants. **Oedème:** La dose initiale habituelle est de 40 à 80 mg. Ajuster selon la réaction. Si la diurèse ne s'est pas produite après 6 heures, augmenter les doses suivantes de 40 mg, à toutes les 6 heures, au besoin. Ensuite, la dose efficace peut être répétée de 1 à 3 fois par jour. Ne pas dépasser 200 mg/jour. Adapter la dose d'entretien aux besoins de chaque malade. Un programme posologique intermittent de 2 à 4 jours consécutifs par semaine peut être utilisé. Pour des doses dépassant 120 mg/jour, on conseille des observations cliniques et biochimiques. **Parentéral:** La dose habituelle est de 20 à 40 mg en une seule injection, par voie i.m. ou i.v. L'injection i.v. devrait être effectuée lentement [1 à 2 minutes]. D'ordinaire, il s'ensuit une diurèse rapide. Si la diurèse n'est pas satisfaisante, augmenter les doses suivantes de 20 mg à la fois, à 2 heures d'intervalle jusqu'à l'obtention de la diurèse voulue. On recommande une dose quotidienne maximum de 100 mg. Oedème pulmonaire aigu. Injecter immédiatement 40 mg lentement par voie i.v. Faire suivre par 40 mg 1 h à 1½ h plus tard. **Usage en pédiatrie:** Instituer Lasix par voie orale sous étroite surveillance en milieu hospitalier. La dose orale est de 0.5 à 1 mg/kg par prise. La dose quotidienne ne devra pas excéder 2 mg/kg en doses divisées. Chez les nouveau-nés et les prématurés, la dose quotidienne ne devra pas dépasser 1 mg/kg. Porter une attention particulière à la kaliémie. Ne pas utiliser chez les nouveau-nés souffrant d'ictère ou de maladies pouvant causer de l'hyperbilirubinémie et possiblement de l'ictère nucléaire. **Présentation:** Comprimés [Code DLI] à 40 mg, jaunes, ronds, sécables, en flacons de 50 et 500. Comprimés [Code DLF] à 20 mg, blancs, ronds, en flacons de 30. Ampoules ambrées de 2 ml en boîtes de 5 et 50, 4 ml en boîtes de 50. Renseignements complets sur demande.

HOECHST

Hoechst Pharmaceuticals, Division de Hoechst du Canada Ltée., Montréal

1168/7084/F

Reg Hoechst TM

(que) après un grand intervalle, le bâtiment était séparé de la vieille église d'un petit espace.

Nos soeurs hospitalières et apothicairesses étant un peu revenues de leur effroi, coururent au secours de leurs offices. Il n'y eut que la dépositaire de l'hôpital, qui y fut trop tard après les autres, ce qui perdit tous les papiers, livres de comptes et ce qui était dans son dépôt. Ce qu'on a beaucoup regretté.

Je viens au-dedans de notre Monastère. Toutes nos soeurs furent bien en état de sortir dehors. Chacune courait de son côté. Une des plus alertes vint prendre les clefs des portes de la Supérieure, et n'en ouvrit aucune, tant elle était transportée. Ce qui obligea les plus effrayées de sortir par une fenêtre, et les personnes du dehors de les enfoncer avec des haches et des bûches. Peu après arrivèrent trois pères Récollets qui nous furent d'un grand secours. Le R.P. Denis, leur supérieur, prit le Très Saint-Sacrement et le porta en la maison de Monsieur Arnaud, marchand. Ma très honorée soeur Le Jumeau le suivit, et demeura en prières dans cette maison en Sa présence jusqu'au grand jour, quand on nous rassembla.

Le R.P. Guillaume sauva la farine, qu'il portait à pleins sacs sur ses épaules, travaillant comme un mercenaire et nous rendit grand service. Le troisième (père) aussi. On peut dire qu'ils s'exposèrent au feu pour nous en retirer.

Plusieurs de nos soeurs signalèrent leur courage et présence d'esprit, qui, avec peu de secours du dehors, sauvèrent la plus grande partie du linge et ornements de la sacristie. Ce furent mes soeurs Milot, et Geneviève. La dépositaire, ma soeur Denis, ouvrit de force les archives, et sauva les papiers de conséquence, un livre de comptes et un sac d'argent de 900 livres, qui n'était pas à nous. Ma Soeur Le Duc, avec ses novices, sauva presque tout ce qui leur appartenait, et aida encore aux autres, particulièrement à sortir le linge blanc, qui était en de grands coffres fermant à clef, qu'on portait dans la cour, le croyant en assurance. Mais il fut dérobé, et on ne nous en laissa qu'une petite quantité, du plus méchant. Celui qu'on avait sali pendant l'hiver était sur des perches dans le grenier, où il brûla tout.

Enfin le feu s'alluma d'une grande force au faîte de la maison et courut d'un bout à l'autre en peu de temps. Toute la ville fut en rumeur à notre occasion, les uns craignant de brûler avec nous, les autres déplorant nos pertes et le chagrin d'être parmi le monde, qu'on ne pouvait éviter. Tout le monde entra en foule chez nous, voyant qu'ils ne couraient aucun risque, s'efforçant de nous faire sortir dehors, ce qu'on ne voulut point faire qu'à l'extrémité.

Pendant ce tumulte nos soeurs travaillèrent incessamment à sortir tout ce qu'elles trouvaient en leur chemin, eux portant dans les maisons les plus proches pour le mettre à couvert du feu. On les en priait même, croyant en sûreté ce qu'on emportait, mais on vit bien le contraire quand il fallut rapporter quelques jours après.

La Supérieure fit son possible pour engager quelques-unes de ces personnes, les priant même avec instance de monter sur la maison, pour couper le chemin au feu et en sauver une partie, ce qui aurait pu se faire par des charpentiers, mais il ne s'en trouva aucun là, et nul autre ne voulut s'y risquer.

Un gros vent alluma le feu en bas comme en haut, en peu de temps, dans notre bâtiment, celui de l'hôpital, et celui de la vieille église. Jamais on ne vit un si grand feu dans le Canada, celui de notre monastère étant de 190 pieds de long et 32 de large, l'hôpital et son église de 200 pieds (et) de quatre étages de haut (du moins, le nôtre).

Tout cela fit de la chaleur et de la lumière qui fut vue et remarquée à vingt lieues loin par-delà fort clairement, et fit naître la pensée à plusieurs de l'accident qui nous est arrivée. Des habitants de Laprairie, de Longueuil, de Boucherville et de la Pointe-aux-Trembles ont dit qu'ils voyaient si clair chez eux et dans leurs forts qu'on aurait pu ramasser une épingle dans les chemins avant le jour. Voyant notre monastère embrasé de bas en haut, nous allâmes dans notre jardin, sur la neige. Il y faisait froid, et plusieurs d'entre nous éprouvèrent quelque part en la sainte Pauvreté, n'ayant ni bas ni souliers, mais de méchantes savates aux pieds nus dedans. D'autres n'avaient ni robes ni voiles, étaient en coiffes de nuit. Cependant je n'en vis aucune pleurer ni se lamenter avec aigreur de ces grosses pertes et de l'état de souffrance qu'elles éprouvaient déjà par la nudité et le froid. Quelques-unes jetaient des larmes tranquillement, d'autres bénissaient Dieu de nous avoir mis dans la nécessité de pratiquer le voeu de la sainte pauvreté.

Entre les cinq et six heures, que le jour commençait à paraître, Monsieur Dollier, dont j'ai déjà parlé comme Grand Vicaire de Mgr l'Évêque de Québec, envoya un ecclésiastique dire de sa part à la Supérieure de se retirer dans la maison des Congréganistes avec toutes ses filles jusqu'à nouvel ordre, et qu'il ferait mener tous nos pauvres malades dans une chambre de son Séminaire, où on aurait soin d'eux en attendant qu'on eût trouvé un lieu où on les put mettre.

Tout fut exécuté comme il l'avait dit. On fut ramasser ces pauvres souffrants, qui avaient fui chacun de son côté comme gens éperdus. La plus grande partie avait fui et sorti par les fenêtres, par la crainte de brûler dans l'Hôpital. Même, un agonisant sortit dehors, qui mourut peu après. Au séminaire, leur infirmier ordinaire appelé Lafrance avait soin d'eux, et Monsieur Dollier lui faisait donner tout ce qu'il demandait pour leur besoin. Quand les flammes de la Maison furent un peu baissées et renfoncées dans les murailles, les hospitalières, dépositaire et pharmacienne passèrent chez les pauvres, partie par la grande rue St-Paul et partie par la cour de derrière, pour ramasser tout ce qu'elles pourraient trouver d'utile, qui n'était point péri par le feu. En effet, elles ramassèrent signeusement et avec grand soin ce qu'on avait sauvé de l'apothicairerie, qu'on trouva bien doux dans le besoin pour les (malades) malgré tous les dégâts qu'on y avait faits; puis elles vinrent se réunir à leurs soeurs, qui s'étaient retirées chez les Congréganistes, comme j'ai dit plus haut.

Vers les huit heures, mon dit sieur Dollier, grand vicaire, prit la peine d'y venir en personne, quoique sa santé ne fut pas bonne, afin de voir ce qu'on pourrait faire pour nous loger et nos malades. On y trouva bien des obstacles, mais enfin il conclut avec la soeur Barbier, qui était Supérieure, et la Soeur Gariépy économe, qu'elles (les Srs de la Congrégation de Notre-Dame) nous donneraient pour nous mettre à couvert l'appartement de leurs pensionnaires, qui consistait en deux moyennes chambres dans le second étage de leur maison, et un petit grenier au-dessus, et trois cellules dans leurs dortoirs, ce qui les rétrécissait et incommodait beaucoup.

Nous n'avions pas aussi trop d'espace pour mettre nos (un mot passé) qui consistait en une paillasse, quelques couvertes et oreillers d'emprunt que l'on arrangea le mieux que l'on put dans ces deux chambres, se mettant deux sur chaque paillasse. La Supérieure, ma soeur Macé, assistante, et ma Soeur Denis, économe, se logèrent dans les cellules susdites par la nécessité de leur office. Ma soeur Macé s'y tenait cachée le jour aussi bien que la nuit, souffrant une espèce de martyre de nous voir parmi les séculiers. Ma Soeur Le Jumeau se tenait avec elle pendant le jour pour y prier, lire et filer ensemble, faisant là ce que les saints ermites faisaient dans les déserts. Nos charitables hôtesses nous donnèrent à manger pendant les trois premiers jours.

Le lendemain de l'incendie, les religieuses se réfugièrent chez les Dames de la Congrégation et les malades furent conduits au Séminaire.

«On nous apporta les malades à la grande joie de leurs coeurs et des nôtres. Ils étaient 26 en nombre et disaient hautement qu'ils avaient trouvés les jours longs dans le séminaire... On dressa leurs lits et prépara toutes choses dans la vieille maison de la Providence qui était à proximité du logement des religieuses. [2]

Monsieur de Catalogne, grand architecte et enseigne d'office dans les troupes de la Marine qui sont entretenues par Sa Majesté pour la conservation du Canada, fut chargé de faire équarrir tous les bois nécessaires à rebâtir sur la place, conjointement avec Monsieur Pothier. Ils étaient à coeur de journée dans le bois avec les travaillants, afin que tout allât bien et promptement, y souffrant beaucoup de froid par les neiges fondues qui les faisaient marcher dans l'eau jusque vers les genoux, et qui étaient aussi froides que les neiges mêmes. Les équarrisseurs et traîneurs dudit bois de même ce qui nous faisait grand'pitié, et causait de la dévotion de voir combien ces bonnes gens avaient une forte volonté de nous rendre service, la plus grande partie d'eux travaillant pour rien et nous faisant aumône de leurs sueurs. Ce qui est plus à estimer que de l'argent.

Mons. LeBer avait cet ouvrage si à coeur qu'il ne rougissait point de se trouver sur la place avec un gros levier en ses mains, pour aider aux traîneurs, charretiers et bouviers à décharger les plus grosses pièces de bois, ce qui les animait et réjouissait bien, et les édifiait encore davantage [3].

En résumé, le premier incendie survint à trois heures du matin et le feu qui s'était déclaré dans le grenier de l'église, s'étendit rapidement au toit de l'hôpital. La supérieure de l'hôpital, Soeur Morin, fit sonner le tocsin afin d'obtenir du secours des habitants de Ville-Marie et des membres de la garnison. Malheureusement, «pris de panique, les habitants de Ville-Marie ne songèrent qu'à protéger leurs demeures et dissuadèrent même les personnes charitables de tenter un secours qui exposerait inutilement leur vie.» [4]

Darvon-N Composé

napsylate de propoxyphène avec A.S.A. et caféine
analgésique.

Après avoir fait de votre mieux.
Laissez nous faire le reste.

Lilly

MEMBRE
ACIM

Renseignements nécessaires à la rédaction des ordonnances sur demande.

Personne ne se résigna à mettre quoi que ce soit en oeuvre pour combattre l'incendie; des officiers cependant aidèrent à l'évacuation des malades; la panique s'était d'ailleurs emparée des occupants de l'hôpital [5].

La catastrophe était d'autant plus sensible que l'hôpital nouveau n'avait alors que trois mois existence. Les papiers de Jeanne Mance furent consumés en totalité. Par bonheur, «la dépositaire, soeur Denis ouvrit de force les archives et sauva les papiers de conséquence» [6].

Parmi les objets évacués et enfouis sous la neige dans le jardin de l'hôpital, se trouvaient de grands coffres fermant à clé. Il y eut beaucoup de rapines dues aux prétendus sauveteurs [6].

L'incendie consuma tout l'édifice neuf et les anciens bâtiments, sauf deux boulangeries et une grange avec étable. Ces bâtiments comprenaient la première chapelle et la première maison construite par Jeanne Mance en 1645 en dehors du fort, hôpital construit en 1654 et sa chapelle qui servait d'église paroissiale, ainsi que le nouvel édifice de 1694.

Les religieuses hospitalières se réfugièrent chez les Soeurs de la Congrégation Notre-Dame [8]. Les malades furent évacués au séminaire de St-Sulpice le jour même; au bout d'une semaine, vingt-six d'entre eux étaient transportés dans la vieille maison de la Providence qui avait jusqu'alors servie à héberger des orphelins défavorisés qu'enseignaient les soeurs de la Congrégation.

L'édifice était vieux et minable; le toit coulait en temps d'orage. Seuls les hommes, pour la plupart des soldats, y furent accueillis.

Les travaux de construction de l'hôpital furent hâtés et au début d'octobre 1695 les premiers malades étaient accueillis dans le nouvel édifice, dont «la toiture non terminée laissait passer la pluie, les portes étaient faites de simples planches».

Au printemps de 1696, les travaux continuèrent, mais ils mirent longtemps à être complétés.

II. — LE SECOND INCENDIE: 19 JUIN 1721

Soeur Marie Morin en fît une description dans les Annales de l'Hôtel-Dieu sous le titre en vieux français:

II. SECONDE INSANDIE GÉNÉRALLE DE NOTRE MONASTÈRE ARIVÉE LE 19e JUIN 1721

En voici quelques extraits typiques, reproduits en langue contemporaine avec l'orthographe originale:

«La petite fête de Dieu de cette année ariva le 19 juin. La procession du S. Sacrement se fît plus solennelle que de coutume à cause que la pluie avait empêché qu'on ne la fît le jour... à la mode de Rome... où on fait de grandes décharges de fusils et même de canons à chaque église... Un étourdit tira un gros coup de fusil dans le portail de notre église qui porta le feu sur la couverture et dans la voûte en un moment et qui s'alluma d'une si grande vitesse que ceux qui se trouvèrent là présents ne purent point l'éteindre... On fît sonner le tocsin... Il en vint bon nombre d'abord, ce qui dura peu à cause que le feu se communiqua en même temps à la maison de nos malades et de notre monastère par le toit de l'église...

Le feu allumé dans tous nos bâtiments (s'étendit) chez nos voisins: le sieur St-Onge, Mademoiselle Després, M. de Belestre, la vieille ménagerie de l'hôpital... et l'autre côté de la grand rue St-Paul, de sorte que ces maisons brûlèrent en même temps que la nôtre et firent un incendie qui faisait avoir frayeur... toute la basse-ville brûla par ce même feu: 160 maisons qui appartenaient à de riches marchands... ce qui donna l'occasion aux fripons de voler...

La plus grande partie des hommes qui accoururent d'abord se retirèrent pour aller secourir leurs amis... dans le même embarras...

M. de Belmond nous fît donner le couvent chez les filles de la Congrégation... nous fûmes toutes, au nombre de 49, chez elles, qui quittèrent leur lit pour le donner à nos soeurs infirmes... les autres couchèrent à bas et firent des lits de camp dans le bâtiment de leurs pensionnaires... Monseigneur l'évêque et M. de Bégon, notre intendant... vinrent à Ville-Marie pour nous trouver un logement capable de recevoir 49 (religieuses hospitalières) et défaire un hôpital pour les soldats et quelques pauvres habitants... Le général voulait qu'on nous donne la maison de M. Charon qui est grande où il fonda un hôpital pour les vieillards qui est desservi par des laiques qu'on appelle: frères Charon...

Ils nous ont donné le surplus de leur maison, où nous sommes un peu à l'étroit... on a fait un dortoir pour nos soeurs... leurs lits sont sur des tréteaux tout proches l'un de l'autre... Nous y sommes avec contentement... après nous être vues sans aucun logement et comme dans la rue... Nos soeurs ont travaillé pendant un mois... à sortir les ordures et à l'approprier... nous aurons ce logement d'emprunt pour un temps (qui) ne peut être moins que plusieurs années puisqu'on ne travaille pas à notre rétablissement cette année à cause qu'il faut rétablir les maisons brûlées pour s'y loger l'hiver, ce qui occupe tous les ouvriers... En plus, les puissances du Canada... ne sont pas d'avis que nous rebâtissons sur nos murailles, à cause que c'est notre maison plus haute que toutes qui a fait brûler la ville...

Les filles de la Congrégation ont traité en régal pendant deux jours dix à douze de nos soeurs qui ont sorti les dernières de leur maison...

... La maison de M. Charon est éloignée de St-Joseph (d'une) demie lieue...

Bientôt une assemblée des citoyens fut convoquée par Monsieur de Callières pour... mettre la main l'oeuvre et... travailler dans la forêt pour équarrir les bois nécessaires... M. de Catalogne grand architecte et enseigne dans les troupes de la marine, fut chargé par l'assemblée de... rebâtir l'hôpital...

(Bientôt) on nous apporta les malades... Ils étaient 26 en nombre et disaient hautement qu'ils avaient trouvé les jours longs dans le séminaire...[9]

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(A faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom .....
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

A partir du .....

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**

5064, Avenue du Parc Montréal H2V 4G2

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 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 reconnus par le Collège royal.
5. Toute demande doit être adressée comme suit:

   Le Secrétaire,
   Le Collège royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
   74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario
   KIM 1P4.

Les travaux de réfection de l'Hôtel-Dieu prirent trois ans et le retour des malades à l'hôpital de la rue Saint-Paul se fît le 11 novembre 1724.

III. — LE TROISIÈME INCENDIE: 10 AVRIL 1734

Le soir du 10 avril 1734, le tocsin résonna de nouveau dans les rues de Montréal: le feu venait de prendre rue Saint-Paul dans la maison qu'occupait Madame de Couagne, la veuve de François Poulin de Francheville.

Marie-Joseph Angélique, une esclave noire de Madame de Francheville venait de déclencher volontairement une nouvelle catastrophe. Cette servante avait mijoté de quittter sa maîtresse et de fuir en Nouvelle-Angleterre avec son nouvel amant Jean-Claude Thibault. Elle avait cru qu'à la faveur d'un incendie, sa fuite de la maison de Francheville pourrait passer inaperçue.

Marie-Angélique fut baptisée à Montréal, le 28 juin 1730, à l'âge de 21 ans; elle était alors enceinte des oeuvres d'un esclave noir du nom de César qui appartenait à Ignace Gamelin; l'enfant naquit en janvier 1730 et il fut inscrit sous le nom d'Eustache, César accepta également la paternité d'un couple de jumeaux que son amie Angélique lui présenta en mai 1732. Celle-ci se lassa alors de César et accorda ses faveurs à un montréaliste blanc, appelé Claude Thibault.

Angélique apprit en avril 1734 que sa maîtresse Madame de Francheville songeait à la mettre en vente lors des prochaines enchères; elle ne voulait pas courir ainsi le risque d'être éloignée de son nouvel ami Thibault; elle décida donc de se libérer des liens de l'esclavage en prenant la fuite vers la Nouvelle-Angleterre. Elle mit à cet effet durant la nuit du 10 au 11 avril 1734 le feu à la maison de Francheville, sise rue Saint-Paul en face de l'Hôtel-Dieu.

L'occasion paraît choisie de rappeler ce que fut l'esclavage en Nouvelle-France:

«Les guerres, qui se sont déroulées sur le sol canadien, n'ont pas été sans laisser de nombreuses victimes, tant du côté des assiégeants que de celui des assiégés. Elles se sont faites entre nations indiennes avant et après Jacques Cartier; elles ont consisté, à partir de la découverte française en affrontements fréquents, qui mirent aux prises les premiers occupants du sol et ceux qui avaient la mission de leur faire connaître la civilisation occidentale. En même temps, certaines peuplades accueillirent avec aménité les explorateurs européens et ne tardèrent pas à fumer avec eux le calumet de la paix; ce qui leur valut de subir des assauts dévastateurs de la part des tribus

Pour éviter que l'hypokaliémie ne s'installe insidieusement

Slow-K®

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

- Les dragées SLOW-K sont enrobées de sucre et agréables au goût
- Pas d'enrobage kératinisé
- SLOW-K renferme l'ion Cl^-, le sel physiologique qui convient
- La libération graduelle de la substance active facilite son absorption continue et son utilisation maximale par l'organisme
- Les dragées SLOW-K sont économiques

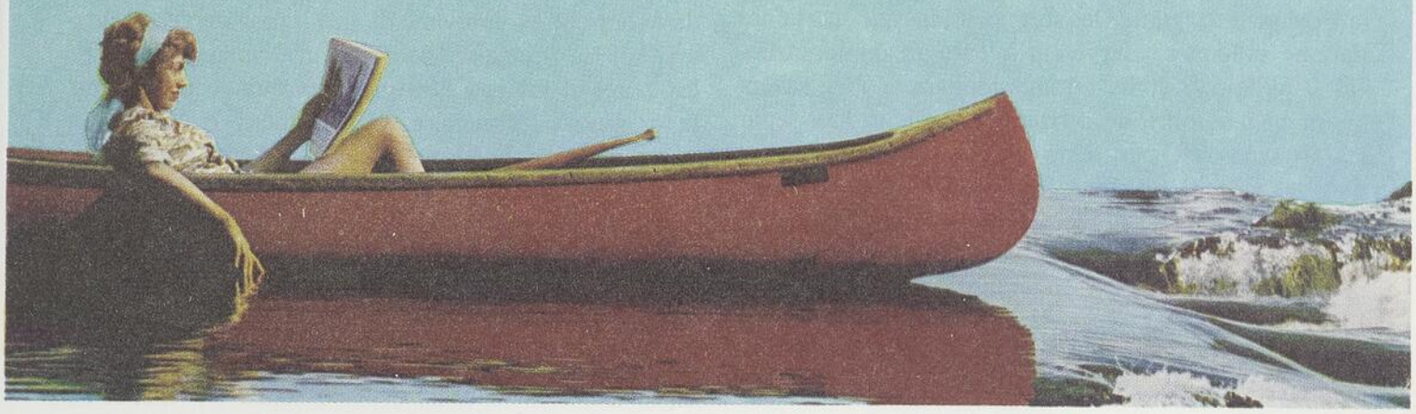
INDICATIONS—Tous les états où un supplément de potassium s'avère nécessaire et surtout durant le traitement prolongé ou intensif aux diurétiques.
La fuite potassique présente un danger particulier chez les malades souffrant de cirrhose hépatique grave ou de néphropathie chronique, chez les patients atteints d'œdème grave (surtout dans les cas où la diurèse est abondante), chez les patients soumis à un régime désodé 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 aux diurétiques	
Alcalose hypochlorémique	Stéarrhées
Syndrome de Cushing	Diarrhée chronique
Traitement aux stéroides	Iléite régionale
Cirrhose hépatique	Iléostomie
Affections caractérisées par des vomissements persistants ou de la diarrhée	Néoplasmes ou obstructions gastro-intestinales
	Colite ulcéreuse
Traitement à la digitale	

POSOLOGIE—La dose est à établir individuellement, suivant 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 mEqK$^+$) par jour ou tous les deux jours procure un supplément de potassium suffisant dans la plupart des cas. Administrer de préférence après les repas.
MISE EN GARDE—Il existe une corrélation probable entre l'emploi de comprimés enrobés contenant des sels de potassium, avec ou sans diurétiques thiazidiques, et l'incidence d'ulcération grave de l'intestin grêle. Ces préparations 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 abdominales, une distension abdominale, des nausées, des vomissements ou des hémorragies gastro-intestinales.
EFFET SECONDAIRE—Jusqu'à présent, on n'a signalé que trois cas d'ulcération intestinale, dont l'un d'étiologie douteuse.
PRÉCAUTIONS À PRENDRE—Administrer avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale grave, afin d'éviter une hyperkaliémie possible. Slow-K doit également être prescrit avec circonspection dans les états liés à un bloc cardiaque, une augmentation du taux de potassium sérique étant susceptible d'aggraver ce blocage.
CONTRE-INDICATIONS—Troubles de la fonction rénale se manifestant par de l'oligurie ou de l'azotémie, maladie d'Addison non traitée, myotonie congénitale, hypersurrénalisme lié à un syndrome génito-surrénal, déshydratation aiguë, crampes de chaleur et hyperkaliémie d'étiologies diverses.
PRÉSENTATION—Dragées (orange pâle) dosées à 600 mg de chlorure de potassium intégrés dans un noyau de cire inerte, à libération lente; flacons de 100, 1000 et 5000.
BIBLIOGRAPHIE:
1. O'Driscoll, B.J.: Potassium Chloride with diuretics, Br. Med. J. II:348, 1966.
2. Potassium deficiency in ambulant patients, Br. Med. J. II:191, 1967.
3. Wilson, G.M. Diuretics, Practitioner 200:39, 1968.
4. Hinman, E.J.: Potassium supplements and diuretics, Md. State Med. J. II:42, 1962.
5. Milne, M.D.: Potassium, Gen. Pract. 5:4, 1968.

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

Avant que votre patient ne soit entraîné vers un déficit potassique



Slow-K®

"Les dragées Slow-K (chlorure de potassium) constituent la seule forme satisfaisante de kalithérapie orale."[1]

Les patients suivant un traitement diurétique au long cours sont le plus exposés

"L'hypokaliémie est une complication notoire d'un grand nombre d'affections médicales et chirurgicales, mais elle peut aussi évoluer insidieusement chez les malades sur pied et atteindre un sérieux degré de gravité avant de pouvoir être diagnostiquée."[2]

Faute d'un traitement approprié, un déficit chronique du potassium intracellulaire peut à la longue entraîner une dégénérescence des tubules rénaux et du myocarde en même temps que des troubles neuro-musculaires.

"La fuite excessive de potassium est une complication fréquente survenant à la suite de l'administration de certains diurétiques et plus particulièrement les benzothiodiazines, le furosémide et l'acide éthacrynique."[3]

"Chaque médecin devrait envisager sérieusement l'emploi d'un supplément de potassium chez les patients soumis à un traitement prolongé aux diurétiques."[4]

"En règle générale, la façon la meilleure et la plus sûre de prescrire le potassium est de donner un comprimé connu sous le nom de SLOW-K . . . C'est je pense, de l'avis de la plupart, la forme d'administration la plus satisfaisante et la moins toxique. Les dragées sont agréables au goût et ne causent pas d'irritation gastrique ni d'ulcération de l'intestin grêle"[5], du fait de leur mécanisme à libération lente. Les dragées SLOW-K contiennent du chlorure de potassium, le sel qu'il faut.

C-3003

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

ennemies. Il y eut chaque fois de nombreuses victimes: des morts, des blessés et des prisonniers. Ces derniers, de tout âge et des deux sexes, étaient traînés en captivité et répartis entre les vainqueurs. «Les femmes dont le mari ou le fils a été tué, sont servies les premières, puis ceux qui avaient «passé commande»... Si les prisonniers ne sont pas assez nombreux, on remettra des scalps à la place. S'ils sont trop nombreux, le surplus sera dirigé vers les villages des alliés... Chez les Iroquois... le sort d'un prisonnier n'est pas toujours le même; ou il est condamné à être brûlé, ou il devient un esclave, ou il est adopté... S'il est adopté... il recevra le nom de celui qu'il a remplacé. Ceux qui deviendront esclaves ont un sort peu enviable; ils devront subir des humiliations, travailler durement et rester toujours en sursis d'exécution» [10].

Personne n'ignore le sort pénible que certaines nations indiennes réservèrent à leurs prisonniers français, militaires, civils ou missionnaires. Peu savent qu'un bon nombre de prisonniers indiens, saisis par les Français ou par leurs amis sauvages, vivèrent dans les villes de Québec, Trois-Rivières et Montréal dans un état de servitude absolue et que leur condition sociale répondait en tous points à la définition de l'esclavage. Beaucoup vinrent du territoire des Panis; à la longue, on ne parla plus au Canada d'esclaves, mais de «panis», susceptibles d'être mis en vente ou échangés et dont le travail apportait au maître une main-d'oeuvre gratuite.

Les puissants du monde, les bourgeois prospères et les professionnels bien nantis ont toujours vu d'un oeil complaisant l'offre de serviteurs à bon compte.

Les autorités de nombreux pays ont longtemps manifesté la plus large tolérance à l'égard de l'esclavage. Le premier esclave de la Nouvelle-France a appartenu à Guillaume Couillard qui l'aurait, en 1632, reçu à titre gracieux. Vers 1684, apparut en Nouvelle-France un marché discret où se faisaient l'achat ou la vente de captifs indiens et parfois de noirs, importés des Antilles ou d'Afrique sous l'étiquette équivoque de «bois d'ébène». Pendant près d'un quart de siècle, ce genre de transaction se fit en marge des lois; les administrateurs de la colonie fermaient les yeux sur une pratique dont ils étaient souvent les premiers bénéficiaires. En 1689, Louis XIV avait, à la demande du procureur Ruette d'Auteuil et de l'intendant Bégon, accordé à ses sujets du Canada le privilège d'acheter des esclaves noirs. La législation sur la servitude a été proposée par l'intendant Raudot et sanctionné par le Gouverneur Général de la Colonie le 13 avril 1709.

Si les esclaves noirs venus des pays éloignés étaient rares, les esclaves rouges étaient, par contre, assez nombreux. Les ordonnances des intendants Raudot (1709) et Hocquart (1730) visaient surtout ces derniers. A ceux qui se sont posés la question: l'esclavage a-t-il réellement existé au Canada français, Marcel Trudel a répondu dans l'affirmative et avec preuves à l'appui [11].

Si les noirs importés étaient rares, par contre les prisonniers indiens répartis entre les colons étaient nombreux. C'est à ce groupe que s'adressaient les ordonnances de Raudot.

Jacques Viger et Hippolyte Lafontaine, en 1859, Monseigneur Cyprien Tanguay dans son Dictionnaire généalogique des familles canadiennes, Hubert Neilson en 1906, Benjamin Sulte en 1911 et Monseigneur L.A. Paquet en 1913 ont tous reconnu l'existence de l'esclavage au Canada français. Viger et Lafontaine ont publié dans les Mémoires de la Société Historique de Montréal les fondements juridiques de l'esclavage au Canada français; Monseigneur Tanguay énuméra les noms d'environ 200 esclaves qui vécurent sous la domination française. Monseigneur L.A. Paquet n'a pas craint d'affirmer que cette tache de l'esclavage exista sous le couvert des lois [12]. Tout à l'opposé l'historien François-Xavier Garneau affirma que l': «on doit dire à l'honneur du gouvernement et du clergé canadien qu'ils ont toujours été opposés à l'introduction des noirs au Canada» [13].

Garneau, semble-t-il, ne voyait aucune similitude entre les esclaves noirs et les asservis indiens; il ne considérait pas comme des esclaves les Indiens connus dans tout le pays sous le nom de «panis». Or, Marcel Trudel a établi qu'il y eut, en fait, près de 4,000 esclaves au Canada français dont la très grande majorité portait à la suite de leur nom l'appellation de panis.

L'Ordonnance Raudot toucha deux groupes d'esclaves: les noirs venus d'Afrique ou des Antilles et les Indiens retenus en captivité par les Français.

Les esclaves noirs furent relativement peu nombreux pendant le siècle et quart que dura la tolérance de la servitude au Canada français. La majorité des esclaves étaient donc des Indiens qui venaient de toutes les parties de l'Amérique, occupées alors par les Français. Il va sans dire que les peuplades amies ne fournirent qu'un nombre infime d'asservis. Il y eut des Montagnais, par exemple, qui avaient été attribués contre leur gré à des habitants de Montréal ou de Québec, mais ils étaient considérés par leurs maîtres comme des domestiques, non comme des esclaves, puisqu'ils étaient libres de se marier à leur guise. Il n'en était pas ainsi de ceux qui furent faits prisonniers au cours des escarmouches survenues au coeur de l'Amérique, dans les territoires situés sur les bords du Missouri, du Mississipi ou des

PHASE UN

Sa ménopause vient
à peine de terminer

MAIS MAINTENANT DES
DOULEURS DORSO-LOMBAIRES
POST-MÉNOPAUSIQUES
(D'ORIGINE INDÉTERMINÉE)

pourraient être
le signe de nouveaux
troubles à venir.

PHASE DEUX

DOULEURS DORSO-LOMBAIRES

Elles peuvent être le signe d'un début d'ostéoporose

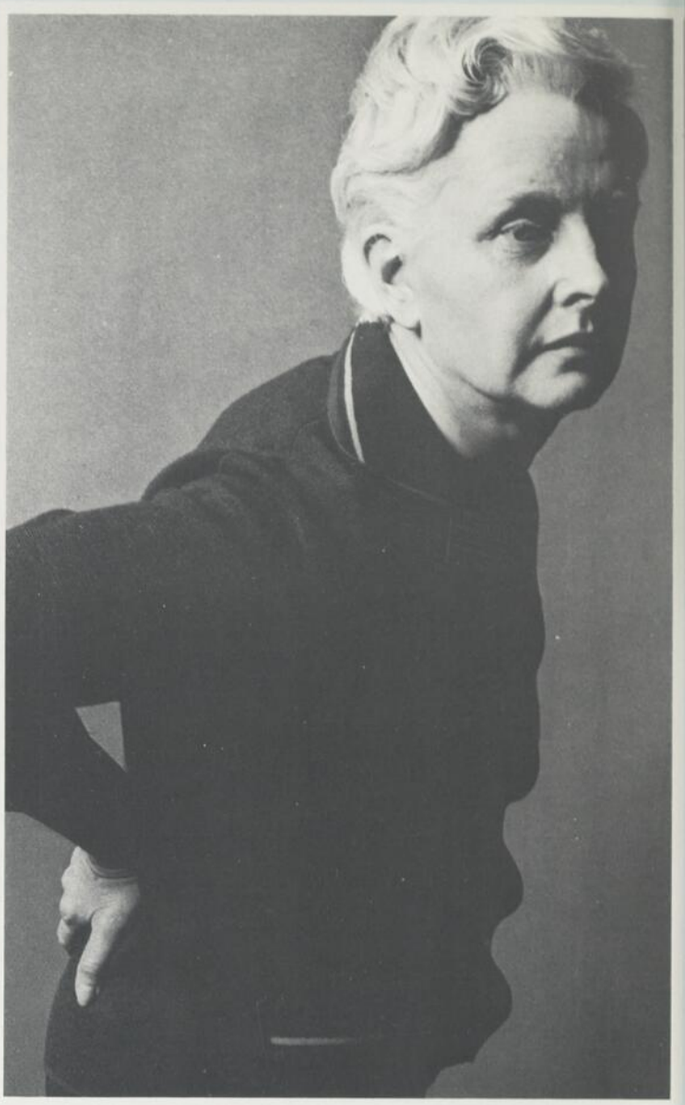
Les douleurs dorso-lombaires post-ménopausiques sont souvent apparentées à une carence calcique.

Un comprimé effervescent de

CALCIUM-SANDOZ® FORTE

PAR JOUR, ET UN RÉGIME ALIMENTAIRE RICHE EN CALCIUM.

PHASE TROIS



15 ans plus tard OSTÉOPOROSE et FRACTURES

La plupart des malades ostéoporotiques présentent un bilan calcique négatif.[1,2,3]

Un comprimé effervescent de

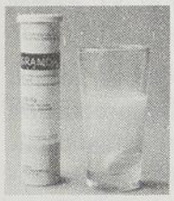
GRAMCAL®

PAR JOUR, ET UN RÉGIME ALIMENTAIRE RICHE EN CALCIUM.

DOULEURS DORSO-LOMBAIRES

CALCIUM-SANDOZ® FORTE

Chaque comprimé effervescent contient 500 mg de calcium élément.



OSTÉOPOROSE

GRAMCAL®

Chaque comprimé effervescent contient 1000 mg de calcium élément.

RÈGLES DE PRESCRIPTION

POSOLOGIE: Douleurs dorso-lombaires post-ménopausiques (ostéoporose débutante): un comprimé effervescent de Calcium-Sandoz Forte (dans un verre d'eau) par jour, et un régime alimentaire riche en calcium.

Traitement de l'ostéoporose: un comprimé effervescent de Gramcal (dans un verre d'eau) par jour, et un régime alimentaire riche en calcium.

COMPOSITION: Calcium-Sandoz Forte Chaque comprimé effervescent contient 2.940 g de gluconolactate de calcium et 0.30 g de carbonate de calcium et fournit 500 mg de calcium élément. **Gramcal** Chaque comprimé effervescent contient 3.08 g de gluconolactate de calcium et 1.50 g de carbonate de calcium et fournit 1,000 mg de calcium élément.

PRÉCAUTIONS: L'administration de doses élevées de calcium a donné lieu, à l'occasion, à de la diarrhée. D'autres malades par contre ont présenté, à l'occasion, de la constipation. Lorsque le calcium est administré par voie parentérale, on doit tenir compte de la possibilité d'une augmentation de la toxicité des dérivés digitaliques. Chez les diabétiques, il ne faut pas oublier que chaque comprimé de Calcium-Sandoz Forte renferme 0.868 g de saccharose, que la teneur en sucre à glacer des comprimés de Gramcal est de 0.187 g, et que chaque cuillerée à thé de sirop de Calcium-Sandoz renferme 1.05 g de sucre cristallisé. En ce qui concerne les malades soumis à un régime hyposodé, il faut se souvenir que le sirop de Calcium-Sandoz et le Gramcal sont dépourvus de sodium, mais que chaque comprimé de Calcium-Sandoz Forte renferme 276.3 mg de sodium élément.

CONTRE-INDICATIONS: Insuffisances rénales graves, hypercalciurie, hypercalcémie. En raison de leur teneur en sodium (Calcium-Sandoz Forte) ou en potassium (Gramcal), les comprimés effervescents sont contre-indiqués chez les malades présentant des maladies rénales avancées.

References: 1. Principles of Internal Medicine: ed. Harrison, T.R. et al, Section 12, Chap. 227. Osteoporosis: Rich, Clayton, p. 1339, 1966, 5th edition. 2. Cecil-Loeb Textbook of Medicine: ed. Beeson and McDermott, 13th edition, W.B. Saunders & Co. Philadelphia, 1971. Disease of the Bone: Robert P. Heaney, "The Osteoporoses", p. 1860. 3. Jowsey, Jennifer (Mayo Clinic): Modern Medicine of Canada, 21:57-64, 1966.

Renseignements complets, sur demande.

SANDOZ
DORVAL QUEBEC

Sandoz Pharmaceuticals,
Division de Sandoz (Canada) Limitée,
Dorval, Québec.

Grands-Lacs ou lors de l'invasion de l'Ouest Canadien, à l'époque où la Nouvelle-France s'étendait de l'Atlantique au Golfe du Mexique. LeMoyne d'Iberville, Cadillac, LaSalle, Duluth et leurs successeurs avaient hissé le drapeau de la France au-dessus du centre de l'Amérique de l'Arctique au Golfe du Mexique, à l'époque où ces régions étaient habitées par de nombreuses nations indiennes. Certaines d'entre elles s'associèrent aux Français; d'autres craignirent que le lien qui les unirait finisse par l'incompréhension mutuelle, la discorde, la déportation et la confiscation de leurs terres; d'où luttes incessantes et capture de part et d'autre de prisonniers.

Marcel Trudel a dénombré 2,472 sauvages dont l'état de servitude peut être établi. De ce nombre 2,309 ont vraiment été traités comme des esclaves, si l'on fait foi à certains documents officiels.

D'où venaient les captifs d'origine indienne? Les documents à ce sujet, tout imprécis qu'ils apparaissent parfois, indiquent que 1,684 asservis étaient désignés sous le nom de panis.

Le mot panis, féminin: panise, s'écrivait parfois un panisse et une panisse. Bougainville en a désigné l'origine géographique: «Un des commerces du (Poste de la Mer de l'Ouest) est en Panis; c'est une nation sauvage que l'on estime au nombre de 12,000 hommes; les autres nations lui font la guerre et nous vendent leurs esclaves» [14].

Marcel Trudel a ajouté à cette citation les détails suivants: «Bougainville donne cette brève définition: «nation située sur le Missouri et qui joue dans l'Amérique le rôle des nègres en Europe... Selon le mot de Bougainville, (la terminologie) des panis était de servir d'équivalent au bois d'ébène: les panis sont les nègres d'Amérique, sauf qu'ils sont rouges. Cette définition est absolument conforme à la législation de 1709; un panis est un esclave comme le nègre est esclave à moins d'avoir été affranchi» [15].

Les documents officiels, rédigés à partir de 1687, mentionnent la présence en Nouvelle-France des panis. Rares au début, ils apparurent après un certain temps dans les villes de la Nouvelle-France à un chiffre moyen de vingt nouveaux par année.

«Parmi les sauvages réduit en esclavage, les panis sont les seuls à apparaître chaque année avec cette continuité étonnante: Il y a vraiment un marché panis et il est bien exact d'affirmer que les panis sont le bois d'ébène de l'Amérique... Les panis apparaissent dans les documents avec la qualité d'esclaves ou avec celle de domestiques ou même, en quelques cas, d'enfants adoptifs... Mais dans le cas des panis, peu importe qu'ils soient libres ou esclaves au moment où nous les présentent les textes, c'est à titre d'es-

claves qu'ils sont tous sortis de leur lointain Missouri pour entrer au Canada Français... Au total, 1,782 sauvages esclaves sont venus de la vallée du Mississipi... à eux seuls les sauvages du Mississipi comptent pour une proportion de 72.1% » [16].

Les 1,684 panis dont on relève les noms dans les archives hospitalières et paroissiales du Canada français n'étaient pas les seuls Indiens dont l'esclavage était le lot; 43 venaient du Grand Nord, 167 étaient originaires des Grand-Lacs et 83 étaient natifs de l'Ouest Canadien.

Marcel Trudel a écrit que: «Nous sommes en mesure d'affirmer que les sauvages esclaves sont plus nombreux sous le régime français que sous le régime anglais:

de 1671 à 1760 inclusivement: 1,685 = 68.2%
de 1771 à la fin du siècle: 787 = 31.8%

On s'y attendait à cause de la législation Raudot, mais on s'étonne tout de même que l'esclavage indien ait pu durer jusqu'aux premières années du dix-neuvième siècle. L'inventaire des esclaves noirs n'a pas été plus facile que celui des esclaves rouges... D'une façon sommaire (on peut dire qu'il y eut)

717 nègres qui ont certainement été esclaves...
415 nègres qui ont probablement été esclaves...

Le premier esclave date de 1686 et le dernier de 1806...» [17].

La question se pose à l'esprit moins averti de savoir s'il y eut réellement un commerce d'esclaves au Canada? Les archives judiciaires contiennent des actes notariés qui prouvent que l'achat des esclaves se faisait comme toutes les transactions légales et faisaient mention de l'ordonnance de l'intendant Raudot qui stipulait la procédure d'achat et de vente des esclaves.

«Tous les Panis et nègres qui ont été achetés et qui le seront dans la suite appartiennent en pleine propriété à ceux qui les ont achetés comme esclaves. Les panis ne peuvent être réputés esclaves que tant qu'ils y demeurent et qu'ainsi, il n'est pas permis de les transporter pour les trafiquer ailleurs» [18].

Les esclaves étaient considérés comme des biens meubles et ils pouvaient servir de garantie dans les transactions financières. Marcel Trudel pense qu'il n'y eut pas de véritable marché public d'esclaves à Ville-Marie ou à Québec comme il s'en trouva à la Nouvelle-Orléans. Toutefois, il est reconnu que des esclaves ont été mis à l'enchère à Montréal et à Québec, mais ces événements auraient été exceptionnels.

On remarque que les actes notariés concernant la vente de l'esclave indiquaient l'âge de celui qui était considéré comme un bien-meuble. Des enfants noirs de six mois furent vendus en 1785 et en 1796 avec leur mère. Une étude statistique a démontré que sur 25 nègres mis en vente, 12 avaient moins de 20 ans, 10 étaient en dessous de trente ans et trois seulement avaient plus de trente ans. En règle générale, les esclaves noirs ou rouges faisaient l'objet des ventes privées. A noter que l'esclave noir coûtait deux fois plus cher que l'esclave rouge. Le domicile des propriétaires d'esclaves, recherché pendant une période de 125 ans environ, a permis d'indiquer qu'il y avait dans la région de Montréal: 1,847 esclaves dont 1,355 panis et 492 nègres, dans la région de Québec: 856, dont 436 panis et 420 nègres et dans la région de Trois-Rivières: 104, dont 93 panis et 11 nègres avant la conquête.

Les propriétaires d'esclaves étaient tous français; après 1760, ils l'étaient encore dans une proportion de 86.7%. Sous la domination française, ils occupaient en majorité une fonction officielle: celles de gouverneur, d'intendant, de conseillers, de haut-fonctionnaires de la justice ou d'officiers militaires. A partir du régime anglais, les maîtres d'esclaves se retrouvèrent dans toutes les classes. Des gouverneurs, des juges, des députés, des conseillers, des officiers de l'armée, des médecins, des notaires, des membres du clergé et des communautés religieuses possédèrent un ou plusieurs esclaves. L'Hôpital Général de Montréal et l'Hôtel-Dieu de Montréal en comptèrent un petit nombre, venus parfois comme malades et demeurés en place.

Trudel a compté 46 esclaves ayant appartenu à 22 médecins ou chirurgiens; le chirurgien Ferdinand Feltz pour sa part en posséda 10. Les 22 médecins ou chirurgiens qui ont acquis des esclaves furent les docteurs Antony, Davidson, A. Kennedy, Lamothe (de Lachenaie), Michel Sarrazin, Timothée Sylvain, André Arnoux, Claude Benoist, Joseph Benoist, Charles Blake, Antoine Briault, Jean-Baptiste Chapoton, Jean-Baptiste Jobert, Louis Nicolas Landriaux, Gabriel-Christophe Legrand, Henry Nicolas Loedel, Nicolas-Amable Morand, André Rapin, François Rieutord, Marien Tailhandier et Augustin Viger. Si le chirurgien Ferdinand Feltz eut dix esclaves à son emploi, son collègue Gabriel-Christophe Legrand n'en possédait que six.

Vingt de ces médecins ou chirurgiens n'eurent qu'un ou au plus deux esclaves.

Marcel Trudel a prouvé que les autorités civiles de la Nouvelle-France étaient favorables à l'introduction au pays des noirs et que la Compagnie des Indes avait qualité pour organiser l'envoi à Québec d'une cargaison de «bois d'ébène».

Si les médecins et chirurgiens ont eu des esclaves à leur service, il semble qu'il en fut ainsi des hôpitaux de la Nouvelle-France.

«C'est à l'hôpital Général de Montréal que se rattachent le plus d'esclaves. En 1763, Madame Charlotte-Gabrielle... de Verchères, veuve de M. Raimbault de Simblin, (lui) fait présent d'un panis, âgé de 15 à 16 ans. L'Année suivante, le négociant A.G. de Saint-Sauveur... donne une panisse d'environ 11 ans... A la même époque, l'hôpital possède un Sioux qualifié d'esclave... Madame d'Youville... a eu des esclaves qui lui appartenaient personnellement... Le panis Pierre devient la propriété de la veuve d'Youville (à la mort de son mari).,. La siouse Marie-Josept... est inscrite comme appartenant à la veuve d'Youville, alors Supérieure de l'Hôpital Général... Le 26 octobre 1766, on ondoie la panisse Marie Angélique... qui appartient à Mère d'Youville... Mère d'Youville pratique l'esclavage comme les gens de son temps; elle est d'ailleurs en compagnie de curés, de Jésuites, de sulpiciens et même d'évêques» [19].

«L'Hôtel-Dieu de Montréal semble bien être propriétaire de trois sauvagesses et d'une négresse: Marie, sauvagesse, inhumée le 23 novembre 1720, Marie, sauvagesse, inhumée le 14 janvier 1733, une panisse, inhumée le 1er mars 1737, une négresse Marie Charles, inhumée le 25 avril 1798 (actes de la paroisse Notre-Dame)... L'Hôpital Général de Québec possède un nègre de 24 ans... donné par le Gouverneur général de Beauharnois... nègre qui s'était enfui des colonies anglaises pour se réfugier à Québec; on le baptise le 22 mai 1733» [28].

Les propriétaires d'esclaves appartenaient à un des groupes sociaux suivants:

«haut-fonctionnaires: 316 esclaves (10.8%)
commerçants: 577 esclaves (19.8%)
militaires: 577 esclaves (19.8%)
médecins et chirurgiens: 46 esclaves (1.6%)
clergé et communautés: 43 esclaves (1.5%)
notaires: 38 esclaves (1.3%)
autres professions et métiers: 132 esclaves (4.5%)» [21]

La proportion des médecins et chirurgiens propriétaires d'esclaves fut minime; ils n'eurent à leur service que 1.6% de tous les esclaves, noirs ou rouges.

* * *

Il est amusant de retenir une hypothèse de Marcel Trudel sur la genèse de la coutume typiquement canadienne d'expliquer par l'action des sauvages la naissance des enfants du pays.

De jour ou de nuit:
(N) TUSSIONEX®
attrape toujours...
sa toux

- dosage b.i.d. (une seule dose dompte la toux pendant 8-12 heures)
- deux présentations commodes (comprimés & suspension)
- dosage pour bébés et enfants
- effets secondaires négligeables
- économique (12 comprimés et/ou 2 onces de suspension suffisent pour six jours)

(N) TUSSIONEX®
(Complexes résiniques d'hydrocodone et de phényltoloxamine)
(mise en garde: peut conduire à l'accoutumance)

PENNWALT
Pennwalt du Canada Ltée.
Division des Produits pharmaceutiques
393 Midwest Road
Scarborough, Ontario
MIP 3A6

«C'est un usage encore courant, au Canada français, de répondre aux enfants qui demandent d'où viennent les nouveaux-nés: "Les sauvages ont passé et ont laissé un bébé»; ailleurs, ce sont les choux... D'où vient aux Canadiens ce pudique recours aux sauvages? Peut-être simplement du voisinage avec les indigènes; mais si l'on se rappelle que tant de fois au cours du dix-huitième siècle les traiteurs sont descendus des pays d'En-Haut en ramenant de tout jeunes panis qu'ils avaient obtenus des sauvages, on peut tout aussi bien supposer que l'explication des naissances par le passage d'indigènes qui laissent un bébé dans le berceau, nous viendrait de notre époque d'esclavage» [22].

* * *

L'incendie consuma la maison, puis les bâtiments de Madame de Francheville et les flammes franchirent le côté opposé de la rue Saint-Paul pour envahir l'hôpital et la chapelle de l'Hôtel-Dieu.

L'incendiaire fut arrêtée et condamnée à subir son procès, mais son complice Claude Thibault ne pût être appréhendé par la maréchaussée.

> «Angélique fut condamnée à faire amende honorable, nue en chemise, la corde au cou, tenant en ses mains une torche ardente du poids de deux livres, au-devant de la principale porte et entrée de l'église paroissiale de la ville de Montréal, où elle sera menée et conduite par l'exécuteur de la Haute-Justice dans un tombereau servant à enlever les immondices, ayant Ecriteau devant et derrière avec le mot incendiaire et là, nu-tête et à genoux, déclarer que méchamment, elle a mis le feu et causé le dit incendie dont elle se repent et demande pardon à Dieu, au roi et à la Justice; ce fait, avoir le poing tranché sur un poteau qui sera planté au-devant de la dite église, après quoi, elle sera menée dans le même tombereau à la place publique pour y être attachée à un poteau avec une chaîne de fer et brûlée vive, son corps réduit en cendres et icelles jetées au vent» [23].

Le jugement était trop sévère et Angélique appela de cette sentence auprès du Conseil Supérieur; celui-ci maintint la condamnation à mort, mais supprima la peine du poing coupé et décida qu'elle serait pendue d'abord et brûlée après la mort. Soumise à la torture au moment du procès, Angélique avoua sa culpabilité, mais exonéra de toute complicité Claude Thibault. La sentence de mort fut exécutée comme prescrite.

Le troisième incendie de l'Hôtel-Dieu peut être considéré comme une nouvelle catastrophe pour les Religieuses Hospitalières et pour leurs malades. Les religieuses se réfugièrent d'abord dans la vieille buanderie des pauvres et dans une petite chapelle élevée au milieu du jardin, puis elles se séparèrent; les plus faibles se rendirent à la métairie Saint-Joseph, les autres à la métairie Saint-Joachim, où le menu est passé à l'histoire:

> «Les soeurs mangeaient leur petit morceau de lard sur le couvercle de la marmite empruntée au voisin, laquelle avait servi à la cuisson de l'unique plat» [25].

Les malades se logèrent dans une maison très vaste située près de la chapelle de Notre-Dame-du-Bon-Secours.

Les travaux de restauration de l'hôpital prirent de longs mois et l'Hôtel-Dieu réouvrit ses portes aux malades le 28 octobre 1735.

L'Hôtel-Dieu n'était pas à bout de ses épreuves. A peine le souvenir du troisième incendie commençait-il à s'estomper qu'une nouvelle épidémie envahit Ville-Marie.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie les autorités de l'Hôtel-Dieu de Montréal pour leur collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lefebvre, Esther — Marie Morin, premier historien canadien de Ville-Marie. Fidès, Montréal, 1959, p. 131 seg.
2. Pendant plus de 200 ans l'Hôtel-Dieu a conservé le même emplacement, à l'angle actuel nord-est des rues St-Paul et St-Sulpice. Il y a 16 ans, il s'est transporté avenue des Pins, au Mont-Sainte-Famille.
2. Lefebre, Esther. — loc. citato, 150.
3. *Ibid.*
4. Mondoux, soeur Maria. — loco-citato. L'Hôtel-Dieu, premier hôpital de Montréal, Thérien & Frères, Montréal, 1942, 239.
5. *Ibid.*, 242.
6. *Ibid.*, 242.
7. *Ibid.*
8. Histoire de la Congrégation Notre-Dame, vol. 2, Montréal, 1941.
9. Morin, Marie. — Annales de l'Hôtel-Dieu, cités par soeur Maria Mondoux, Esther Lefebvre et le docteur Léo Pariseau.
10. Raymond, Douville et J.D. Casanova: La vie quotidienne des Indiens du Canada à l'époque de la colonisation française. Hachette, Paris, 1967, p. 87.
11. Marcel Trudel: L'esclavage au Canada français. Presses Univ. Laval, Québec, 1960.
12. Mgr L.-A. Paquet: L'Esclavage au Canada. Mém. Soc. Royale du Canada, 1: 139-149, 1913.
13. François-Xavier Garneau: Histoire du Canada, vol. III, 4e édition, Québec, p. 167.
14. Bougainville: Mémoire sur l'état de la Nouvelle-France. R.A.P.Q., 51: 660, 1923-24.
15. Marcel Trudel, op. cit.
16. Bougainville, loc. cit., p. 660.
17. Marcel Trudel, op. cit., pp. 135-136.
18. Marcel Trudel, op. cit., pp. 48-49.
19. Marcel Trudel, op. cit., p. 149.
20. Marcel Trudel, op. cit., p. 154.
21. Marcel Trudel, op. cit., p. 154.
22. Marcel Trudel, op. cit., p. 331.
23. Boyer, Raymond. — Les crimes et les chffitiments du Canada français du XVIIe siècle. Cercle du Livre de France, 1966, 132.
24. Mondoux, Maria. — loc. cit., p. 289.

nouvelles pharmaceutiques

CALCIPARINE SOUS-CUTANÉE

Les Laboratoires Anglo-French sont heureux d'annoncer la mise sur le marché canadien d'une nouvelle héparine calcique, la calciparine sous-cutanée, utilisée en Europe depuis de nombreuses années.

L'intérêt d'une telle héparine réside dans son mode d'administration qui en permet l'utilisation par voie sous-cutanée.

À l'encontre de l'héparine sodique, lorsqu'injectée par voie sous-cutanée, l'héparine calcique ne possède point d'action chélatrice vis-à-vis l'ion calcium, élément constitutif très important de la substance fondamentale intercellulaire de l'endothélium des vaisseaux. L'utilisation de la calciparine sous-cutanée réduit ainsi la tendance à la production d'hématomes ou à la résoption accélérée de l'anticoagulant, phénomènes que l'on rencontre lors de l'injection d'une forte concentration d'héparine sodique dans le tissu cellulaire sous-cutané.

De plus, l'héparine calcique possède intégralement toutes les propriétés de l'héparine sodique et ses indications thérapeutiques et cliniques, ses contre-indications ainsi que ses effets secondaires sont les mêmes.

L'injection de la calciparine sous-cutanée permet son utilisation pendant une période beaucoup plus longue que celle permise par l'utilisation de l'héparine sodique par voie intraveineuse.

Quant à la posologie, comme dans tout traitement anticoagulant, il n'existe pas de standard. La dose probatoire suggérée est de 0.1 ml de Calciparine sous-cutanée par 10 kg de poids corporel.

La calciparine sous-cutanée est présentée en boîte de 10 ampoules de 0,8 ml contenant 20,000 u.i. d'héparinate de calcium, plus 10 seringues stériles.

Pour des renseignements additionnels on est prié de communiquer avec les Laboratoires Anglo-French, 4085, rue Griffith, Ville Saint-Laurent (Québec) H4T 1A9.

MÉDECIN

FONCTIONS :

- Fait partie d'une équipe multidisciplinaire.
- Participe et exécute des programmes de prévention et de soins médico-sociaux en accord avec les besoins du milieu et avec la participation des citoyens.
- Dispense à la population des services de consultation, de soins et de prévention individuels et/ou collectifs, au CLSC et à domicile.
- Donne des soins d'urgence de 1ère ligne.

EXIGENCES :

- Etre omnipraticiens reconnu par le Collège des médecins.
- Posséder une expérience des milieux économiquement faibles, de préférence.
- Avoir le goût et l'intérêt de travailler au sein d'une équipe multidisciplinaire.
- Flexibilité quant aux horaires de travail (possibilité de travailler le soir et/ou la fin de semaine).
- Capacité d'adaptation à des tâches nouvelles.

TRAITEMENT :

Selon les normes du M.A.S.

Faire parvenir votre curriculum vitae le plus tôt possible à **M. Clément Laurin**
CLSC Centre-Sud
1382 est, rue Ontario
Montréal, H2L 1S1

Hôpital Général de Montréal

COURS DE CHIRURGIE PAR CORRESPONDANCE

du 1er mars au 13 juin 1975

L'hôpital Royal Victoria, de concert avec l'hôpital Général de Montréal, offre un cours de chirurgie générale par correspondance. Ce cours a pour but de préparer le candidat aux examens du Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada et l'« American Board of Surgery ». Il est aussi orienté vers les chirurgiens praticiens désireux de se recycler.

Le programme, réparti sur 15 semaines, comprend un choix de questions et de références. Le cours est offert en langue anglaise seulement.

Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

La secrétaire,
Bureau de l'enseignement médical permanent,
Hôpital Général de Montréal,
1650, avenue Cedar,
Montréal, Québec, Canada,
H3G 1A4

Frais d'inscription : $100.00
Veuillez nous faire parvenir votre demande d'inscription avant le 15 mars 1975.
Tél.: (514) 937-6011, loc. 391.

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Atromide-S) 2022-3

Ayerst, Laboratoires (Orbénine) 2155-6

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. (Catapres) .. 2048-9

Ciba, Produits Pharmaceutiques
(Slow-Fe-folic) ..... Deuxième page de la couv.

Ciba, Produits Pharmaceutiques
(Slow-Fe-folic — posologie) 2147

Ciba, Produits Pharmaceutiques (Apresoline) 2027

Ciba, Produits Pharmaceutiques (Otrivin) 2047

Ciba, Produits Pharmaceutiques (Slow-K) 2172-3

CLSC Centre-Sud (Carrières et Professions) 2181

Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens) 2171

Desbergers Limitée (Anoryol) Quatrième page de la couv.

Eli Lilly (Canada) Ltée (Darvon-N) 2169

Frosst, Chas. E. & Cie (P.V.F.) 2044-5

Frosst, Chas. E. & Cie (Mégacilline) 2159

Geigy, Produits Pharmaceutiques
(Alka Butazolidine) 2162-3

Herdt & Charton Inc. (Marro-Dausse) 2033

Herdt & Charton Inc. (Sulfarlem) 2149

Hoechst Pharmaceuticals 2039

Hoechst Pharmaceuticals (Lasix oral) 2165-6-7

Hôpital Général de Montréal (enseignement médical) 2181

Lederle, Laboratoires (Aristocort/Minocin) 2029-30

Lederle, Laboratoires
(Logest 1.5/30 — Logest 1/50) 2150-1-2

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Indocid) .. 2160-1

Nordic Biochemicals Ltd. (Norbitone) ..... Enveloppe

Nordic Biochemicals Ltd.
(Acton-X et Duracton) ..... Troisième page de la couv.

Pennwalt of Canada (Tussionex) 2179

Sandoz Pharmaceuticals (Hydergine) 2041-2

Sandoz Pharmaceuticals (Calcium-Forte-Gramcal) 2175-6-7

Schering Corporation Limited
(Valisone/Valisone-G) 2035-6

Upjohn, Compagnie du Canada (Neo-Medrol) 2050

TABLE ALPHATBÉTIQUE DES MATIÈRES POUR 1974

— A —

Acébutolol. Propriétés antiarythmiques et antiangineuses de l' (Pierre Biron, Gérard Tremblay, Réginald Nadeau et André Proulx) 1974

Acétabulum. Fractures centrales de l' (Luc Racine, Edgar Lépine, Jacques Archambault et Ziad Mehio) 1960

Acide benzoïque par la glycine-n-acylase chez les individus normaux (l'enfant et l'adulte). Limites physiologiques de détoxication de l' (Chantal Tremblay, Serge B. Melançon et Louis Dallaire) 703

Acide folique chez les adolescents. L'apport alimentaire de l' (Mario Brisson, Alain Guay, Alain Lamoureux, José St-Cerny, Jitka S. Vobecky et Joseph Vobecky) 1385

Acides biliaires chez l'enfant en l'absence de résection intestinale. Malabsorption des (André Weber, Claude C. Roy, Liette Chartrand, Claude R. Morin et Micheline Van Caillie) 2089

Activité physique et le cœur. L' (Fernand Landry) 1091

Adénylcyclase hépatique dans des cas de tyrosinémie héréditaire. Etude in vitro de l' (André Lescault et Claude Laberge) 2137

Alavoine (1695-1764). Les médecins militaires au Canada : II — Charles (Lise Lapointe, Gilles Janson et Edouard Desjardins) 1790

Alcalose métabolique. Hypercapnie sévère consécutive à l' (André Gougoux, Michel Prud'homme et Jean Charest) 1955

Alcoolique en milieu psychiatrique. Caractéristiques cliniques, diététiques, biologiques et histologiques en relation avec l'ingestion d'alcool. L' (Richard J. Clermont, Ghislaine Pelletier et Suzanne Desrochers-Gauthier) 2095

Alcoolisme à la lumière de la psychiatrie comparée. L' (Henri F. Ellenberger) 1914

Alimentation de demain. L' (Monique Delisle, Lyse Genest, Yolande Larochelle, Louise LaRue, Colette Marchand et Odette Tardif) 528

Alpha-fœtoprotéine en pathologie clinique. L' (Luc Bélanger) 2123

Anesthésie légère à l'halothane pour implantation de cardiostimulateur. (André McClish, André Bénazéra et Pierre Lapointe) 853

Anévrysmes de l'artère rénale. Les (Pierre Meunier, Claude Beaudry, Roland Levy, Jacques Friborg, Serge Carrière, Raymond Barcelo et Louis Laplante) 1390

Anovulants. Infarctus du myocarde et (Jean-D. Jean, Yves Savard et André Bergeron) 1576

Anticorps anti-nucléoprotéine soluble et anti-acide désoxyribonucléique par une méthode radio-immunologique. La détection d' (Pierre Robitaille) 691

Anticorps cytotoxiques chez le futur greffé. Signification de la recherche des (Eva Prochazkova, Paul-Eugène Soucy et Fritz Daguillard) 424

Aorte abdominale. La paraplégie, une complication rare de la chirurgie de l' (Jean Lassonde et Fernand Laurendeau) 301

Arnoux. Les médecins militaires au Canada : André (Gilles Janson, Lise Lapointe-Manseau et Edouard Desjardins) 304

Artère rénale. Anévrysmes de l' (Pierre Meunier, Claude Beaudry, Roland Levy, Jacques Friborg, Serge Carrière, Raymond Barcelo et Louis Laplante) 1390

Arthrite rhumatoïde avec hémolyse cryopathique. (Gertrude Lehner-Netsch, Claude Petitclerc et Jean-Marie Delâge) 98

Arthrite tuberculeuse : à propos d'un cas et revue des conceptions actuelles touchant sa pathogénie. L' (M. Kaludi) 1949

Arthroscopie et ses perspectives rhumatologiques. L' (Monique Camerlain) 1262

Articulaires inflammatoires. La scintigraphie avec polyphosphate marqué au technétium dans la détection des maladies (Yves Lacourcière) 662

Ascite résistant des cirrhotiques. Le traitement de l' (A. Aronoff et I. Nayarai) 2081

Asphyxie du péripartum. Evaluation de l' (P.C. Gosselin, M. Roy, Paul D. Desjardins, J. Stocker, A. Deleon Laurenza et R. Usher) 1744

Atrésie tricuspidienne — étude anatomo-embryologique et clinique à propos de 11 observations. L' (Anne-Marie Rossignol, Georges Delisle et J.-Michel Guay) 833

Autopsie au Canada en l'année 1536. A propos de la première (Marcel Cadotte) 1791

Avenir pour l'an III de notre deuxième centenaire. Les perspectives d' (Edouard Desjardins) 53

— B —

Bibliothèque, l'atelier de travail du médecin. La (Edouard Desjardins) 1189

Biorythmes circadiens en médecine expérimentale. (Christian Poirel) 1542

Bronchospasme à l'histamine et le microchoc anaphylactique de Herxheimer par un extrait de bile. Protection contre le (P. Gauthier, J. Delagrave, G. Laflamme et G. Pelletier) 426

Bucco-pharyngée. Le lambeau cervical triangulaire dans la reconstruction de la cavité (Roger Poisson, Léon Daigle, André Gagnon, Michel Marceau, Marcel Ostiguy, Stephen Klemchuck et Pierre Franchebois) 1420

Bureaucratie et hôpital. Profession, (Gilbert Blain) 1365

Bureaucratie vs profession médicale : situation irréconciliable? (Monique Gratton-Amyot) 1357

— C —

Cancers chez le noir africain du Sénégal. Aperçu général de la répartition des (Marc Sankale, P.A. Menye et C. Quenum) 111

Canulation des vaisseaux lymphatiques cardiaques. Technique de (P. Julien, L. Gailis, A. Blouin et P.-E. Roy) 1941

Capacité physique des enfants canadiens : une comparaison entre les enfants canadiens-français, canadiens-anglais et esquimaux : 1. consommation maximale d'oxygène et débit cardiaque. La (Roy J. Shephard, Hugues Lavallée, Georges Larivière, Mirjana Rajic, Guy R. Brisson, Claude Beaucage, Jean-Claude Jequier et Robert LaBarre) 1767

Cardiaque par une perfusion continue du xénon radioactif. Application clinique de la mesure du débit (Philippe R. Richard et Harry M. Shizgal) 1064

Cardiopathies congénitales. Echocardiographie : II — Application dans quelques (Jean-Louis Laurenceau et Serge Gagné) 882

Cardiorespiratoire. Un système de contrôle universel du débit et de la pression pour l'assistance (R. Drolet, O. Jaseliunas et M.L. Cottinet) 656

Cardiostimulateur. Anesthésie légère à l'halothane pour implantation de (André McClish, André Bénazéra et Pierre Lapointe) 853

Cartographie hépatique causée par des afections avoisinantes des organes et des structures. Modifications de la (Jacques Lamoureux, André Levasseur et Michel Emond) 101

Catécholamines plasmatiques dans le test au glucagon pour le phéochromocytome. Valeur diagnostique des (S.J. Simard) 460

Cathéter « Swan-Ganz ». Etude comparative clinique de la pression veineuse centrale et de la pression pulmonaire bloquée. Utilisation du (Philippe F. Richard, Robert Demers et Lloyd D. MacLean) 1943

Cathéters chroniques expérimentaux chez le chien. Complications rencontrées à la suite d'implantation de (Emile Bertho et Robert Laforte) ... 1547

Cellulaire sur la morphologie du rénogramme isotopique chez le chien. Effet de l'hydration, de l'expansion et de la contraction du volume extra- (Patrick Vinay, Barna Vityé, Yousri Karakand, César Pison et Guy Lemieux) 54

Cellule parafolliculaire thyroïdienne du rat. Etude ultrastructurale de la sécrétion de la (Louis-Philippe Boulet et Georges Pelletier) ... 440

Cerveau et le langage, Le (André Rock Lecours) ... 232

Chimiothérapie intermittente de la tuberculose : une étude des problèmes impliqués et compte rendu des contributions faites récemment au Canada. La (L. Eidus, B. Pollak, A. Karagoz et M.M. Hodgkin) ... 1271

Chirurgie cardiaque. La contrepulsion par ballonnet intra-aortique dans les suites de la (Pierre Bédard, Y. Akyurekli et W.J. Keon) ... 1759

Cholécystite lithiasique aiguë et chronique. La cholécystectomie pour (André-B. Péloquin et Maurice Parent) ... 1409

Chromatographie gazeuse des acides organiques urinaires et sériques chez le nouveau-né. Etude comparative par (Serge Bernard Melançon, Bernard Grignon, Louis Dallaire et Michel Potier) ... 678

Chromosome 17 (46, XY, 17q +) chez un nouveau-né. Anomalie morphologique par duplication d'un (B. Fouquette, R. Rosenfeld et M. Cadotte) ... 1404

Circulation extra-corporelle chez le chien. (François Forest, Lise Langevin, Paul Stanley et Claude Chartrand) ... 1428

Circulation périphérique par méthode isotopique avant et après sympathectomie lombaire. Etude de la (Raymond Bernier, Eléonore Paquet et Camille Gosselin) ... 898

Cirrhoses alcooliques. Etude de la fibrinolyse chronique des (Claude Thuot et Louis Perron) ... 1400

Cirrhose alcoolique. Recherches sur deux nouveaux tests de dépistage précoce de la (Maurice Bélanger, Denis St-Hilaire et Alphée Lessard) ... 1557

Cirrhoses alcoolo-nutritionnelles. La circulation hépatique au cours des (Pierre-Michel Huet, Denis Marleau, Pierre Lavoie et André Viallet) ... 2069

Cirrhose: revue générale. Le traitement médical de la (Sheila Sherlock) ... 2054

Coagulation intravasculaire disséminée. Deux observations de (Lucille Martin et Jiri Toth) ... 89, 300

Cœur isolé de cobaye durant l'hypoxie et l'anoxie. Effet de l'alcool sur le (Minh-Hau Nguyen et Laimonis Gailis) ... 901

Cœur. L'activité physique et le (Fernand Landry) ... 1091

Cœur normal de l'homme et de l'animal et du cœur de l'homme dans différentes malformations acquises et congénitales (procédé nouveau). Morphologie interne et externe du (Emile Bertho) ... 282

Coma myxœdémateux et hyponatrémie dilutionnelle. (Guy Valiquette, Pierre Pesant et Ronald Matte) ... 1082

CONGRES

Commentaires sur le colloque du Comité national des professions de la santé mentale tenu à Toronto du 6 au 9 octobre 1974. (Albert Plante) ... 2153

Conseil de la recherche médicale au Québec ou le Conseil de la recherche de la santé du Québec. Le (Gilles Tremblay) ... 640

Conseil de la recherche médicale du Québec. Le (Jacques Genest) ... 231

Conseil de recherches médicales du Canada. La recherche médicale et les nouvelles politiques du (Guy Lemieux) 639

Contraceptifs oraux et l'écologie féminine. Les (Yves Lefebvre) ... 1933

Contraction ventriculaire gauche dans la maladie coronarienne. Etude de leurs conséquences sur les volumes ventriculaires gauches et description d'un index d'asynergie. Les altérations de la (Alain Solignac et Martial G. Bourassa) ... 699

Contrepulsion par ballonnet intra-aortique dans les suites de chirurgie cardiaque. La (Pierre Bédard, Y. Akyurekli et W.J. Keon) ... 1759

Convulsions en période néo-natale: évaluation de 21 cas. Les (Pierre Langevin) ... 465

Coqueluche. Le problème médico-social de la (Jean-Charles Claveau) ... 1611

Coronaire. Intérêt et limites de l'épreuve d'effort après chirurgie (Pierre Roy, Michel Lemieux et Gilles-R. Dagenais) ... 890

Coronarienne. Evaluation de la fonction ventriculaire gauche dans la maladie (Jean-G. Dumesnil) ... 895

Coude: écueils à éviter. Traumatismes du (R. Rizkallah et J.V. Fowles) ... 1746

Creutzfeldt-Jakob à forme pseudo-tumorale. A propos d'une maladie de (Jean-Claude Pechadre, Michel-N. Drolet et Claude Bélanger) ... 93

Cuivre dans l'organisme et son rôle dans la pathogénèse de la maladie de Wilson. L'utilisation du (Normand Marceau) ... 2104

Culture. Diverses facettes de la (Edouard Desjardins) ... 1541

— D —

Diabète de l'âge adulte. L'effet du passage du temps sur le (J.C. Jéguier, J. Melançon, R. Elie, M.A. Gagnon et L. Tétreault) ... 708

Diabète juvénile ou labile: une ou deux injections par jour? L'insulinothérapie dans le (Claude Catellier) ... 491

Diabète lipoatrophique. Etude sur la thermorégulation dans le (D. Brun, D.N. Gupta, C. Gagné, G. Bélanger, R.R. Tremblay) ... 434

Diabète sucré par un traitement chronique au tolbutamide. Diminution du retard de sécrétion insulinique au début du (André Nadeau et Claude Catellier) ... 413

Dimension scientifique de la médecine. La (Yves Morin) ... 411

Documentation et le médecin. La (Claude-Lise Richer) ... 1275

Dysplasie olfacto-génitale de Kallmann. La (G. Gariépy, R. Matte et L. Oliva) ... 1396

Dystrophie thoracique asphyxiante: revue de la littérature à propos de deux cas. (R. Bouliane et A. Slomic) ... 472

— E —

Echocardiographie: I — Aspect technique et application dans l'évaluation des valvulopathies mitrales. (Serge Gagné et Jean-Louis Laurenceau) ... 875

Echocardiographie: II — Application dans quelques cardiopathies congénitales. (Jean-Louis Laurenceau et Serge Gagné) ... 882

Ecole de Médecine Victoria. La vieille (Edouard Desjardins) 117

EDITORIAL :

Les perspectives d'avenir pour l'an III de notre deuxième centenaire. (Edouard Desjardins) ... 53

Le Conseil de la recherche médicale du Québec. (Jacques Genest) ... 231

La dimension scientifique de la médecine. (Yves Morin) 411

La recherche médicale et les nouvelles politiques du Conseil de recherches médicales du Canada. (Guy Lemieux) ... 639

Le Conseil de la recherche médicale au Québec ou le Conseil de la recherche de la santé du Québec. (Gilles Tremblay) ... 640

Aspects nouveaux de l'exploration de la fonction thyroïdienne. (Diego Bellabarba et Raphaël Bélanger) ... 641

Institut de Cardiologie de Québec. (André Moisan) ... 831

Les impondérables du journalisme médical. (Edouard Desjardins) ... 1025

La bibliothèque, l'atelier de travail du médecin. (Edouard Desjardins) ... 1189

Retenir les enseignements du passé, vivre au présent et préparer le futur. (Edouard Desjardins) ... 1355

Diverses facettes de la culture. (Edouard Desjardins) ... 1541

La médecine 1974, science et précision. (Jacques Turcot) 1709

Les sciences humaines et la médecine. (Edouard Desjardins) ... 1907

L'effort concerté de la profession médicale en hépatologie. (Carroll M. Leevy) ... 2051

L'hépatologie de demain. (Jacques Caroli) ... 2051

Encéphalopathie porto-cave. Les dilemmes du dispositif expérimental d'une expérimentation clinique: l'emploi du lactulose dans l' (Harold O. Conn) ... 2058

Enurésie. L'histoire naturelle de l' (François Sirois) ... 1266

Ergotisme — mal des ardents. A propos d'un cas d' (Mongi Chaoual et Paul Cartier) 85

Erythroblastopénie congénitale, phalange surnuméraire au pouce et luxation de la hanche. (Denis Paradis et Hervé Simard) 1599

Eugénique. Les mesures de la consultation (Pierre Philippe) 1100

Examen biométrique des sujets XXXXY, de leurs parents et de leurs germains. (A. Tumba) 1729

— F —

Faculté de médecine de Laval à Montréal demeure sans lendemain. Une souscription en faveur de la (Edouard Desjardins) 1798

Fœtale par étude du liquide amniotique et par échographie de la tête fœtale. Evaluation de la maturité (Adrien Dandavino, Robert Gauthier, Gilles Bernier et Jacques Desrosiers) 1071

Foie dans la coagulation et la fibrinolyse. Aspects physiopathologiques et expérimentaux du foie isolé. Le rôle du (Raymond Losito) 2107

Foie. La transplantation hétérotopique du (Jean-Guy Beaudoin et Lloyd D. MacLean) 2110

Foie. Les isoenzymes de la phosphatase alcaline dans les maladies du (Claude Petitclerc et Normand Brière) 2132

Futur. Retenir les enseignements du passé, vivre au présent et préparer le (Edouard Desjardins) 1355

— G —

Gastrite pseudo-lymphomateuse (pseudo-lymphome de l'estomac). (Kathleen Meagher-Villemure, Roger Gareau et Henri-Paul Lévesque) 717

Glaucome congénital. La trabéculotomie AB externo dans le traitement du (Gilles Brouillette) 1755

Granulomatose septique chronique: un syndrome de déficit immunitaire du système phagocytaire. La (Normand Lapointe et Michel Laverdière) 1736

Greffe de Knodt : une opération à proscrire. La (François Dubuc et Dai-Kha Dinh) 469

Greffé. Signification de la recherche des anticorps cytotoxiques chez le futur (Eva Prochazkova, Paul-Eugène Soucy et Fritz Daguillard) 424

Grossesse multiple : G.A.R.E. et F.A.R.E. (Guy Morand et Pierre Guimond) 296

Grossesse multiple. La (Rolland Bilodeau) 1108

— H —

Héparination des surfaces non biologiques. (Robert G. Guidoin, Pierre Bergeron et John A. Awad) 71

Hépatique au cours des cirrhoses alcoolo-nutritionnelles. La circulation (Pierre-Michel Huet, Denis Marleau, Pierre Lavoie et André Viallet) 2069

Hépatique causées par des affections avoisinantes des organes et des structures. Modifications de la cartographie (Jacques Lamoureux, André Levasseur et Michel Emond) 101

Hépatite associée à la prise de Konine: observation clinico-pathologique de 10 cas. (Claude Delage et Réal Lagacé) 1207

Hépatite B : aspects épidémiologiques et bases immunologiques de la physio-pathologie. Le virus de l' (Gilles Richer) 2116

Hépatite B dans la genèse de la maladie hépatique alcoolique. Rôle du virus de l' (Gilles Richer, Ginette Houle, Nader Morcos, Jacques Montambault, Fernand Turgeon et Denis Marleau) 1027

Hépatite virale du type B. Contribution de la microscopie à l'étude de l' (Shao-Nan-Huang) 2140

Hépatite virale : notions récentes. L' (Gilles Lapointe) .. 1573

Hépatologie de demain. L' (Jacques Caroli) 2051

Hépatologie. L'effort concerté de la profession médicale en (Carroll M. Leevy) 2051

Histoire de la médecine au Saguenay. Une page d' (Marcel Lapointe) 1615

Hôpital. Profession, bureaucratie et (Michel Bergeron) 1368

Hôpital universitaire au service de la communauté : point de vue de l'étudiant. L' (André Duranceau) 1371

Hormone de croissance (HGH) par la L-Dopa. Stimulation de (Léo Gosselon, Raymond Bolduc et Raymond Verreault) 1552

Hormones thyroïdiennes sur la réponse hypophysaire en prolactine (H-PR.) lors d'une épreuve de stimulation à la TRH. Influence des (Jean H. Dussault et Pierre Coulombe) 417

Hôtel-Dieu. Les trois incendies de l' (Edouard Desjardins) 2164

Hôtel-Dieu de Montréal : notes prises en passant. L' (Edouard Desjardins) 1806

Hydrocéphalie occulte et des atrophies cérébrales chez l'adulte. Le dépistage clinique, neuropsychologique et radioisotopique précoce de l' (M.I. Botez, Jean Léveillé, Luc Marchand, V. Beroniade, Thérèse Botez-Marquard et Louise Bérubé) 1032

Hypercapnie sévère consécutive à l'alcalose métabolique. (André Gougoux, Michel Prud'homme et Jean Charest) 1955

Hypokinétisme : la maladie du siècle. L' (Réjean Grenier) . 483

Hyponatrémie dilutionnelle. Coma myxœdémateux et (Guy Valiquette, Pierre Pesant et Ronald Matte) 1082

Hypophysaire idiopathique. Effets de la métopirone sur la déoxycorticostérone et le cortisol plasmatiques chez les enfants atteints d'insuffisance (François Szöts, Michel Lelièvre et Roland R. Tremblay) 448

Hypophysaire. L'utilité de l'épreuve au LH-RH dans l'évaluation de la fonction gonadotrope (A. Antaki, A. Chapdelaine, J. Van Campenhout et J.G. Rochefort) 1191

— I —

Ibuprofen comparé à l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la polyarthrite rhumatoïde. Essai thérapeutique de l' André Lussier, Jean Yves Lang, Daniel Hyhal et Monique Camerlain) 1381

Imipramine (Tofranil) chez l'enfant. Le propranolol dans les arythmies cardiaques par intoxication à l' (Michel Côté et Ghanem Elias) 1223

Incubation à flot continu. Un nouveau système d' (J. Letarte, A.E. Lambert et B. Jeanrenaud) 667

Infarctus du myocarde et anovulants. (Jean-D. Jean, Yves Savard et André Bergeron) 1576

Infarctus du myocarde. Rupture du cœur et (Michel Samson) 861

Insémination artificielle et utilisation d'une banque de sperme à la consultation de fertilité du CHUL. (Jacques-E. Rioux, Diogène Cloutier, Jean Mailhot et Jean-Paul Valet) 477

Institut de Cardiologie de Québec. (André Moisan) 831

Insuffisance mitrale par thermodilution. Etude quantitative de l' (Bruno Rossignol, Richard Goulet, Jocelyn Beauchemin et Yves Marquis) 903

Insulinothérapie dans le diabète juvénile ou labile : une ou deux injections par jour ? L' (Claude Catellier) 491

Intoxication alcoolique. Traitement de l' (Albert Nantel) .. 508

Isoenzymes de la phosphatase alcaline dans les maladies du foie. Les (Claude Petitclerc et Normand Brière) 2132

— J —

Journalisme médical. Les impondérables du (Edouard Desjardins) 1025

Jugulaire interne : la veine centrale par excellence. La (Tim Allen) 504

— L —

Lactulose dans l'encéphalopathie porto-cave. Les dilemmes du dispositif expérimental d'une expérimentation clinique : l'emploi du (Harold O. Conn) 2058

Langage. Le cerveau et le (André Rock Lecours) 231

Laparoscopie : anesthésie et pression veineuse centrale. (Donat Gagnon, Roberto Vecchio et Roger Brassard) 1608

L-Dopa. Stimulation de l'hormone de croissance (HGH) par la (Léo Gosselin, Raymond Bolduc et Raymond Verreault) 1552

Lésions du cœur droit dans le syndrome carcinoïdien. Etude histo-chimique et ultrastructurale. Les (M. Boulet, R. Lagacé et C. Delage) 844

Lésions musculaires induites par la P-phénylénediamine. Etude pathogénique des (Christiane Mascrès et Gaëtan Jasmin) 672

Leucémie expérimentale. Aspects chronobiologiques de la (Jean Ratte, Erhard Haus, Franz Halberg, Jürgen F. Kühl, Ronald Shiotsuka et John S. Najarian) 1201

Leucémie lymphoïde chronique. Caractéristiques immunologiques des lymphocytes T et B de malades atteints d'une (M. Tardieu, D. Thériault, J. Hébert et F. Daguillard) 431

LH-RH dans l'évaluation de la fonction gonadotrope hypophysaire. L'utilité de l'épreuve au (A. Antaki, A. Chapdelaine, J. Van Campenhout et J.G. Rochefort) 1191

Lithiase biliaire cholestérolique : pathogénie et traitement médical. La (Eldon A. Schaffer et Marc Beaudoin) 2061

Livres reçus 579, 760, 1317, 1822

Luxation de la hanche. Erythroblastonie congénitale, phalange surnuméraire au pouce et (Denis Paradis et Hervé Simard) 1599

Lymphatiques cardiaques. Technique de canulation des vaisseaux (P. Julien, L. Gailis, A. Blouin et P.-E. Roy) 1941

Lymphocytes T et B de malades atteints d'une leucémie lymphoïde chronique. Caractéristiques immunologiques des (M. Tardieu, D. Thériault, J. Hébert et F. Daguillard) 431

— M —

Main). La microchirurgie vasculaire et nerveuse (son application à la chirurgie de la (Robert W. Hakstian) 1750

Malade. La situation d'être (Guy Da Silva) 1920

Maladie de Sandhoff : étude clinique et génétique chez une enfant canadienne-française. (Serge Bernard Melançon, Michel Potier, Guy Geoffroy et Louis Dallaire) 1218

Maladie de Wilson. L'utilisation du cuivre dans l'organisme et son rôle dans la pathogénèse de la (Normand Marceau) 2104

Maladie lupique. La (Murat Kaludi) 279

Maladies métaboliques héréditaires au Québec. Dépistage des (André Grenier et Claude Laberge) 453

Malicorne ou les îles flottantes. (Marcel Portal) 1618

Marijuana et de tabac chez le chien. Effets après trois mois de l'inhalation de (N.D. Huy, L. Gaillis et P.E. Roy) ... 65

Médecine 1974, science et précision. La (Jacques Turcot) .. 1709

Médecins militaires au Canada : I — André Arnoux. Les (Gilles Janson, Lise Lapointe-Manseau et Edouard Desjardins) 304

II — Charles Alavoine (1695-1764) 1690

Mélanome métastatique traité chez une femme enceinte : implications pré et postnatales. (Tahmouresse Toussi, Madeleine Blais, Pierre Langevin, Philippe Ngassam et Claire Gélinas-Mackay) 1968

Métabolisme énergétique du foie de cobayes. Effets de l'intoxication à la méthionine sur le (André Lescault et Claude Laberge) 456

Métastases pulmonaires. Traitement chirurgical de (Alberto Perez y Perez et André Brassard) 1597

Méthionine sur le métabolisme énergétique du foie de cobayes. Effets de l'intoxication à la (André Lescault et Claude Laberge) 456

Microchirurgie vasculaire et nerveuse (son application à la chirurgie de la main). La (Robert W. Hakstian) 1750

Microchoc anaphylactique de Herxheimer par un extrait de bile. Protection contre le bronchospasme à l'histamine et le (P. Gauthier, J. Delagrave, G. Laflamme et G. Pelletier) 426

Microscope électronique à balayage. Le (Paul-Emile Messier) 727

Moelle osseuse par biopsie et par aspiration médullaire. Etude comparative de la (M. Gyger, J. Lamarche, J. Boileau, R. Lavallée, M. Lacombe, Y. Bonny et M.G. d'Angelo) 1433

— N —

Nécrologie :

Bélanger, Paul R. 406, 1184; Bergeron, Georges-Henri 406; Bergeron, Roland 406; Bernard, J.M. André 1980; Bernard, Pierre 1980; Bernier, Wellie 406; Boileau, J. Hervé 406; Bois, Elphège 1184; Boucher, Michel 406; Boulanger, Jacques 137; Descarreaux, Grégoire 750; Dupont, C.A. 1980; Ferland-Gravel, Marcelle 1980; Frenette, Roland 750; Gallai, Zoltan 408; Garant, Oscar (**Maurice Caouette**) 132; Gatien, Louis-Henri 138; Geoffroy, Marc 750; Grégoire, Claude 1980; Guilbeault, Albert (**Jeannette Lapointe**) 749; Hébert, Claude 1184; Lacasse, Fernand 1980; Lafortune, Luc 1184; Laliberté, Benoit 1980; Langlois, J.-Denis 1184; Laporte, Paul-Carmel 1184; Lavoie, Maurice B. 1980; Leblanc, A. 1980; Lefebvre, Jacques 408; Leroux, Wilfrid 408; L'Espérance, Pierre 1980; Magner, Desmond 137; Marchand, J.-P. Ernest 1184; Michaud, Jean-Baptiste Armand 1982; Millette, Ovila 138; Morin, Paul Gérard 408; Nguyen, Félix Dong 1186; Paris, Jean-Paul 753; Payette, Lorenzo 1184; Payeur, Léo Raymond (**Robert Lessard**) 129; Perron, Joseph M. 408; Piette, Jean 1982; Porter, Harry 753; Richer-Bell, Fernande (**Edouard Desjardins**) 408; Roy, François (**Edouard Desjardins**) 1978; Roy, Louis-François 1186; Roy, Louis-Philippe (**J.-C. Favreau**) 402; Saint-Germain, Prud'homme 137; (**J.C. Favreau**) 744; Savoie, J. Roméo 1982; Sirois, Jean 137; Tarneaud, Jean (**Valmore Latraverse**) 1186; Turgeon, André 753, 1186; White, Paul Dudley (**Paul David**) 126.

Néoplasie par stimulation de l'immunité — aspects expérimentaux (avec revue des questions discutées). Inhibition de la (Paul Lemonde) 1716

Neurilemmome du sacrum : présentation d'un cas. Le (Emile Vicas, Serge Bourdua et Fernand Charest) 1057

Neurobifromatose : hypertension rénovasculaire, sténose de l'aorte abdominale, de l'artère hépatique et de l'artère mésentérique supérieure. (Floribert Muboyayi, Hervé Blanchard, Ronald Guérin, Jacques Boisvert, Albert Royer et Pierre-Paul Collin) 1964

Nodules d'Aschoff. De la participation des histiocytes et des fibres musculaires dans la formation des (Paul-E. Roy) 913

Nouveau-né. Etude comparative par chromatographie gazeuse des acides organiques urinaires et sériques chez le (Serge Bernard Melançon, Bernard Grignon, Louis Dallaire et Michel Potier) 678

— P —

Pancréatite aiguë. A propos de 135 cas consécutifs de (Emile Simard, Gérard Gagnon, Edouard Beaudry, François Brisson, Claude Bergeron et Aubin Charbonneau) . 1578

Paquin. Un pamphlétaire sans pitié, le docteur Elzéar (1851-1947). (Edouard Desjardins) 2006

Paraplégie, une complication rare de la chirurgie de l'aorte abdominale. La (Jean Lassonde et Fernand Laurendeau) 301

Passé, vivre au présent et préparer le futur. Retenir les enseignements du (Edouard Desjardins) 1355

Péripartum. Evaluation de l'asphyxie du (P.C. Gosselin, M. Roy, Paul D. Desjardins, J. Stocker, A. Deleon Laurenza et R. Usher) 1744

Personnalité du thérapeute. La (Camille Laurin) 1929

Phalange surnuméraire au pouce et luxation de la hanche. Erythroblastopénie congénitale, (Denis Paradis et Hervé Simard) 1599

Phéochromocytome. Valeur diagnostique des catécholamines plasmatiques dans le test au glucagon pour le (S.J. Simard) 460

Pied plat antérieur. Le (Vincent Laperrière) 1589

Plaquettes, ADP, AMP(c) et drogues antiplaquettaires. (Georges Gascon, Jules Trudel, Antoine Rabbat, Jacques Trudel et Camille Dufault) 1077

Pollution de l'eau dans la pathologie de l'environnement. La (Jean-Louis Bonenfant) 275

Polyarthrite rhumatoïde. Essai thérapeutique de l'ibuprofen comparé à l'acide acétylsalicylique (AAS) dans la (André Lussier, Jean Yves Lang, Daniel Myhal et Monique Camerlain) 1381

Polynucléaires et réduction du N.B.T. : utilisation d'une microméthode et son intérêt pratique en pathologie. (Caroline Le Prévost, D. Lafforêt, N. Lapointe et J.M. Dupuy) 1061

Poumon artificiel à membrane capillaire. Etude sur les facteurs influençant les performances d'un (John A. Awad et Le Phat Hai) 1711

Poumon artificiel en pneumologie. La place du (John A. Awad, Robert Guidoin, Louiselle Martin et Pierre J. Morin) 497

Praticien. Les ressources du (Charles Dumas) 1226

Présent et préparer le futur. Retenir les enseignements du passé, vivre au (Edouard Desjardins) 1355

Pression veineuse centrale et de la pression pulmonaire bloquée. Utilisation du cathéter « Swan-Ganz ». Etude comparative de la (Philippe F. Richard, Robert Demers et Lloyd D. MacLean) 1943

Profession, bureaucratie et hôpital. (Gilbert Blain) 1365

Profession médicale au Québec. L'origine de la (Edouard Desjardins) ..... I — 732, II — 918, III — 1112, IV — 1279, V — 1450, VI — 1891, VII — 2040

Profession médicale : situation irréconciliable ? Bureaucratie vs (Monique Gratton-Amyot) 1357

Prolactine (H-PR.) lors d'une épreuve de stimulation à la TRH. Influence des hormones thyroïdiennes sur la réponse hypophysaire en (Jean H. Dussault et Pierre Coulombe) 417

Propranolol dans les arythmies cardiaques par intoxication à l'imipramine (Tofranil) chez l'enfant. Le (Michel Côté et Ghanem Elias) 1223

Propranolol. Utilisation clinique du (Rafael Castan)) 1440

Protéines Y et Z : rôle physiologique et physiopathologique. Les (Seymour Mishkim) 2078

Prothèses vasculaires en dacron. Morphologie des dépôts formés lors du « preclotting » des (Robert G. Guidoin, Camille Gosselin, John A. Awad, Claude Rouleau, Geoffrey H. Haggis et Jacques Turcot) 1374

Psychiatre : la psychothérapie. Les ressources du (Henri F. Ellenberger) 1250

Psychiatre, le patient et la famille. Le (Henri F. Ellenberger) 930

Psychiatre. Les ressources du (Richard Michaud) 1240

Psychiatre sur la stérilisation chirurgicale. L'opinion du (Claude Plante) 1236

Psychiatrie et médecine générale :

Les ressources du praticien. (Charles Dumas) 1226

Les incidences psychologiques des interventions sur la sphère génitale. I (Charles Dumas) 1229

Les incidences psychologiques des interventions sur la sphère génitale. II (Jean-Louis Saucier) 1233

L'opinion du psychiatre sur la stérilisation chirurgicale. (Claude Plante) 1236

Les ressources du psychiatre. (Richard Michaud) 1240

Les ressources du psychiatre : la psychothérapie. (Henri F. Ellenberger) 1250

Psychologiques des interventions sur la sphère génitale. I — Les incidences (Charles Dumas) 1229

Psychologiques des interventions sur la sphère génitale. II — Les incidences (Jean-Louis Saucier) 1233

Psychose. A la recherche de la réalité perdue ou problématique de la (Noël Montgrain) 516

Psychothérapies d'inspiration psychanalytique. Les (Pierre Doucet) 1926

Puberté. Aspects endocriniens. Physiologie de la (Guy Olivier) 511

— R —

Rédacteur en chef de L'Union Médicale pour l'année 1973. Rapport du 1020

Rénogramme isotopique chez le chien. Effet de l'hydratation, de l'expansion et de la contraction du volume extra-cellulaire sur la morphologie du (Patrick Vinay, Barna Vityé, Yousri Karakand, César Pison et Guy Lemieux) 54

Rétroaction biologique. Les applications thérapeutiques de la (Yvon-Jacques Lavallée et Yves Lamontagne) 264

REVUE DE LIVRES .. 312, 939, 1129, 1294, 1465, 1819, 1996, 2153

Revue de périodiques 138, 542, 754, 1122, 1458, 1816, 1982

Rhabdomyome chez un nourrisson. Correction chirurgicale d'une sténose pulmonaire causée par un (Gilles Raymond, Claude Chartrand, Ronald Guérin, Christa Kratz et Paul Stanley) 1763

Rhumatismales. Dépistage des facteurs anti-nucléaires dans les maladies (H.A. Ménard, D. Myhal, M. Camerlain et A. Lussier) 722

— S —

Sciences humaines et la médecine. Les (Edouard Desjardins) 1907

Scintigraphie avec polyphosphate marqué au technétium dans la détection des maladies articulaires inflammatoires. La (Yves Lacourcière) 662

Scintigraphie osseuse au polyphosphate en oncologie. La (François Lamoureux, Jacques Lamoureux, Gérard Raymond et Flore LeBuis) 1255

Shunts porto-caves d'urgence. (Claude Bergeron et Roger Roberge) 1564

Sinus coronaire : correction chirurgicale chez un nourrisson de 3.6 kg. Retour veineux pulmonaire anormal complet au (Denis Desaulniers, Georges Delisle et Jean-Paul Després) 839

Somatomédine (Facteur de sulfatation). Mise à jour sur la (Monique Camerlain) 107

Statue. Briser la (Michel Bergeron) 1368

Sténose aortique supravalvulaire familiale. A propos de six cas de (Mauril Gaudreault, Jean-D. Jean, Yves Savard, Vincent Lapointe et Maurice Bélanger) 1582

Sténose aortique valvulaire par phonomécanographie. Evaluation de la (François Bernard et Jean-Claude Mercier) 870

Sténose pulmonaire causée par une rhabdomyome chez un nourrisson. Correction chirurgicale d'une (Gilles Raymond, Claude Chartrand, Ronald Guérin, Christa Kratz et Paul Stanley) 1763

Sténose pulmonaire sévère produite par un kyste hématique. (Alberto Perez y Perez et J. Sergio Franco-Vasquez) 1594

Stérile traitée avec des gonadotrophines humaines. Mesures de la FSH et de la LH plasmatiques chez la femme (Edouard Bolté et Robert B. Jaffe) 653

Stimulation par la LH-RH synthétique. Evaluation clinique de l'épreuve de (Guy C. Olivier, Jean-Guy Rochefort et Fernand Labrie) 685

Suicide et mass media. (Bernard S. Ménard et Suzanne Thibodeau-Gervais) 1785

Sujets XXXXY, de leurs parents et de leurs germains. Examen biométrique des (A. Tumba) 1729

Sympathectomie lombaire. Etude de la circulation périphérique par méthode isotopique avant et après (Raymond Bernier, Eléonore Paquet et Camille Gosselin) 898

Syndrome carcinoïdien. Etude histo-chimique et ultra-structurale. Les lésions du cœur droit dans le (M. Boulet, R. Lagacé et C. Delage) 844

(Syndrome de Kallmann). La dysplasie olfacto-génitale (G. Gariépy, R. Matte et L. Oliva) 1396

Syndrome de pseudohermaphrodisme mâle avec féminisation testiculaire. Effets de l'éthynil estradiol et des androgènes sur les paramètres de la fonction thyroïdienne dans le (Roland R. Tremblay, Guy Schlaeder et Jean H. Dussault) 421

— T —

Tabac chez le chien. Effets après trois mois de l'inhalation de marijuana et de (N.D. Huy, L. Gaillis et P.E. Roy) 65

Tétralogie de Fallot. Avant et après correction chirurgicale. Epreuves d'effort sous-maximal chez les enfants atteints de (Georges Delisle et P.M. Olley) 886

Tétrazolium nitré (NBT). L'épreuve au bleu de (Jacques Jolivet, Martin Laverdière, Gilles Richer, Jean Robert et Fernand Turgeon) 78

Thérapeute. La personnalité du (Camille Laurin) 1929

Thérapie comportementale dans les hôpitaux à sécurité maximum : théories, techniques, avantages et dangers. La (Yves Lamontagne) 1778

Thermorégulation dans le diabète lipoatrophique. Etude de la (D. Brun, D.N. Gupta, C. Gagné, G. Bélanger et R.R. Tremblay) 434

Thyroïdienne. Aspects nouveaux de l'exploration de la fonction (Diego Bellabarba et Raphaël Bélanger 641

Thyroïdienne dans le syndrome de pseudohermaphrodisme mâle avec féminisation testiculaire. Effets de l'éthynil estradiol et des androgènes sur les paramètres de la fonction (Roland R. Tremblay, Guy Schlaeder et Jean H. Dussault) 421

Thyroïdienne du rat. Etude ultrastructurale de la sécrétion de la cellule parafolliculaire (Louis-Philippe Boulet et Georges Pelletier) 440

Thyroïdienne. Le rôle du dosage de la TSH en pathologie (Raphaël Bélanger, Denis Bergeron, Diego Bellabarba et Suzanne Bédard) 643

Thyroïdiennes sur la réponse hypophysaire en prolactine (H-PR.) lors d'une épreuve de stimulation à la TRH. Influence des hormones (Jean H. Dussault et Pierre Coulombe) 417

Thyrozine sérique. Méthode de dosage radioimmunologique de la (Diego Bellabarba, Michelle Dallaire-Marceau et Raymonde Tremblay) 647

Tolbutamide. Diminution du retard de la sécrétion insulinique au début du diabète sucré par un traitement chronique au (André Nadeau et Claude Catellier) 413

Toxoplasmose en milieu québécois — II. Etude sérologique rétrospective chez la femme enceinte. La (Louise Martineau, Pierre Viens, Gilles Richer, Pierre Fugère et Fernand Turgeon) 272

Trabéculotomie AB externo dans le traitement du glaucome congénital. La (Gilles Brouillette) 1755

Transplantation hétérotopique du foie. La (Jean-Guy Beaudoin et Lloyd D. MacLean) 2110

Transplantation rénale. Etude de 50 cas. La (Marc Houde, Claude Beaudry, Edouard Bastien et Louis Laplante) 1051

TRH : II — Evaluation de la réponse thyroïdienne. Epreuve de stimulation à la (Jean H. Dussault et Pierre Coulombe) 274

Tuberculose : une étude des problèmes impliqués et compte rendu des contributions faites récemment au Canada. La chimiothérapie intermittente de la (L. Eidus, B. Pollak, A. Karagoz et M.M. Hodgkin) 1271

Tumeurs malignes de l'ovaire chez l'enfant et l'adolescente. (Desmond Paradis et Lucien Privé) 1601

Tyrosinémie héréditaire. Etude in vitro de l'adényl-cyclase hépatique dans des cas de (André Lescault et Claude Laberge) 2137

— U —

Union internationale des sociétés d'immunologie — Rapport du président (Brighton, 1974). **Les six ans d'existence de l'** (B. Cinader) 1908

— V —

Valvulaire de Lillehei-Kaster : évaluation à court terme chez 25 patients. La prothèse (Michel Lemieux, Denis Desaulniers Jean-Paul Després et Eléonore Paquet) 849

Valvulopathies mitrales. Echocardiographie : I — Aspect technqiue et application dans l'évaluation des (Serge Gagné et Jean-Louis Laurenceau) 875

Veineux pulmonaire anormal complet au sinus coronaire : correction chirurgicale chez un nourrisson de 3.6 kg. Retour (Denis Desaulniers, Georges Delisle et Jean-Paul Després) 839

Ventriculaire à l'aide de l'enregistrement intra-cavitaire : ses limites. Evaluation des troubles de conduction inter- (Marcel Gilbert) 866

Virus de l'hépatite B : aspects épidémiologiques et bases immunologiques de la physio-pathologie. Le (Gilles Richer) 2116

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS

— A —

AKYUREKLI, Y. ... 1759
ALLEN, Tim ... 504
ANTAKI, A. ... 1191
ARCHAMBAULT, Jacques ... 1960
ARONOFF, A. ... 2081
AWAD, John A. ... 71, 497, 1374, 1711

— B —

BARCELO, Raymond ... 1390
BASTIEN, Édouard ... 1051
BEAUCAGE, Claude ... 1767
BEAUCHEMIN, Jocelyn ... 903
BEAUDOIN, Jean-Guy ... 2110
BEAUDOIN, Marc ... 2061
BEAUDRY, Claude ... 1390, 1051
BEAUDRY, Édouard ... 1578
BÉDARD, Pierre ... 1759
BÉDADD, Suzanne ... 643
BÉLANGER, Claude ... 93
BÉLANGER, G. ... 434
BÉLANGER, Luc ... 2123
BÉLANGER, Maurice ... 1557, 1582
BÉLANGER, Raphaël ... 641, 643
BELLABARBA, Diego ... 641, 643, 647
BENAZERA, André ... 853
BERGERON, André ... 1576
BERGERON, Claude ... 1564, 1578
BERGERON, Denis ... 643
BERGERON, Michel ... 1368
BERGERON, Pierre ... 71
BERNARD, François ... 870
BERNIER, Gilles ... 1071
BERNIER, Raymond ... 898
BERONIADE, V. ... 1032
BERTHO, Émile ... 282, 1547
BÉRUBÉ, Louise ... 1032
BILODEAU, Rolland ... 1108
BIRON, Pierre ... 1974
BLAIN, Gilbert ... 1365
BLAIS, Madeleine ... 1968
BLANCHARD, Hervé ... 1964
BLOUIN, A. ... 1941
BOILEAU, J. ... 1433
BOISVERT, Jacques ... 1964
BOLDUC, Raymond ... 1552
BOLTE, Édouard ... 653
BONENFANT, Jean-Louis ... 275
BONNY, Y. ... 1433
BOTEZ, M.I. ... 1032
BOTEZ-MARQUARD, Thérèse ... 1032
BOULET, Louis-Philippe ... 440
BOULIANE, R. ... 472
BOURASSA, Martial G. ... 699
BOURDUA, Serge ... 1057
BOUTET, M. ... 844
BRASSARD, André ... 1597
BRASSARD, Roger ... 1608
BRIÈRE, Normand ... 2132
BRISSON, François ... 1578
BRISSON, Guy R. ... 1767
BRISSON, Mario ... 1385
BROUILLETTE, Gilles ... 1755
BRUN, D. ... 434
BRUNETTE, Jean-Réal ... 941

— C —

CADOTTE, Marcel ... 325, 754, 941, 1139, 1140, 1404, 1480, 1791, 1822, 1996, 2153
CAMERLAIN, Monique ... 107, 722, 1262, 1381
CAOUETTE, Maurice ... 137
CAROLI, Jacques ... 2051
CARRIÈRE, Serge ... 1390
CARTIER, Paul ... 85
CASTAN, Rafael ... 1440
CATELLIER, Claude ... 413, 491
CHAOUAL, Mongi ... 85
CHAPDELAINE, A. ... 1191
CHARBONNEAU, Aubin ... 1578
CHAREST, Fernand ... 1057
CHAREST, Jean ... 1955
CHARTRAND, Claude ... 1428, 1763
CHARTRAND, Liette ... 2089
CINADER, B. ... 1908
CLAVEAU, Jean-Charles ... 1611
CLERMONT, Richard J. ... 2095
CLOUTIER, Diogène ... 477
COLLIN, Pierre-Paul ... 1964
CONN, Harold O. ... 2058
CÔTÉ, Michel ... 1223
COTTINET, M.L. ... 656
COULOMBE, Pierre ... 274, 417

— D —

DAGENAIS, Gilles-R. ... 890
DAGUILLARD, Fritz ... 424, 431
DAIGLE, Léon ... 1420
DALLAIRE, Louis ... 678, 703, 1218
DALLAIRE-MARCEAU, Michelle ... 647
DANDAVINO, Adrien ... 1071
D'ANGELO, M.G. ... 1433
DA SILVA, Guy ... 1920
DAVID, Paul ... 129
DELAGE, Claude ... 844, 1207
DELAGE, Jean-Marie ... 98
DELAGRAVE, J. ... 426
DELISLE, Georges ... 833, 839, 886
DELISLE, Monique ... 528
DEMERS, Robert ... 1943
DESAULNIERS, Denis ... 839, 849
DESJARDINS, Édouard ... 53, 117, 140, 141, 304, 409, 732, 749, 918, 1020, 1025, 1112, 1123, 1126, 1129, 1130, 1132, 1136, 1142, 1189, 1279, 1299, 1304, 1308, 1310, 1312, 1317, 1355, 1450, 1460, 1462, 1463, 1465, 1470, 1471, 1474, 1475, 1476, 1480, 1541, 1690, 1798, 1806, 1821, 1891, 1907, 1978, 2006, 2040, 2158, 2163, 2164.
DESJARDINS, Paul D. ... 1744
DESPRÉS, Jean-Paul ... 839, 849
DESROCHERS-GAUTHIER, Suzanne ... 2095
DESROSIERS, Jacques ... 1071
DINH, Dai-Kha ... 469
DOUCET, Pierre ... 1926
DROLET, Michel-N. ... 93
DROLET, R. ... 656
DUBUC, François ... 469

DUFAULT, Camille ... 1077
DUMAS, Charles ... 1226, 1229
DUMESNIL, Jean G. ... 895
DUPUY, J.M. ... 1061
DURANCEAU, André ... 1371
DUSSAULT, Jean H. ... 274, 417, 421

— E —

EIDUS, L. ... 1271
ELIAS, Ghanem ... 1223
ÉLIE, R. ... 708
ELLENBERGER, Henri F. ... 930, 1250, 1914
ÉMOND, Michel ... 101

— F —

FAVREAU, J.C. ... 406
FOREST, François ... 1428
FOUQUETTE, B. ... 1404
FOWLES, J.V. ... 1746
FRANCHEBOIS, Pierre ... 1420
FRANCO-VASQUEZ, J. Sergio ... 1594
FRIBORG, Jacques ... 1390
FUGÈRE, Pierre ... 272

— G —

GAGNÉ, C. ... 434
GAGNÉ, Serge ... 875, 882
GAGNON, André ... 1420
GAGNON, Donat ... 1608
GAGNON, Gérard ... 1578
GAGNON, M.A. ... 708
GAILIS, L. ... 65, 910, 1941
GAREAU, Roger ... 717
GARIÉPY, G. ... 1396
GASCON, Georges ... 1077
GAUDREAULT, Mauril ... 1582
GAUTHIER, P. ... 426
GAUTHIER, Robert ... 1071
GÉLINAS-MACKAY, Claire ... 1968
GENEST, Jacques ... 231
GENEST, Lyse ... 528
GEOFFROY, Guy ... 1218
GILBERT, Marcel ... 866
GOSSELIN, Camille ... 898, 1374
GOSSELIN, Léo ... 1552
GOSSELIN, P.C. ... 1744
GOUGOUX, André ... 1955
GOULET, Richard ... 903
GRATTON-AMYOT, Monique ... 1357
GRENIER, André ... 453
GRENIER, Réjean ... 483
GRIGNON, Bernard ... 678
GUAY, Alain ... 1385
GUAY, J.-Michel ... 833
GUÉNETTE, Ronald ... 1763
GUÉRIN, Ronald ... 1964
GUIDOIN, Robert G. ... 71, 497, 1374
GUIMOND, Pierre ... 296
GUPTA, D.N. ... 434
GYGER, M. ... 1433

— H —

HAGGIS, Geoffrey H. ... 1374
HAI, Le Phat ... 1711
HAKSTIAN, Robert W. ... 1750
HALBERG, Franz ... 1201
HAUS, Erhard ... 1201
HÉBERT, J. ... 431
HODGKIN, M.M. ... 1271
HOUDE, Marc ... 1051
HOULE, Ginette ... 1027
HUANG, Shao-Nan ... 2140
HUET, Pierre-Michel ... 2069
HUY, N.D. ... 65

— J —

JAFFE, Robert B. ... 653
JANSON, Gilles ... 304, 1690
JASELIUNAS, O. ... 656
JASMIN, Gaëtan ... 672
JEAN, Jean-D. ... 1576, 1582
JEANRENAUD, B. ... 667
JEQUIER, J.C. ... 708, 1767
JOLIVET, Jacques ... 78
JULIEN, P. ... 1941

— K —

KALUDI, Murat ... 279, 1949
KARAGOZ, A. ... 1271
KARAKAND, Yousri ... 54
KEON, W.J. ... 1759
KLEMCHUCK, Stephen ... 1420
KRATZ, Christa ... 1763
KUHL, Jürgen F. ... 1201

— L —

LA BARRE, Robert ... 1767
LABERGE, Claude ... 453, 456, 2137
LABRIE, Fernand ... 685
LACOMBE, M. ... 1433
LACOURCIÈRE, Yves ... 662
LAFFORET, D. ... 1061
LAFLAMME, G. ... 426
LAFORTE, Robert ... 1547
LAGACÉ, Réal ... 844, 1218
LAMARCHE, J. ... 1433
LAMBERT, A.E. ... 667
LAMONTAGNE, Yves ... 264, 1778
LAMOUREUX, Alain ... 1385
LAMOUREUX, François ... 1255
LAMOUREUX, Jacques ... 101, 1255
LANDRY, Fernand ... 1091
LANG, Jean-Yves ... 1381
LANGEVIN, Lise ... 1428
LANGEVIN, Pierre ... 465, 1968
LAPERRIÈRE, Vincent ... 1589
LAPLANTE, Louis ... 1051, 1390
LAPOINTE, Gilles ... 1573
LAPOINTE, Jeannette ... 750
LAPOINTE-MANSEAU, Lise ... 304, 1690
LAPOINTE, Marcel ... 1615
LAPOINTE, Normand ... 1736
LAPOINTE, N. ... 1061
LAPOINTE, Pierre ... 853
LAPOINTE, Vincent ... 1582
LARIVIÈRE, Georges ... 1767
LAROCHELLE, Yolande ... 528
LA RUE, Louise ... 528
LASSONDE, Jean ... 301
LATRAVERSE, Valmore ... 1186
LAURENCEAU, Jean-Louis ... 875, 882
LAURENDEAU, Fernand ... 301
LAURENZA, A. Deleon ... 1744
LAURIN, Camille ... 1929
LAVALLÉE, Hugues ... 1767
LAVALLÉE, R. ... 1433
LAVALLÉE, Yvon-Jacques ... 264
LAVERDIÈRE, Martin ... 78
LAVERDIÈRE, Michel ... 1736
LAVOIE, Pierre ... 2069
LEBEAU, René ... 145, 146, 524, 560, 760, 1818, 1992
LEBUIS, Flore ... 1255
LECOURS, André Roch ... 232
LEEVY, Carroll M. ... 2051
LEFEBVRE, Yves ... 1933
LEHNER-NETSCH, Gertrude ... 98
LELIÈVRE, Michel ... 448
LEMIEUX, Guy ... 54, 639
LEMIEUX, Michel ... 849, 890
LEMONDE, Paul ... 1716
LÉPINE, Edgar ... 1960
LE PRÉVOST, Caroline ... 1061

LESCAULT, André ... 456, 2137
LESSARD, Alphée ... 1557
LESSARD, Robert ... 132
LETARTE, J. ... 667
LETONDAL, Paul ... 1132, 1294
LEVASSEUR, André ... 101
LÉVEILLÉ, Jean ... 1032
LÉVESQUE, Henri-Paul ... 717
LÉVY, Roland ... 1390
LOSITO, Raymond ... 2107
LUSSIER, André ... 1381
LUSSIER, A. ... 722

— Mc —

McCLISH, André ... 853

— M —

MacLEAN, Lloyd D. ... 1943, 2110
MAHONY, Patrick ... 324
MAILHOT, Jean ... 477
MARCEAU, Michel ... 1420
MARCEAU, Normand ... 2104
MARCHAND, Colette ... 528
MARCHAND, Luc ... 1032
MARLEAU, Denis ... 1027, 2069
MARQUIS, Yves ... 903
MARTIN, Louisette ... 497
MARTIN, Lucille ... 89, 300
MARTINEAU, Louise ... 272
MASCRES, Christiane ... 672
MATTE, Ronald ... 1082, 1390
MEAGHER-VILLEMURE, Kathleen ... 717
MEHIO, Ziad ... 1960
MELANÇON, J. ... 708
MELANÇON, Serge Bernard ... 678, 703, 1218
MÉNARD, Bernard S. ... 1785
MÉNARD, H.A. ... 722
MENYE, P.A. ... 111
MERCIER, Jean-Claude ... 870
MESSIER, Paul-Émile ... 727
MEUNIER, Pierre ... 1390
MICHAUD, Richard ... 1240
MISHKIM, Seymour ... 2078
MOISAN, André ... 831
MONTAMBAULT, Jacques ... 1027
MONTGRAIN, Noël ... 516
MORAND, Guy ... 296
MORCOS, Nader ... 1027
MORIN, Claude R. ... 2089
MORIN, Pierre J. ... 497
MORIN, Yves ... 411
MUBOYAYI, Floribert ... 1964
MYHAL, D. ... 722, 1381

— N —

NADEAU, André ... 413
NADEAU, Réginald ... 1974
NAJARIAN, John S. ... 1201
NANTEL, Albert ... 508
NAYARAI, I. ... 2081
NGASSAM, Philippe ... 1968
NGUYEN, Minh-Hau ... 910

— O —

OLIVA, L. ... 1396
OLIVIER, Guy ... 511, 685
OLLEY, P.M. ... 886
OSTIGUY, Marcel ... 1420

— P —

PAQUET, Éléonore ... 849, 898
PARADIS, Denis ... 1599
PARADIS, Desmond ... 1601
PARENT, Maurice ... 1409
PECHARDRE, Jean-Claude ... 93
PELLETIER, G. ... 426, 440
PELLETIER, Ghislaine ... 2095
PÉLOQUIN, André-B. ... 1409
PEREZ, Alberto Perez y ... 1594, 1597
PERRON, Louis ... 1400
PESANT, Pierre ... 1082
PETITCLERC, Claude ... 98, 2132
PHILIPPE, Pierre ... 1100
PISON, César ... 54
PLANTE, Albert ... 2153
PLANTE, Claude ... 1236
POIREL, Christian ... 1542
POISSON, Roger ... 1420
POLLAK, B. ... 1271
PORTAL, Marcel ... 1618
POTIER, Michel ... 678, 1218
PRIVÉ, Lucien ... 1601
PROCHAZKOVA, Eva ... 424
PROULX, André ... 1974
PRUD'HOMME, Michel ... 1955

— Q —

QUENUM, C. ... 111

— R —

RABBAT, Antoine ... 1077
RACINE, Luc ... 1960
RAJIC, MIRJANA ... 1767
RATTE, Jean ... 1201
RAYMOND, Gérard ... 1255
RAYMOND, Gilles ... 1763
RICHARD, Philippe F. ... 1064, 1943
RICHER, Claude-Lise ... 1275
RICHER, Gilles ... 78, 272, 1027, 2116
RIOUX, Jacques-E. ... 477
RIZKALLAH, R. ... 1746
ROBERGE, Roger ... 1564
ROBERT, Jean ... 78
ROBITAILLE, Pierre ... 691
ROCHEFORT, Jean-Guy ... 685, 1191
ROSENFELD, R. ... 1404
ROSSIGNOL, Anne-Marie ... 833
ROSSIGNOL, Bruno ... 903
ROULEAU, Claude ... 1374
ROY, Claude-C. ... 2089
ROY, M. ... 1744
ROY, Paul-E. ... 65, 913, 1941
ROY, Pierre ... 890
ROYER, Albert ... 1964

— S —

ST-CERNY, José ... 1385
ST-HILAIRE, Denis ... 1557
SAMSON, Michel ... 861
SANKALE, Marc ... 111
SAUCIER, Jean-Louis ... 1233
SAVARD, Yves ... 1576, 1582
SCHAFFER, Eldon A. ... 2061
SCHLAEDER, Guy ... 421
SHEPHARD, Roy J. ... 1767
SHERLOCK, Sheila ... 2054
SHIOTSUKA, Ronald ... 1201
SHIZGAL, Harry M. ... 1064
SIMARD, Émile ... 1578
SIMARD, Hervé ... 1599
SIMARD, S.J. ... 460
SIROIS, François ... 1266
SLOMIC, A. ... 472
SOLIGNAC, Alain ... 699
SOUCY, Paul-Eugène ... 424
STANLEY, Paul ... 1428, 1763
STOCKER, J. ... 1744
SZOTS, François ... 448

— T —

TARDIEU, M. 431
TARDIF, Odette 528
TÉTREAULT, Léon 708
THÉRIAULT, D. 431
THIBODEAU-GERVAIS, Suzanne 1785
THUOT, Claude 1400
TOTH, Jiri 89, 300
TOUSSI, Tahmouresse 1968
TREMBLAY, Chantal 703
TREMBLAY, Gérard 1974
TREMBLAY, Gilles 640
TREMBLAY, Raymonde 647
TREMBLAY, Roland R. 421, 434, 448
TRUDEL, Jacques 1077
TRUDEL, Jules 1077
TUMBA, A. 1729
TURCOT, Jacques 1374, 1709
TURGEON, Fernand 78, 272, 1027

— U —

USHER, R. 1744

— V —

VALET, Jean-Paul 477
VALIQUETTE, Guy 1082
VAN CAILLIE, Micheline 2089
VAN CAMPENHOUT, J. 1191
VECCHIO, Roberto 1608
VERREAULT, Raymond 1552
VIALLET, André 2069
VICAS, Émile 1057
VIENS, Pierre 272
VINAY, Patrick 54
VITYE, Barna 54
VOBECKY, Jitka S. 1385
VOBECKY, Josef 1385

— W —

WEBER, André 2089

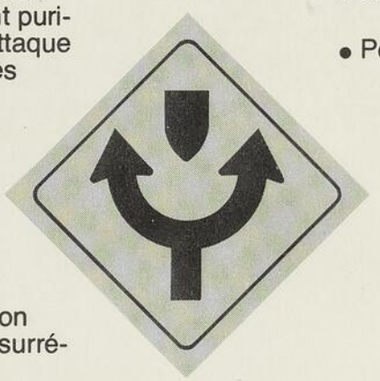
VOIE RAPIDE

ACTON-X 60 U.I.

ACTON-X est une solution stable d'ACTH injectable, hautement purifiée, qui permet une contre-attaque rapide et intense aux maladies suivantes:

- Asthme
- Rhinite allergique
- Fièvre des foins
- Allergies médicamenteuses
- Dermatoses
- État de choc
- . . . partout où une stimulation intense et rapide du cortex surrénalien est recherchée.

Pour injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses.
N.B. Si le traitement à l'Acton-X doit durer plus d'un ou deux jours, il est recommandé d'utiliser le DURACTON, l'ACTH d'action très prolongée.



LENTEMENT

DURACTON 40 U.I.

ACTH d'action très prolongée et hautement purifiée.

- Pour le *traitement prolongé et pratique* de la plupart des maladies allergiques citées ci-contre.
- *Stimule* spécifiquement le cortex surrénalien pendant plusieurs jours.
- DURACTON peut être utilisé pendant ou après un traitement prolongé aux corticostéroïdes. Il aide ainsi à prévenir une insuffisance surrénalienne possible.
- La *haute pureté* de DURACTON élimine les dangers d'effets secondaires dus aux contaminants.
- *D'emploi facile:* le Duracton est présenté prêt à être injecté.

Pour injections sous-cutanées ou intramusculaires seulement.

Contre-indications. Glomérulonéphrite, psychose, syndrome de Cushing, ulcère peptique actif, T.B. active ou récemment cicatrisée.

Effets secondaires. Rétention du sodium; insuffisance en potassium; peut dissimuler l'infection; rondeur du visage. On doit alors réduire la posologie. La sévérité des effets secondaires doit quelquefois être évaluée en regard du traitement.

Présentation: (Acton-X et Duracton): ampoule de 1 ml et fiole de 5 ml.

Renseignements complets fournis sur demande.

NORDIC Biochemicals Ltd.
Laval, Qué. Toronto, Ont.

Pr Anoryol®

Formule équilibrée

Faible teneur en oestrogène et progestine

Desbergers Limitée, Montréal, Canada

ACIM

Monographie du produit disponible sur demande

REÇU LE
24 FEV 1975
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE
DU QUÉBEC