

L'UNION MÉDICALE

TOME 96 — NUMÉRO 11
MONTRÉAL — NOVEMBRE 1967

DU CANADA

1872-1967

PÉDIATRIE

	AVANT-PROPOS	1329	
	<i>Gilles Leboeuf</i>		
	LA PÉDIATRIE	1330	ÉDITORIAL
	<i>Albert Royer</i>		
ESSOR DE LA PÉDIATRIE CANADIENNE-FRANÇAISE À MONTRÉAL DEPUIS 1950		1333	
	<i>Claire Laberge-Nadeau</i>		
ÉTIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT		1337	TRAVAUX ORIGINAUX
	<i>Jacques Letarte et Albert E. Renold</i>		
RECHERCHE D'AGENTS INFECTIEUX DU GENRE MYCOPLASMA DANS LES LEUCÉMIES INFANTILES		1345	
	<i>N. Lapointe, R. Raymond et L. Laflleur</i>		
CONSIDÉRATIONS CLINIQUES SUR LES MYOPATHIES DE L'ENFANT		1351	
	<i>E. Rossi</i>		
LA PUBERTÉ PRÉCOCE		1356	
<i>Jean-Marie Limal, Pierre Leduc, Gilles Leboeuf et Jacques Raymond Ducharme</i>			
AUTO-IMMUNITÉ DE LA THYROÏDE ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES		1371	
	<i>Louis Dallaire et Diana Kingsmill Flynn</i>		
LES CIRRHOSSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE CHEZ L'ENFANT		1376	
	<i>Claude Morin et Andrew Sass-Kortsak</i>		
ÉTUDE SUR L'ÉTIOLOGIE VIRALE DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT		1384	
	<i>G. Brillon et L. Laflleur</i>		
POLYCYTHÉMIE NÉO-NATALE. ASPECTS HÉMODYNAMIQUES		1388	
	<i>Jean-Claude Fournon</i>		
LES NÉPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES DE L'ENFANT		1394	RECUEIL DE FAITS
	<i>Jean-Guy Mongeau</i>		
LA CYSTINOSE		1402	
	<i>Jean Chagnon et Jacques Belley</i>		
PÉRICARDITE CONSTRICTIVE CHEZ UN ENFANT SE MANIFESTANT PAR UN SYNDROME D'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE		1407	
	<i>Suzanne Gervais, Conrad Pelletier, Paul Stanley, Gaétan Nolin et André Davignon</i>		
L'ANURIE CHEZ L'ENFANT		1414	REVUE GÉNÉRALE
	<i>Michèle Gagnan-Brunette</i>		
ÉVALUATION FONCTIONNELLE DES PROBLÈMES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT		1420	
	<i>Guy Rivard</i>		
PROBLÈMES DE SANTÉ DE L'ENFANT À L'ÉCHELLE INTERNATIONALE		1424	HYGIÈNE ET MÉDECINE SOCIALE
	<i>Albert Royer</i>		
LES MALADIES INFECTIEUSES D'HIER À AUJOURD'HUI		1432	VARIÉTÉS
	<i>J. H. Charbonneau</i>		
BULLETIN DE L'ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA		1436	BULLETIN DE L'A.M.L.F.C.
NÉCROLOGIE	1440	LIVRES REÇUS	1464
NOUVELLES	1446	L'UNION MÉDICALE EN 1898	1478
COMMUNIQUÉS	1454	NOUVELLES PHARMACEUTIQUES	1481

lors de la crise douloureuse...

ALGOVERINE

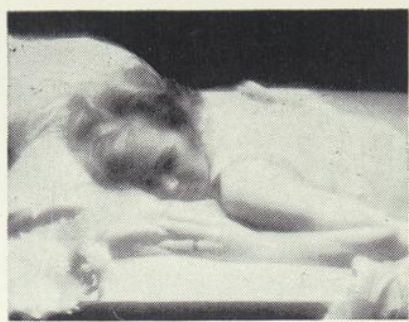
(phénylbutazone & Provérine*)

*Citrates de bis-(phényl-3-propyl) éthylamine "Rougier" Q.C. (Qualité Contrôlée)

pour une action analgésique et spasmolytique efficace dans la
dysménorrhée, les douleurs post partum et dans les ALGIES
musculaires, arthritiques et rhumatismales

Une fondation ROUGIER: L'INSTITUT de RECHERCHES APPLIQUÉES en THÉRAPEUTIQUE (IRAT)

ROUGIER



Après un
bon sommeil,
un bon réveil...



Doriden® (glutéthimide CIBA)

On a bien dormi, on se sent dispos... et la vie nous sourit. Mais quand l'insomnie trouble le repos nocturne, le jour qui lui succède n'est que grisaille et la tâche quotidienne une routine fastidieuse.

Pour vos patients que l'insomnie harcèle, fiez-vous à Doriden; vous leur assurerez un sommeil paisible, suivi d'un réveil lucide.

Indications

Insomnie; sédation diurne, pré-opératoire et obstétricale.

Posologie

Insomnie—0,5 Gm au coucher. *Sédation diurne*—0,125 Gm à 0,25 Gm trois fois par jour, après les repas. *Sédation pré-opératoire*—0,5 Gm le soir précédant l'intervention; 0,5 à 1 Gm 1 heure avant l'anesthésie. *Sédation obstétricale*—0,5 Gm au début du travail.

Effets secondaires

On observe parfois des nausées ou une éruption cutanée; ces symptômes sont réversibles.

Précautions à prendre

Comme lors de l'emploi d'autres sédatifs, il faut surveiller de

près les sujets atteints de troubles émotionnels soumis à un traitement prolongé au Doriden; la dépendance à cette médication est en effet possible chez cette catégorie de malades, bien que cela se produise rarement. Afin de limiter les réactions du sevrage, la posologie doit être réduite graduellement. *Tous renseignements détaillés sur les effets thérapeutiques, les effets secondaires et les précautions à prendre seront fournis sur demande.*

Présentation

Capsules, 0,5 Gm (bleu et blanc); flacons de 100 et 500. *Comprimés*, 0,5 Gm et 0,25 Gm (blancs, sécables); flacons de 100 et 500.

C I B A

OU LA RECHERCHE EST DE TRADITION



P SURMONTIL

NON PAS

un inhibiteur de la monoamine oxydase

NON PAS

une association de produits

MAIS

**UN PRODUIT à la fois
ANTI-DÉPRESSIF et
ANXIOLYTIQUE**

Pour renseignements complets
sur indications, posologie, contre-indications,
tolérance, réactions secondaires et précautions,
DEMANDEZ NOTRE BROCHURE

comprimés à 12.5 mg, 25 mg et 100 mg
ampoules de 2 ml contenant 25 mg pour injection I.M.

SURMONTIL, nom déposé de la trimipramine

poulenc LIMITÉE
8580 ESPLANADE, MONTRÉAL 11

Nouveau contraceptif per os



pour couvrir des besoins individuels

OVULEN* 0.5mg

Diacétate d'éthynodiol 0.5 mg avec 0.1 mg de mestranol

L'Ovulen 0.5 mg permet au médecin de choisir, parmi les contraceptifs per os, celui qui répondra aux besoins particuliers de chaque femme.

L'activité estrogénique de l'Ovulen 0.5 mg et son économie au point de vue métabolique peuvent représenter, pour les catégories de patientes suivantes, des avantages décisifs et faire du produit le contraceptif per os efficace dont elles ont besoin.

La patiente en période de préménopause—Il s'agit d'une femme de plus de 35 ans qui peut commencer à ressentir les symptômes d'une insuffisance estrogénique progressive mais qui, en même temps, désire s'assurer les avantages d'une médication contraceptive efficace.

La patiente qui éprouve les effets secondaires d'autres contraceptifs per os—Il s'agit d'une femme qui, sous l'influence d'autres anticonceptionnels per os, a souffert les effets secondaires désagréables d'une pseudo-grossesse. Cette patiente peut trouver dans l'Ovulen 0.5 mg le contraceptif qui lui convient.

Comme traitement de longue haleine—Il s'agit d'une jeune femme qui désire élever une famille suivant son plan personnel, projette d'employer des contraceptifs per os pendant une longue période. L'économie métabolique que permet l'Ovulen 0.5 mg peut répondre à ses besoins.

*Marque déposée

Vaste expérience clinique: En Amérique du Nord, 2731 femmes ont été observées pendant 24778 femme-cycles, soit pendant 1906 femme-années.

En Europe, 2998 femmes ont été suivies pendant plus de 22292 femme-cycles.

Aucun cas de grossesse imprévue n'a été signalé. Au total, 5729 femmes ont été suivies pendant plus de 47070 cycles, soit pendant 3620 femme-années. Aucun cas de grossesse non préméditée n'est survenu pendant cette période. Les résultats de cette vaste expérience clinique témoignent de l'efficacité de la médication contraceptive par l'Ovulen 0.5 mg per os.

Posologie—"Trois semaines de médication—une semaine sans médication".

Nouvelles patientes—elles commenceront à prendre les comprimés le cinquième jour du cycle menstruel (le premier jour de l'écoulement comptant comme jour UN) et elles continueront ce traitement suivant le calendrier "trois semaines de comprimés—une semaine sans comprimés".

Patientes ayant déjà pris d'autres contraceptifs—les patientes qui passent d'un autre contraceptif à l'Ovulen 0.5 mg devraient commencer à prendre l'Ovulen 0.5 mg une semaine après qu'elles ont cessé de prendre leur traitement contraceptif antérieur. Par la suite, elles poursuivront leur traitement à l'Ovulen 0.5 mg comme les autres, soit une semaine sans comprimés après trois semaines de comprimés.

Remarques—Il arrive parfois que de nouvelles patientes, et même des patientes ayant passé à l'Ovulen 0.5 mg après un autre traitement antérieur, constatent un "saignotement" ou un saignement inter-cycle durant les quelques premiers cycles. Ceci n'est que le reflet de la nouvelle adaptation de l'endomètre au nouveau rapport hormonal. Si un saignement différent du saignement normal par sevrage médicamenteux devait persister durant plusieurs cycles traités, le médecin, après avoir éliminé la possibilité d'une étiologie organique, devra envisager de donner à cette patiente l'Ovulen 1 mg.

Contre-indications et précautions—On ne devra pas prendre l'Ovulen:

En présence d'un cancer génital ou mammaire. En présence d'une maladie hépatique ou d'un trouble fonctionnel du foie. S'il existe des symptômes ou des antécédents de maladie thrombo-embolique. En présence d'un saignement vaginal laissé sans diagnostic, d'un épisode antérieur d'un accident cérébrovasculaire, d'une perte inexplicable de la vision, de défauts du champ visuel, de diplopie ou d'exophtalmie. Durant la période d'allaitement. En présence d'un trouble cardiaque ou rénal. Durant la grossesse. On devra se montrer prudent: Chez les femmes qui ont des antécédents d'une dépression psychiatrique et abandonner la médication si se manifestent des signes d'une récurrence de cet état. Chez les malades souffrant de maladies qui affectent le métabolisme du calcium et du phosphore. Chez les femmes ayant des antécédents d'épilepsie, de migraine ou d'asthme et qui risqueraient d'être défavorablement affectées par une rétention hydrique. En prescrivant des associations de progestine et d'estrogène, il faudra envisager les possibilités suivantes: Une tumeur fibroïde utérine pré-existante peut parfois augmenter de volume. Les besoins en insuline d'une diabétique peuvent être modifiés. Avant de prescrire l'Ovulen 0.5 mg, il faut procéder à un examen général complet de la patiente, y compris le prélèvement d'un frottis de Papanicolaou. Une documentation plus détaillée est envoyée sur demande.

L'Union Médicale

du Canada

DIRECTION SCIENTIFIQUE

MEMBRES D'HONNEUR

Georges Brouet, doyen,
Faculté de Médecine, Université de Paris;
J. François Cier, doyen,
Faculté de Médecine, Université de Lyon;
Francis Teyeau, doyen,
Faculté de Méd. et de Pharm. de Bordeaux;
Maurice Roch (Genève),
Pasteur Vallery-Radot (Paris),
R. Kourilsky (Paris),
Paul-Louis Chigot (Paris),
Paul Lamarque (Montpellier),
Guy Albot (Paris),

Le doyen de la Faculté de Médecine, Université de Montréal,
Lucien-L. Coutu;
Le doyen de la Faculté de Médecine, Université Laval, Québec,
Rosaire Gingras;
Le doyen de la Faculté de Médecine, Université d'Ottawa,
Jean-Jacques Lussier;
Le doyen de la Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke,
Gérald Lasalle;
Le président du Collège des Médecins et Chirurgiens de la P.Q.
Gustave Gingras;

Paul Letondal,
Rosario Fontaine,
Adélar Groulx,
Richard Lessard,

BUREAU DE RÉDACTION

Rédacteur en chef: Roma AMYOT

Secrétaire de la Rédaction:
André Barbeau

Adjoint à la rédaction:
Gilles Leboeuf

Assistant-rédacteur en chef:
Edouard Desjardins

BUREAU DE COLLABORATION

MM. André Barbeau, Raymond Barcelo, Jacques Bernier, Jean-Marc
Bordeleau, J.-R. Brunette, Jean Chagnon, Roland Charbonneau,
Luc Chicoine, André Davignon, Jacques Gagnon, Cecil Gendreau,
Ghislaine Gilbert, Fernand Grégoire, Pierre Grondin, Jules Hardy,

MM. M. Kaludi, Michel Lacombe, Pierre Lavoie, Simon Lauzé, R.
Lebeau, Gilles Leboeuf, Charles Lépine, Gérard Migneault, André
Proulx, Marcel Rheault, Rosario Robillard, Maurice St-Martin,
Léon Tétreault, Florent Thibert, André Viallet.

CORRESPONDANTS

MM. M. Pestel (Paris),
Donat-P. Cyr (Boston, Mass.),
A. Fontaine (Woonsocket),

MM. L. Mantha, L. Potvin (Ottawa),
J.-A. Denoncourt (Trois-Rivières).



ROTENSIN[®]

*Tension,
Anxiété, Agitation*

* Marque de capsules
chlorhydrate de
chlordiazépoxyde N.F.

* La chlordiazépoxyde
est maintenant recon-
nue comme nouvelle
drogue importante
dans les états de ten-
sion et d'anxiété.

Bibliographie et échantillons sur demande.

Disponible en 3 teneurs:

Capsule bleue et jaune 5 mg.
Capsule bleue et blanche 10 mg.
Capsule jaune et orange 25 mg.

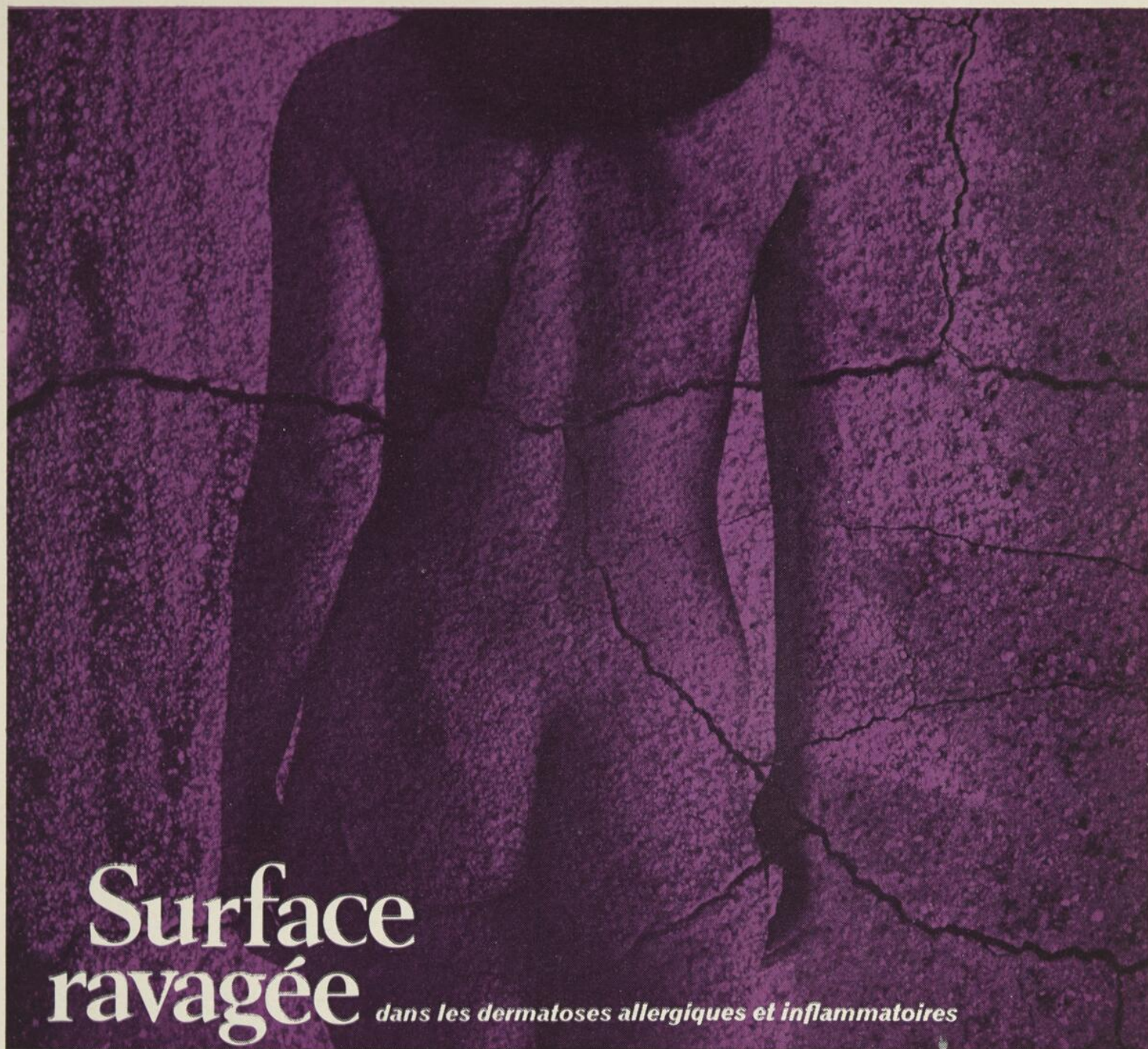


ELLIOTT-MARION CIE LTÉE

MONTREAL 9, QUÉBEC

FABRICATION CANADIENNE

* VENDU SOUS BREVET CANADIEN No 612497



Surface ravagée

dans les dermatoses allergiques et inflammatoires

Celestoderm-V* *se rapproche très étroitement de la corticostéroïde topique idéale*

Le corticostéroïde topique le plus actif. Des études comparatives faites sur l'activité¹ topique telle que déterminée par vaso-constriction, il ressort que le 17-valérate de betaméthasone est de 3.6 fois plus actif que l'acétonide de fluocinolone qui précédemment² s'était classée en tête comparativement au triamcinolone, à l'acétonide de triamcinolone, au flurandrénolone et à d'autres préparations corticostéroïdes pour usage topique.

Des progrès cliniques plus rapides peuvent être attendus avec CELESTODERM-V. Le haut degré d'activité topique, combiné avec une solubilité amé-

liorée par la micro-dispersion de l'agent actif procure une rémission rapide des lésions, et la durée du traitement en est souvent réduite.

Une efficacité clinique supérieure. Des études à double insu pratiquées en clinique sur 807 malades atteints d'eczéma et de psoriasis: "... prouvent qu'une meilleure réaction est obtenue avec le 17-valérate de betaméthasone qu'avec n'importe quel autre corticostéroïde employé,"³ incluant l'acétonide de fluocinolone, l'acétonide de triamcinolone, le fluandrénolone et l'hydrocortisone.

CELESTODERM-V et CELESTODERM-V/2 (17-valérate de betaméthasone) Un gramme de crème et d'onguent CELESTODERM-V contient 1 mg (0.1%) de 17-valérate de betaméthasone. Un gramme de crème et d'onguent CELESTODERM-V avec néomycine contient 1 mg (0.1%) de 17-valérate de betaméthasone et 3.5 mg (0.35%) de néomycine. Un gramme de crème et d'onguent CELESTODERM-V/2 contient 0.5 mg (0.05%) de 17-valérate de betaméthasone. **INDICATIONS** Traitement local des dermatoses allergiques et inflammatoires. **INDICATIONS** Traitement local des dermatoses allergiques et inflammatoires. La crème et l'onguent CELESTODERM-V avec néomycine sont indiqués dans les mêmes conditions, en cas d'infection ou de menace d'infection. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** Appliquer une légère couche deux ou trois fois par jour sur la région affectée. En cas de lésions rebelles, la corticostéroïdothérapie topique donne de meilleurs résultats en utilisant la méthode hydratante avec pansements occlusifs. **PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS** Les préparations CELESTODERM-V et CELESTODERM-V/2 sont contre-indiquées en cas de tuberculose de la peau, de varicelle, d'herpès simple et de vaccine. Elles ne doivent pas être employées dans l'oeil ni dans la région péri-oculaire. Les corticostéroïdes pouvant être absorbés par voie cutanée, il ne faut pas écarter, dans le cas d'un traitement occlusif prolongé, la possibilité de réactions métaboliques généralisées. Documentation complémentaire sur demande.

Schering CORPORATION LIMITED,
POINTE CLAIRE, QUE.

1) McKenzie, A.W., et Atkinson, R.M.: Arch. Dermatol., 89:741-746, mai 1964.

2) McKenzie, A.W.: Arch. Dermatol., 86: 611-614, novembre 1962.

3) Williams, D.I., et al.: Lancet, 1:1177-1179, 30 mai 1964. *Marque déposée

L'Union Médicale

du Canada

ADMINISTRATION

Président: Paul David
Vice-président: Paul Bourgeois
Secrétaire-trésorier: P.-R. Archambault

COMITÉ EXÉCUTIF ET DE PUBLICITÉ

MM. Paul David, Paul Bourgeois, Roma Amyot,
P.-R. Archambault et Édouard Desjardins.

BUREAU DE DIRECTION

MM. Roma Amyot, P.-R. Archambault, Albert Bertrand, Émile Blain, E.-Roland Blais, P. Bourgeois, Paul David, Édouard Desjardins, Origène Dufresne, Roger-R. Dufresne, Paul Dumas, Jacques Genest, Albert Jutras, Antonio Lecours.

MM. Jean-Louis Léger, Donatien Marion, Laurent Potvin, Raoul Roberge, Jean Saucier, L.-Charles Simard, Henri Smith, Pierre Smith.

PUBLICITÉ : Gilles R. Bauset :
1965 est, rue Bélanger, ch. 201, Montréal 35
Téléphone 722-3155

MEMBRE DU

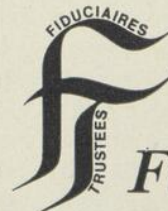


ADMINISTRATION ET SecrÉTARIAT :
5064, avenue du Parc, Montréal 8
Téléphone 273-3065



Profitez de l'expérience
et de la permanence
de nos services fiduciaires :

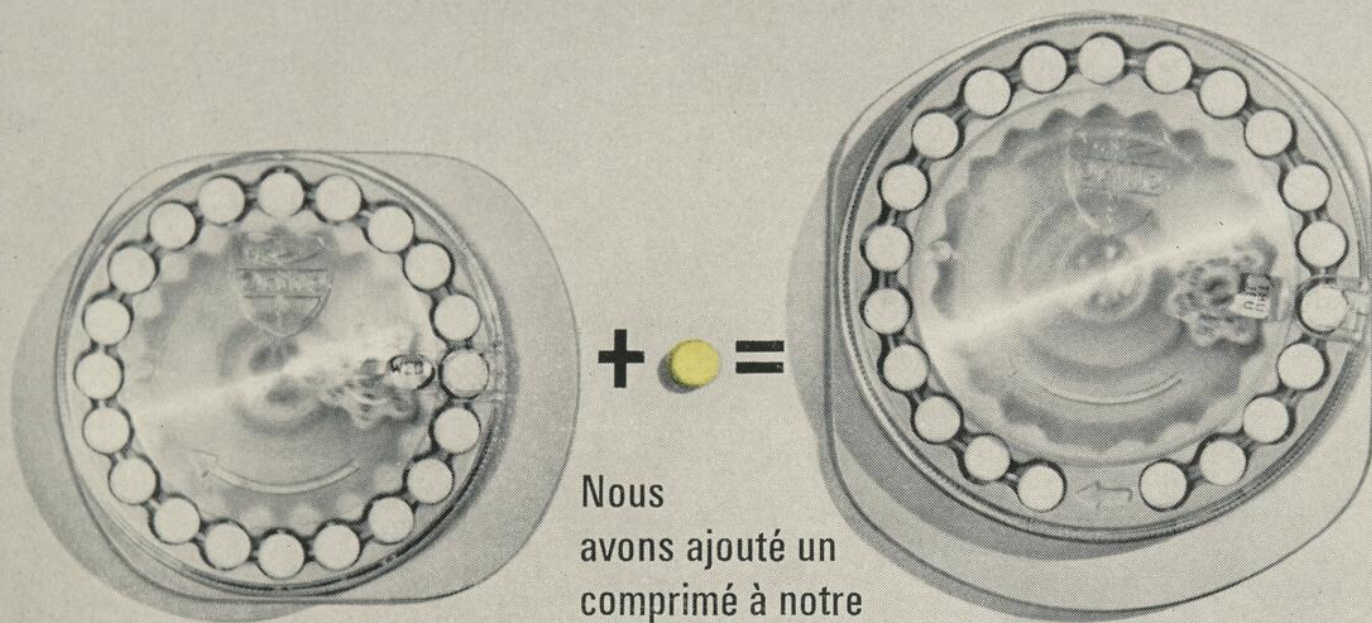
- analyse de plan successoral
- exécution et administration de successions
- administration d'immeubles
- garde et gestion de valeurs.



Fiduciaires

de la Cité et du District
de Montréal Limitée

1253 avenue McGill College
Tél.: 878-3351



Nous
avons ajouté un
comprimé à notre
DIALPAK afin que la patiente commence
toujours à prendre une nouvelle série de
comprimés ORTHO-NOVUM le même jour
de la semaine: mois après mois.
Rien de plus simple!

Ortho-Novum* 1 mg

COMPRIMÉS noréthindrone AVEC mestranol

Nouveau et pratique, voici le distributeur
DIALPAK* bilingue à 21 comprimés

Littérature détaillée sur demande
(y compris précautions et contre-indications).

ORTHO PHARMACEUTICAL (CANADA) LTD.,
Don Mills, Ontario



MEMBRE
ACFP

*Marque déposée

CONDITIONS DE PUBLICATION

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois.
Elle publie des travaux des Congrès, les communiqués de l'Association et des articles médicaux inédits.

L'abonnement est de quinze dollars par année (dix-huit dollars pour l'étranger).

Les manuscrits doivent être dactylographiés avec double interligne. Ils doivent être complétés par un résumé de l'article, rédigé en français et en anglais.

Les textes qui parviennent à la rédaction sont passés par quatre stades de révision :

On examine d'abord la structure matérielle des articles concernant la lisibilité, la présence des résumés français et anglais, la rédaction des références bibliographiques, le décompte et la qualité des figures et tableaux.

Les textes sont soumis au rédacteur en chef qui en fait un premier examen, puis à un comité de lecture qui effectue deux révisions : la première porte sur leur composition et leur forme; la seconde juge leur qualité de structure et de conception scientifiques.

Il est recommandé que chaque auteur fournisse son titre académique le plus important qu'il indiquera en sous-titre ou en renvoi de page et qu'il ajoute le nom complet du département ou de la section universitaire ou hospitalière à laquelle il appartient.

"L'Union Médicale du Canada" assume les frais de cinq illustrations pour chaque travail. Les illustrations supplémentaires sont payées par l'auteur. Nous n'acceptons pas de négatifs de clichés. Chaque illustration doit porter au verso le nom de l'auteur et les photographies devront être claires, de préférence noires et sur papier glacé. Les dessins doivent être effectués à l'encre de Chine sur papier blanc.

Pour obtenir des extraits, l'auteur doit en faire la demande directement à l'éditeur. Tous changements du texte de la galée entraînent des frais supplémentaires pour l'auteur.

L'index bibliographique de chaque travail doit être restreint aux indications les plus importantes. Le Journal se réserve toujours le droit de le limiter. Chaque indication bibliographique doit être fournie comme suit : nom de l'auteur, titre de l'article, nom du périodique, volume, page, mois (jour du mois si le périodique est hebdomadaire), année.

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 Gilles-R. Bauset, publiciste, 5064, avenue du Parc. Téléphone : 273-3065.

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

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

Le Ministère des Postes, à Ottawa, a autorisé l'affranchissement en numéraire et l'envoi comme objet de 2^{ème} classe de la présente publication.

MÉDECIN SPÉCIALISÉ EN CHIMIE

ministère des Affaires des anciens combattants
VANCOUVER

On demande un médecin spécialisé en chimie pour diriger la section de chimie de l'hôpital Shaughnessy. Le titulaire devra remplir, entre autres, les fonctions suivantes: entretenir des relations avec le personnel médical, contrôler la qualité, mettre en service de l'équipement nouveau et instaurer de nouvelles méthodes, enseigner au personnel résidant et aux technologues, et remplir, au besoin, d'autres fonctions connexes.

La nomination se fera dès qu'il se présentera un candidat compétent. Pour accéder à ce poste il faut être membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, être en possession d'un certificat émis par cet organisme ou d'un document équivalent reconnaissant le candidat comme spécialiste.

Faites parvenir toute correspondance et votre formule d'inscription à

CADRES DES SCIENCES BIO-PHYSIQUES
COMMISSION DE LA FONCTION PUBLIQUE DU CANADA
Ottawa 4 (Ontario)

Veuillez mentionner le numéro de concours 67-165-I

Belles carrières offertes aux MÉDECINS par la Fonction Publique du Canada

Des postes d'omnipraticiens et de spécialistes sont vacants, et d'autres le deviendront, dans le domaine des examens, du traitement, de l'hygiène publique et de l'administration médicale. Au fur et à mesure que les vacances se produiront, les nominations se feront aux ministères suivants:

- Santé nationale et Bien-être social
- Affaires des anciens combattants
- Commission canadienne des pensions

Les titulaires travailleront dans des centres médicaux, des hôpitaux, des laboratoires et des bureaux équipés à la moderne et jouiront des services d'un personnel de soutien. Les traitements offerts aux candidats seront proportionnels à leur compétence. Les avantages comprennent des vacances annuelles, des congés de maladie cumulatifs, un régime de pension de retraite et l'avancement au mérite.

On pourra faire des offres spéciales aux candidats qui possèdent une formation postuniversitaire, et des dispositions pourront être prises pour la rotation du personnel à l'intérieur du service.

Pour obtenir des détails et des formules d'inscription, écrivez à la

COMMISSION DE LA FONCTION PUBLIQUE DU CANADA
Ottawa 4 (Ontario)

Veuillez mentionner le numéro de concours 67-165.

®



*Si vous ne pouvez que contenir leur toux,
vous feriez aussi bien de prescrire quelque chose pour moi.*

La seule chose que l'on pourrait donner à une mère comme celle-ci serait une bonne dose de sympathie ou un tranquillisant. Mais vous pouvez très bien apporter un soulagement rapide à ces vilaines petites toux; prescrivez Novahistine-DH.®

S'il s'agit de ce genre de toux fatigante qui accompagne souvent les infections respiratoires ou les allergies, vous pouvez apporter un soulagement rapide avec Novahistine-DH. Son action décongestive et antitoux contrôle la fréquence et l'intensité des spasmes de la toux sans abolir le réflexe. La saveur fraîche au raisin de Novahistine-DH plaît aux enfants. ½ à 1 cuillerée à thé seulement toutes les quatre heures pour les enfants de 1 à 12 ans.

Incidemment, si la mère tousse aussi, les mêmes symptômes chez les adultes peuvent être soignés avec Novahistex-DH.® La dose recommandée est seulement d'une cuillerée à thé toutes les quatre heures. Ces deux préparations s'obtiennent dans les pharmacies et les hôpitaux.

Ces produits sont à utiliser avec précaution chez les personnes présentant de l'hypertension, du diabète sucré, de l'hyperthyroïdisme ou de la rétention urinaire. Les patients ambula-

toires devront être avertis qu'une certaine somnolence peut en résulter. Un dosage continu sur une période prolongée est contre-indiqué.

Chaque cuillerée à thé de 5 ml de Novahistine-DH (pour enfants) contient: chlorhydrate de phényléphrine 10 mg., chlorhydrate de diphénylpyraline 1 mg., Bitartrate de dihydrocodéïnone 1.7 mg. (attention: peut créer une addiction), chloroforme (approx.) 13.5 mg., l-menthol 1 mg. (sucrose 33%).

Chaque cuillerée à thé de 5 ml. de Novahistex-DH (pour adultes) contient les ingrédients ci-dessus mais la proportion de certains ingrédients est accrue: le chlorhydrate de phényléphrine est augmenté à 20 mg., le chlorhydrate de diphénylpyraline à 2 mg., le bitartrate de dihydrocodéïnone à 5 mg.

NOVAHISTEX-DH® pour adultes
NOVAHISTINE-DH® pour enfants

MEMBRE

ACFP

PITMAN-MOORE Division de Dow Chemical of Canada, Limited, Don Mills, Ontario



Le **Lirugen**

est vraiment un vaccin à une seule injection

Il n'a pas besoin de la globuline gamme. Son taux de réaction est le plus bas.⁸

Il donne une immunité durable!⁷

Lirugen, contrairement aux autres vaccins contre la rougeole, est dérivé d'une souche Schwarz plus atténuée du virus de la rougeole. Cette atténuation plus poussée réduit le taux de la réaction d'une façon si efficace que la nécessité d'une utilisation simultanée de la globuline gamme, ou d'une injection préalable de vaccin non-activé est supprimée. Le Lirugen n'a vraiment besoin que d'une seule injection.

Le Lirugen est tout à fait comparable aux autres vaccins vivants par son efficacité et par la durée de la protection qu'il procure. Les essais cliniques ont établi une efficacité de 97% à 100% chez des enfants sensibles à la rougeole.¹⁻⁶ Des témoignages de publication récente semblent prouver

qu'une seule injection de Lirugen devrait fournir une immunité à vie.⁷

Nous ne connaissons aucun autre vaccin qui puisse être comparé aux résultats que donne le Lirugen. Contre-indications: Grossesse, leucémie, lymphome et autres malignités généralisées; traumatisme cérébral chez les enfants de moins d'un an; maladie fébrile; allergie à la protéine des oeufs; néomycine ou streptomycine. Précautions: A utiliser prudemment chez les patients ayant des antécédents de tuberculose et les patients ayant été traités par stéroïdes, rayonnements, agents d'alcoylation et antimétabolites. Consultez les indications données sur la boîte avant d'administrer le Lirugen.

Références:

1. Schwarz, A. J. F.: Amer. J. Dis. Child., 103: 386-389, 1962
2. Krugman, S. et al.: Pediatrics, 31: 919-928, 1962

3. Andelman, S. L. et al.: J.A.M.A., 184: 721-723, 1963
4. Measles Vaccines: W.H.O. Technical Report Series No. 263, 1963
5. Schwarz, A. J. F.: Annales Paediatrici, 202: 241-253, 1964

6. Morley, D. C. et al.: Bull W.H.O. 30: 733-739, 1964

7. Krugman, S. et al.: J. Pediatrics, 66: 471-488, 1965

8. Cockburn, W. C. et al.: Bull W.H.O. 34: 223-231, 1966

MEMBRE

ACFP

PITMAN-MOORE Division de Dow Chemical of Canada, Limited, Don Mills, Ontario

NORDIC évolue au rythme des découvertes...



CORTIMENT DERMAL
CORTICAINE

— DERMATOLOGIE

CORTIMENT
GOUTTES OPHTHALMO-AURICULAIRES

— OPHTALMOLOGIE
— OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

CORTIMENT
SUPPOSITOIRES (JUNIOR-REGULIER-FORTE)

— PATHOLOGIE ANO-RECTALE



Fabriqué par:
NORDIC BIOCHEMICALS LTD.
filiale du
LABORATOIRE OCTO LTÉE
Montréal



Ⓝ

*Pour le vaste champ
de la douleur modérée*

PERCODAN[®]

(sels d'oxycodone et d'homatropine, plus APC)

*Son usage se situe entre
les analgésiques oraux
légers et les analgésiques
parentéraux puissants.*

*Agit en 5 à 15 minutes...
le soulagement dure
généralement 6 heures et
plus...tolérance excellente...
constipation rare.*

Dose moyenne pour adultes — 1 comprimé aux 6 heures. **L'ordonnance verbale est acceptée.** Chaque comprimé Percodan[®] renferme 4.50 mg. d'oxycodone HCl, 0.38 mg. de téraphthalate d'oxycodone, 0.38 mg. de téraphthalate d'homatropine, 224 mg. d'acide acétylsalicylique, 160 mg. d'acétophénétidine et 32 mg. de caféine.

Pour une plus grande souplesse de la posologie — PERCODAN[®].DEMI: formule complète du Percodan, mais avec seulement la moitié de la quantité des sels d'oxycodone et d'homatropine. Documentation sur demande.

ENDO DRUGS (CANADA) LTD., Montréal, P. Q.

Endo[®]

grâce au

◇ Butisol^{*}

SODIUM
(SODIUM BUTABARBITAL)

le médicament qui soulage l'anxiété

une malade peut
maintenant affronter
le stress occupationnel
de chaque jour

Le BUTISOL SODIUM est le médicament indiqué dans le stress situationnel causé par une tension originant de l'entourage ou par des inquiétudes concernant la maladie. Il est un médicament capable de soulager l'anxiété, grâce à son action calmante rapide et prévisible et à sa tolérance remarquablement bonne. Après 30 ans d'emploi en clinique, il est encore le premier choix de nombreux médecins qui en reconnaissent la fiabilité, la sécurité et l'économie dans le traitement de l'anxiété légère ou modérée.

Précautions et effets secondaires: Il est contre-indiqué chez les malades qui font de la porphyrie et chez ceux qui sont allergiques aux barbituriques. Il doit être employé avec prudence dans les affections hépatiques graves ou modérées. La somnolence durant la journée secondaire à des doses sédatives, les érythèmes cutanés, la fatigue du lendemain ("hangover") et les troubles systémiques sont rarement observés.

Posologie habituelle chez l'adulte: comme sédatif diurne, 15 mg. (¼ gr.) à 30 mg. (½ gr.) t.i.d. ou q.i.d.

Présentation: Comprimés, 15 mg. (¼ gr.), 30 mg. (½ gr.), 50 mg. (¾ gr.), 100 mg. (1½ gr.); Elixir, 30 mg. (¼ gr.).

* Marque déposée

McNEIL

McNEIL LABORATORIES (Canada) LIMITED
11 GREEN BELT DRIVE, DON MILLS, ONTARIO

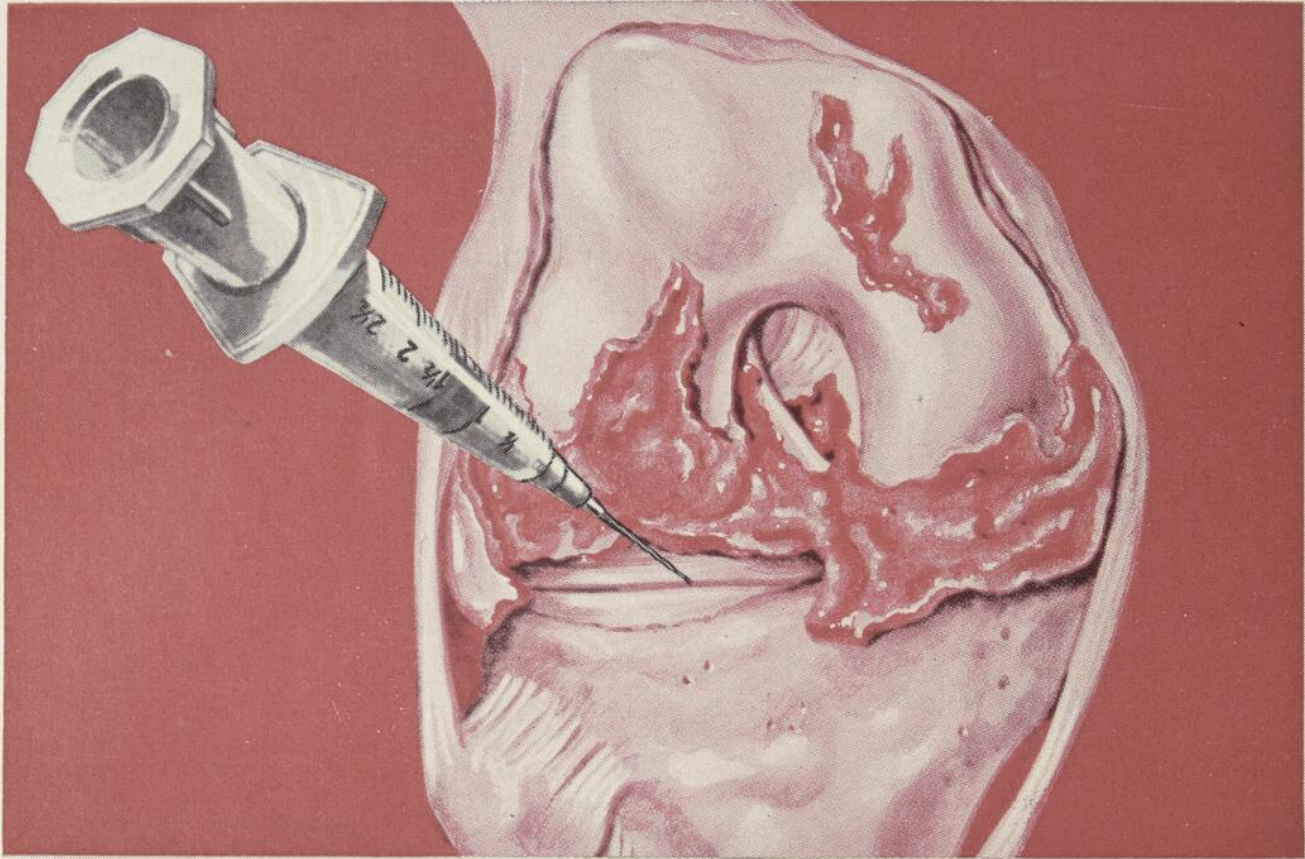
MEMBRE

ACFP

DES RENSEIGNEMENTS ADÉQUATS
SERONT ENVOYÉS SUR DEMANDE



une solution positive au rhumatisme: symptômes localisés



**le premier corticostéroïde injectable
ayant à la fois un effet immédiat et prolongé
grâce à son action à retardement**

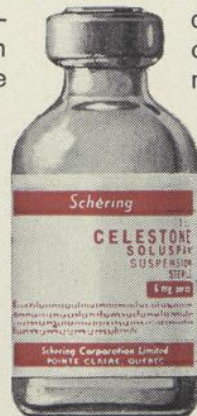
Celestone* Soluspan*

(marque d'acétate de betaméthasone et de phosphate disodique de betaméthasone, 6 mg par cc)

L'inflammation est rapidement enrayée — souvent en quelques heures seulement — avec le Celestone Soluspan. Contrairement à d'autres injectables à effet prolongé, le Celestone Soluspan combine une forme à action rapide avec une forme à effet prolongé du même corticoïde pour assurer un maximum de soulagement avec une seule injection. Nul autre corticoïde ne produit un plein effet avec si peu d'ingrédients actifs (à peine

3 mg par cc de micro-particules corticoïdes en suspension. Résultat: virtuellement pas "d'exacerbation secondaire" et rarement de douleur au point d'injection après administration intra-articulaire... déposition cristalline insignifiante. Fiole de 1 cc et fiole multidose de 5 cc. Echantillon d'essai, documentation clinique ou brochure spéciale sur les techniques d'injection recommandées sur demande.

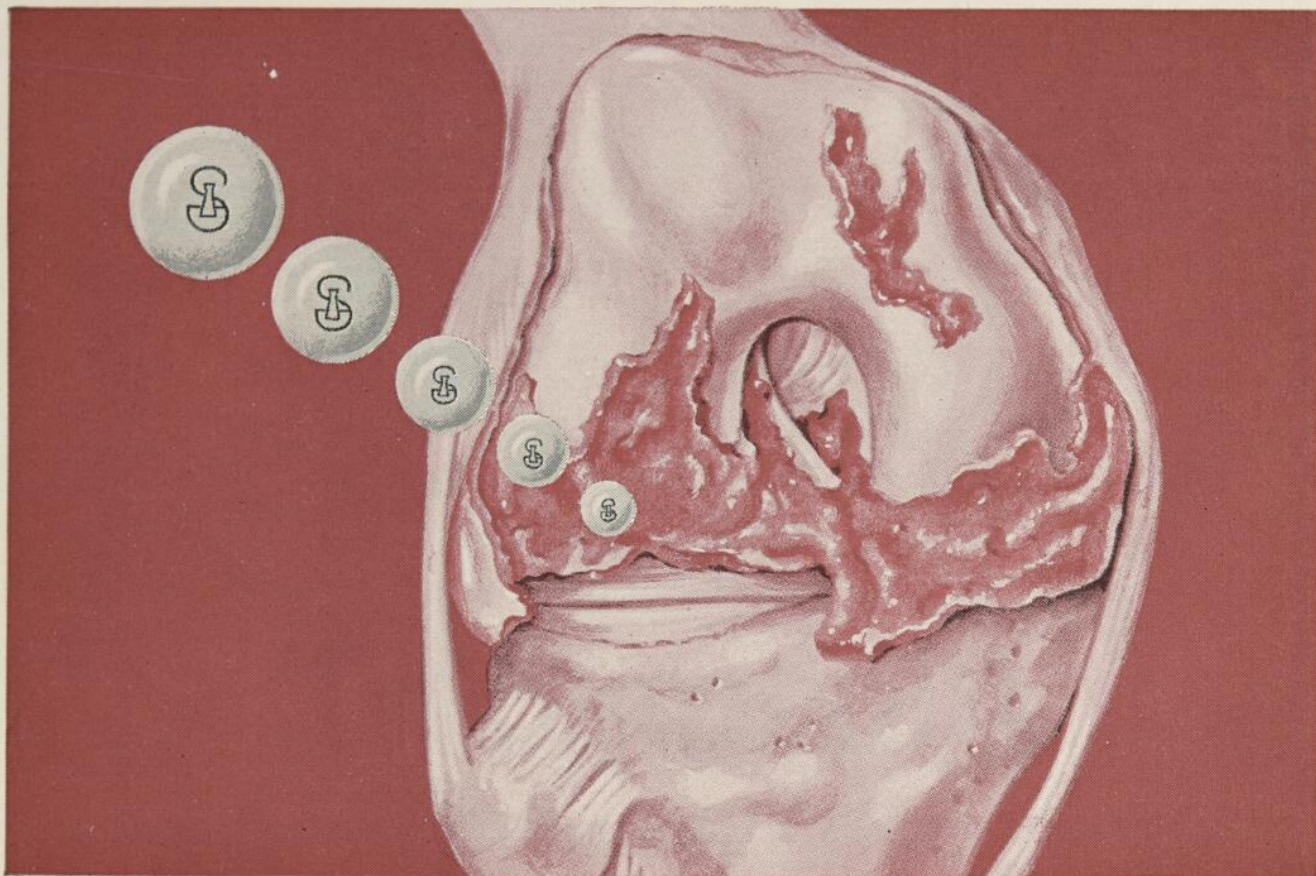
Posologie et administration — La posologie de Celestone Soluspan sera déterminée suivant la gravité du cas. Contre-indication absolue en cas d'herpès simplex aigu de l'œil, de tuberculose latente ou active (sauf sous traitement avec agents anti-tuberculeux) et d'infections locales. Contre-indication relative (compte tenu de l'avantage thérapeutique net) en cas d'ostéoporose, d'instabilité émotionnelle



marquée, d'anastomose intestinale récente, d'ulcère peptique, de diverticulite ou de grossesse, surtout durant les 3 premiers mois. L'injection régionale n'est pas contre-indiquée en cas d'infection localisée ailleurs. Pour de plus amples renseignements, consulter la documentation officielle de Schering ou écrire à: Schering Corporation Limited, Pointe Claire, Québec.

Schering

une solution positive au rhumatisme: condition généralisée



L'un des plus sûrs corticostéroïdes,
capable de provoquer les résultats souhaités
à doses relativement petites.

Celestone* Répétabs*

(Phosphate disodique de bétaméthasone - 1 mg)

Après cinq ans, CELESTONE demeure parmi les corticostéroïdes les plus sûrs et les plus actifs à faible dose par voie buccale. Il est particulièrement utile dans les cas d'inflammation généralisée, et comme thérapie d'entretien dans les cas d'arthrite rhumatoïde aiguë et d'affections séreuses telles que la bursite, la synovite et la ténosynovite. Dans un rapport d'évaluation clinique, les chercheurs déclarent: "Nous n'avons constaté aucun indice d'ulcère peptique, d'hypertension, de perte de poids importante ou de phénomènes psychiques dans les cas ayant fait l'objet de notre étude" (234

malades atteints d'arthrite rhumatoïde dont l'état a été amélioré dans 79.1% des cas).¹

Disponible en comprimés dosés à 0.5 mg et sous forme de CELESTONE Répétabs à action prolongée, dosés à 0.5 mg + 0.5 mg de phosphate disodique de bétaméthasone.

Chaque Répétabs équivaut à 2 comprimés de CELESTONE à 0.5 mg et généralement à 2 comprimés de prednisone à 5 mg, de triamcinolone à 4 mg ou de méthylprednisolone à 4 mg. Pour de plus amples renseignements, consulter Schering Corporation Limited, Pointe Claire, Québec.

Références: 1. Cohen, A., et Goldman, J., "Use of a new Corticosteroid in rheumatoid arthritis", Penn. Med. Jnl., Mars 1962. Rapport clinique sur demande.

INDICATIONS — Les comprimés CELESTONE et les Répétabs CELESTONE sont indiqués pour le traitement des diverses conditions allergiques, dermatologiques, rhumatismales, oculaires et autres reconnues comme étant justiciables d'une corticostéroïdothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** — Dose moyenne: 2 à 3 mg (4 à 6 comprimés) par jour jusqu'à amélioration. Documentation complémentaire sur demande. **PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS** — Elles sont les mêmes que pour les Répétabs CELESTONE (ci-dessous). **RÉPÉTABS CELESTONE** — phosphate disodique de bétaméthasone. **DESCRIPTION** — Chaque Répétabs CELESTONE renferme 0.5 mg de bétaméthasone dans la couche extérieure pour un effet immédiat, et 0.5 mg dans le noyau pour une action répétée. Avec les Répétabs CELESTONE, une ou deux doses quotidiennes maltraitent généralement la plupart des symptômes. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI** — Chaque Répétabs CELESTONE (1 mg) est équivalent à deux comprimés de CELESTONE ou de tout autre corticostéroïde. **PRÉCAUTIONS** — Bien que CELESTONE Répétabs diffère de façon significative de par sa puissance et ses effets électrolytiques des autres corticostéroïdes, c'est tout de même un corticostéroïde et par conséquent il est poten-



tiellement capable de causer n'importe quel des effets secondaires connus des autres composés de ce groupe. Le médecin devra tenir compte de l'amélioration clinique attendue contre la possibilité d'effets indésirables dans certaines affections considérées comme des contre-indications relatives à l'emploi de la stéroïdothérapie, y compris (1) l'ostéoporose, (2) la tuberculose et (3) les infections aiguës et chroniques. Les corticostéroïdes ont été employés dans des situations menaçant la vie du malade et pouvant être justiciables de l'association de stéroïdes à une chimiothérapie appropriée. Bien que l'emploi de CELESTONE Répétabs n'entraîne généralement pas d'hyperglycémie, de glycosurie ou d'augmentation des besoins en insuline chez les diabétiques équilibrés, il y a lieu de maintenir une surveillance étroite durant tout le traitement. Chez les sujets exposés à la varicelle ou autres maladies exanthémateuses, ou en phase évolutive de ces maladies, il peut être désirable de réduire ou d'interrompre temporairement la corticostéroïdothérapie. **CONTRE-INDICATIONS** — L'herpès simplex constitue une contre-indication formelle à l'emploi des corticostéroïdes. L'ulcère peptique en évolution, les psychoses et les psychonévroses graves sont également des contre-indications relatives à l'emploi de cette préparation.

*Marque déposée CE-1F-66

Schering

“...une association de novobiocine et de tétracycline n'entraîne qu'un développement minime de la résistance à la novobiocine et élimine virtuellement le développement de la résistance à la tétracycline.”¹



Telle est la conclusion d'une nouvelle étude in vitro (sur le staphylocoque doré) où on a employé les mesures les plus sensibles du développement de la résistance bactérienne.

Albamycin T

NOVOBIOCINE-TETRACYCLINE

freine le développement de la résistance dans les infections staphylococciques

1. Etude présentée comme contribution scientifique à la réunion annuelle de l'American Medical Association, Chicago, Illinois, 1966, par G.M. Savage, J.J. Vavra, et J. E. Grady.

Indications: L'Albamycin T est indiquée comme traitement d'attaque de toutes les infections bactériennes dont les germes pathogènes n'ont pas encore été identifiés. Elle est aussi indiquée dans les infections mixtes où les pathogènes sont plus sensibles à l'association de novobiocine et de tétracycline qu'à l'un des deux antibiotiques utilisés séparément.

Posologie: Adultes: Capsules—dans la majorité des infections, deux capsules toutes les 12 heures; dans les infections graves, deux capsules 3 ou 4 fois par jour.

Enfants: Granulé aromatisé—on calculera la posologie de façon à ce qu'elle apporte au moins 7 mg du total des antibiotiques par livre de poids corporel et par jour, cette dose étant donnée en deux ou quatre prises égales. Dans les infections graves, cette dose peut être augmentée.

Présentation: Capsules—en flacons de 16 et de 100 capsules. Une capsule renferme 125 mg de novobiocine (sous forme de novobiocine sodique) et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline. **Granulé aromatisé**—En flacons de 40 et 60 c.c. (après solubilisation). Une dose de 5 c.c. (cuillerée à thé) renferme 62.5 mg de novobiocine (sous forme de novobiocine calcique) et la tétracycline base correspondant à 62.5 mg de chlorhydrate de tétracycline.

Avertissements: Faible toxicité, bonne tolérance clinique. Les réactions secondaires sont rares et consistent principalement en légère nausée et en coliques abdominales. On a signalé des cas d'urticaire et de dermatite maculopapulaire. De la leucopénie et d'autres dyscrasies sanguines sont parfois survenues.

La décoloration des dents est peu probable, à moins que la tétracycline ne soit administrée à fortes doses ou durant de longues périodes pendant le dernier trimestre de la grossesse, au nouveau-né ou durant la première enfance. Chez un sujet souffrant d'insuffisance rénale, la tétracycline risque de s'accumuler et d'entraîner une éventuelle toxicité hépatique. Dans ces états, on donnera des doses inférieures à la normale et, si le traitement antibiotique devait se prolonger, on devrait prendre la précaution de déterminer les concentrations sériques de tétracycline.

On déconseille de donner le produit à des nourrissons de moins de six mois, pour tenir compte de la possibilité que la novobiocine vienne entraver la conjugaison de la bilirubine. Abandonner la médication si un ictère apparaît. Une information détaillée est envoyée sur demande.

MARQUE DÉPOSÉE: ALBAMYCIN CF 4533.2

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

Une vie désormais plus normale



pour l'hypertendu

ALDOMET*

Méthildopa

**l'antihypertensif qui stabilise la tension au cours des 24 heures
d'une journée — au travail, au repos ou durant le sommeil.**

Les avantages de l'ALDOMET procurent au patient plusieurs bienfaits :

- Maîtrise de l'hypertension durant le jour et la nuit que le patient soit à l'état de veille ou de sommeil.
- Emploi possible même chez les patients dont la fonction rénale est atteinte puisque, administré à des doses thérapeutiques, il permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire et le flux sanguin rénal.
- Possibilité pour le patient de poursuivre une activité normale car des effets secondaires indésirables telle l'hypotension de posture le gênent rarement.
- Stabilisation de la tension artérielle sans entraîner d'écarts trop prononcés.
- Collaboration du patient assurée en raison de la sensation de bien être qu'il ressent dès le début et tout au cours du traitement.

L'ALDOMET réduit la tension par une diminution de la résistance périphérique.

POSOLOGIE: La posologie quotidienne per os varie habituellement de 500 mg à 2.0 gm, suivant les besoins et la réponse du patient. On recommande de ne pas excéder une dose quotidienne de 3.0 gm.

CONTRE-INDICATIONS: Phéochromocytome et affection hépatique active; emploi non recommandé chez les femmes enceintes. User de précautions si l'anamnèse révèle une affection hépatique. Emploi non recommandé en cas d'hypertension bénigne ou labile répondant à un traitement au moyen de sédatifs ou de thiazides employés seuls.

Renseignements détaillés concernant les indications, la posologie, les effets secondaires et bibliographie sur demande.

Présentations: L'ALDOMET est présenté sous forme de comprimés laqués, jaunes, dosés à 250 mg de méthildopa, en flacons de 50 et de 500.

*Marque déposée



MERCK SHARP & DOHME
OF CANADA LIMITED MONTRÉAL

La recherche d'aujourd'hui au service de la thérapeutique de demain

LA RIGIDITÉ DU MATIN ATTÉNUÉE LA VEILLE

(Elle a pris du Persistin®
au lieu de l'acide acétylsalicylique)



Le Persistin traite la rigidité et la douleur du matin la veille.

Le Persistin consiste en une forme de salicylate unique en son genre joignant l'action analgésique rapide de l'acide acétylsalicylique qui provoque un prompt sommeil à l'action persistante prouvée de l'acide salicylsalicylique permettant un sommeil ininterrompu. Trois comprimés de Persistin au coucher entraînent au lever des niveaux sériques de salicylate qui atteignent bien le champ d'activité thérapeutique efficace du salicylate pour le soulagement de la douleur et de la rigidité chez l'arthritique.

C'est ainsi que le Persistin permet à plusieurs sujets atteints d'arthrite de s'habiller de façon plus rapide et plus facile et d'envisager le matin avec plus d'optimisme.

Le Persistin est précieux aussi pour maîtriser toute la journée la douleur et les malaises de l'arthrite.

POSOLOGIE: Pour le soulagement de la rigidité et de la douleur du matin—lorsqu'aucun salicylate n'a été absorbé au cours de la journée—on recommande, chez les adultes, une dose de trois comprimés au coucher.

Maîtrise de la douleur pendant toute la journée:
Adultes de moins de 160 lb—un comprimé après chaque repas et un comprimé au coucher, Adultes de plus de 160 lb—un comprimé après chaque repas et deux au coucher.

PRECAUTIONS: Ne pas administrer d'autres salicylates en même temps.
Ne pas dépasser les doses recommandées.

PERSISTIN®
7 1/2 gr d'acide salicylsalicylique (485 mg)-2 1/2 gr d'acide acétylsalicylique (160 mg)

Sherman Laboratories Limited
Windsor, Ontario



Qu'est-ce qui poussa Annibal à marcher sur Rome?

Un mauvais cas d'acné. L'ayant contracté à Sagonte, il n'osa pas rentrer chez lui et faire face à la foule. Il décida plutôt de traverser les Alpes avec son armée d'éléphants et d'écraser Rome. Il échoua, mais son acné s'améliora. Maladie probablement psychosomatique.

Sans doute vos malades ne réagiront pas tout à fait de la même façon, mais, chose certaine, ils sont, eux aussi, sensibles aux imperfections de leur peau. Tout a bien changé depuis les temps lointains d'Annibal. Aujourd'hui, il existe une médication moderne qui peut aider nombre de ces malades. Elle associe quatre agents thérapeutiques dans une lotion évanescence qui est volontiers acceptée du point de vue esthétique:

Le Medrol (méthylprednisolone)..... pour supprimer l'inflammation
 La néomycine..... pour prévenir ou combattre l'infection bactérienne
 Le soufre..... pour son action kératolytique
 Le complexe de chlorhydroxyde d'aluminium..... pour exercer une action astringente efficace

ce produit moderne contre l'acné s'appelle

Neo-Medrol, lotion contre l'acné

elle aurait pu épargner à Annibal (et à Rome) bien des ennuis

Composition par c.c.:
 Acétate de Medrol (méthylprednisolone).....2.5 mg (0.25%)
 Sulfate de néomycine.....2.5 mg (0.25%)
 (correspondant à 1.75 mg de néomycine base)
 Soufre (tiré du soufre colloïdal).....50 mg (5.0%)
 Complexe de chlorhydroxyde d'aluminium.....100 mg (10.0%)

Mode d'administration: Appliquer parcimonieusement sur la région malade une ou deux fois par jour. La majorité des malades trouvent qu'une seule application par jour est suffisante.

Présentation: En flacon de plastique compressible de 30 c.c.

Avertissements: Ne pas employer en présence d'infections cutanées qu'on ne peut traiter par une médication spécifique. Eviter de mettre en contact avec les yeux.

Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

675 MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL CF 4566.1

Upjohn

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA
 DON MILLS, ONTARIO

Lincocin

inégalée dans les infections streptococciques

Les proportions comparées de guérison clinique démontrent l'efficacité inégalée de la Lincocin dans les infections streptococciques¹

LINCOCIN

82.0%

AMPICILLINE

71.3%

PÉNICILLINE G

70.6%

Comparaison entre la Lincocin, l'Ampicilline et la Pénicilline G potassique dans le traitement de l'infection à streptocoque bêta hémolytique¹

	Lincocin 100 malades	Ampicillin 101 malades	Pénicilline G 102 malades
Proportion de guérisons	82%	71.3%	70.6%
Récidives (jusqu'à 4 semaines)	11%	10.9%	12.7%
Porteurs de germes (jusqu'à 4 semaines)	0	7.0%	12.7%
Échecs complets	12%	17.8%	25.4%

1. Tiré de Breese, B.B., et al.: Beta-Hemolytic Streptococcal Illness: Comparison of Lincocin, Ampicillin and Potassium Penicillin G in Treatment. Amer. J. Dis. Children, 112: 21-27 (July) 1966.

Résultats du traitement d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, avec la Pénicilline et la Lincocin²

	Nb. de cas avec 1ère culture positive	
Malades traités à la Lincocin	140	
Malades traités à la Pénicilline	125	
	Culture de contrôle	
	négative	positive
Malades traités à la Lincocin	131 (93%)	9 (7%)
Malades traités à la Pénicilline	111 (89%)	14 (11%)
	Réaction subjective	
	bonne	moyenne médiocre
Malades traités à la Lincocin	82%	13% 5%
Malades traités à la Pénicilline	73%	19% 8%

2. Jackson, H., et al.: Group A β - Hemolytic Streptococcal Pharyngitis—Results of Treatment with Lincocin. J.A.M.A., 194:1189-1191 (Dec. 13) 1965.

avantages supplémentaires de la

Lincocin



Disque 1

Disque 2

■ Pénétration tissulaire exceptionnelle

Quarante minutes avant d'entreprendre une amygdalectomie, on a injecté à un enfant pesant 29.1 kg une seule dose I.M. de 10 mg/kg de chlorhydrate de lincomycine (correspondant à la base). Un spécimen de tissu amygdalien du patient a été déposé sur une boîte de Petri dont l'agar avait été préalablement ensemencé avec une souche pathogène de streptocoque hémolytique. Après incubation, la photographie (à gauche) a été prise. La présence de la zone claire démontre que la Lincocin avait pénétré dans le tissu amygdalien en concentration suffisante pour inhiber la pousse de l'inoculum pathogène. (Les petites taches blanches qui apparaissent à une extrémité de l'échantillon du tissu ont été identifiées, dans des examens microscopiques ultérieurs, comme des colonies de *Neisseria catarrhalis* à Gram-négatif non-pathogène).

Disques saturés du sérum du malade:

Disque no 1—avant administration de Lincocin

Disque no 2—après administration de Lincocin

■ Très efficace contre les staphylocoques

■ N'est pas inactivée par la pénicillinase

■ Peut être employée par des malades allergiques à la Pénicilline

Indications: Infections causées par les microbes à Gram-positif qui sont sensibles à l'action de la Lincocin, particulièrement les staphylocoques (y compris les souches de staphylocoques génératrices de pénicillinase), les streptocoques et les pneumocoques. La Lincocin n'agit pas contre le *Streptococcus faecalis*, les levures ou les microbes à Gram-négatif, notamment *N. gonorrhoea* et *H. influenzae*.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Adultes

Voie buccale*—1 capsule (500 mg)
3 ou 4 fois par jour

Voie I.M.—600 mg (2 c.c.) toutes les
12 à 24 heures

Voie I.V.—600 mg (2 c.c.) toutes les 8 à 12 heures
à administrer sous forme de perfusion

} selon le degré
de gravité de
l'infection

Enfants (âgés de plus d'un mois): On calculera la dose de sirop de Lincocin de façon à ce qu'elle apporte au moins 15 mg par livre de poids et par jour. Cette posologie peut être doublée en présence d'infections graves.

*Pour réaliser une absorption idéale, administrer seule, ou avec de l'eau seulement une demi-heure au moins avant les repas ou deux heures au moins après les repas.

Avertissements: Généralement bien tolérée. L'administration par voie buccale a donné lieu à des réactions secondaires, comme selles molles ou diarrhée, nausée, vomissement et crampes abdominales.

D'autres effets secondaires bénins ont été notés en de rares cas. Des effets secondaires comme neutropénie et leucopénie (ou l'un des deux) ont été notés, mais rarement.

En attendant qu'on dispose d'une plus ample expérience clinique, on déconseille d'employer la Lincocin chez le nouveau-né, comme prophylactique du rhumatisme articulaire aigu, ou chez des malades présentant des affections rénales, hépatiques, endocrines ou métaboliques pré-existantes. Bien qu'on n'ait aucune preuve que la Lincocin ait exercé des effets pernicieux sur la mère ou le fœtus, on se montrera prudent chez la femme enceinte. La Lincocin n'agit pas contre le *Streptococcus faecalis*, les levures ou les microbes à Gram-négatif, notamment *N. gonorrhoea* et *H. influenzae*. Une documentation détaillée sur les précautions, les réactions secondaires etc., est envoyée sur demande.

Lincocin, capsules: Une capsule renferme le chlorhydrate-monohydraté de lincomycine, correspondant à 500 mg de lincomycine base. En flacons de 12 et de 100 capsules.

Lincocin, solution stérile: Un c.c. renferme le chlorhydrate de lincomycine correspondant à 300 mg de lincomycine base. En flacons-ampoules de 2 et de 10 c.c.

Lincocin, sirop: La dose de 5 c.c. (cuillerée à thé) renferme l'équivalent de 250 mg de lincomycine base (à l'état de chlorhydrate monohydraté de lincomycine). En flacon de 30 c.c. (avec compte-gouttes calibré) et en flacon de 60 c.c.

mettez en mouvement
votre malade
souffrant de bursite



...grâce à l'action
anti-inflammatoire-
analgésique combinée de
la méthylprednisolone et
de l'acide acétylsalicylique

Cordex amélioré
Cordex Forte amélioré

- rétablissent la mobilité, en atténuant la douleur et la raideur, d'ordinaire dans un délai de 24 à 48 heures
- enravent les symptômes avec une posologie plus faible, par suite de l'action additive des composants
- assurent au malade un plus grand bien-être et les longues cures sont entachées de moins de complications, grâce aux faibles doses de corticoïdes utilisées

Cordex amélioré

pour traiter les pathologies bénignes ou de gravité modérée

Composition par comprimé:
Medrol (méthylprednisolone)..... 0.5 mg
Acide acétylsalicylique..... 300 mg

Présentation: En flacons de 100 et de 1000 comprimés.

Cordex Forte amélioré

pour traiter les pathologies modérées ou graves

Composition par comprimé:
Medrol (méthylprednisolone)..... 1.5 mg
Acide acétylsalicylique..... 300 mg

Présentation: En flacons de 100 et de 500 comprimés.

Posologie moyenne de l'adulte:

1 comprimé ou deux, quatre fois par jour, de préférence après les repas et au coucher. Il est conseillé de prendre une légère collation avant la dose du soir.

Avertissements: Respecter les précautions et les contre-indications inhérentes à la corticothérapie.

Une documentation détaillée sur les réactions secondaires, les précautions, etc., est envoyée sur demande.

MARQUES DÉPOSÉES: CORDEX, MEDROL CF 4550.1

Upjohn

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA / DON MILLS, ONTARIO

Hormone corticotrope (ACTH) d'action très prolongée

DURACTON®

Hormone corticotrope purifiée (ACTH) + carboxyméthylcellulose

- **MOINS D'INJECTIONS DUES À SON ACTION PROLONGÉE**
- **ACTION STIMULANTE SOUTENUE SUR LES SURRÉNALES**
- **ACTIVITÉ PHYSIOLOGIQUE VOISINE DE LA NORMALE**

D'une pureté insurpassée,

DURACTON

- élimine les réactions allergiques et les effets secondaires dus aux contaminants hormonaux
- peut être utilisé tel que présenté
- s'administre facilement avec une aiguille de petit calibre

Bibliographie, tirés à part et échantillons envoyés sur demande.

Présentation: fioles de 1 et 5 ml.



Fabriqué par:
NORDIC BIOCHEMICALS LIMITED
filiale du
LABORATOIRE OCTO LTEE,
Montréal.



"J' me réveille et après je n'peux plus me rendormir."

D

A

"C'est mon estomac."

F

"... toujours mal à la tête."

Lorsque les symptômes physiques semblent être d'origine psychique

ETRAFON*, association antidépressive et anxiolytique, permet un traitement équilibré et efficace de tous les états mixtes, avec composantes dépressive, tensionnelle et anxieuse, qui se retrouvent journalièrement en médecine générale, mais ne se manifestent habituellement pas immédiatement.

La dépression "... que l'on rencontre si fréquemment dans tous les domaines de la médecine ..."

Toutefois, "... la plupart des états dépressifs ne sont pas reconnus comme tels parce que la dépression se dissimule sous le masque de l'anxiété, de l'hypocondrie, du perfectionnisme, ou même sous un sourire douceâtre. C'est fréquemment l'une des causes fondamentales des dérèglements de conduite chez les adolescents."² Elle peut se manifester par les symptômes suivants: "insomnie, réveil trop matinal, constipation, dyspnée, perte de poids, vertiges, incontinence urinaire, libido diminuée, faiblesse, palpitations, douleurs dans les membres et le tronc, céphalées et nausées... Habituellement, plusieurs de ces cas se présentent chaque semaine en médecine générale."²

Et sous le voile de la dépression, attendez-vous à trouver de l'anxiété

"... il est rare de trouver un malade déprimé qui ne présente aussi quelques symptômes nets d'anxiété."³

Lorsque la dépression prédomine...

ETRAFON-D (25 mg d'amitriptyline HCL + 2 mg de perphénazine)

ETRAFON-D est très efficace pour relever et maintenir l'humeur du malade, tout en minimisant les risques de stimulation excessive chez le déprimé. ETRAFON présente une bonne marge de sécurité parce qu'il ne renferme pas d'inhibiteur de la M.A.O. et ne provoque pas d'assuétude. "... mais avec l'ETRAFON, il semble que nous n'ayons pas à craindre d'effets secondaires redoutables."⁴

L'anxiété "... l'un des plus intolérables états psychiques."⁵

Toutefois, l'anxiété peut se dissimuler sous toute sorte d'apparences. Quand les causes organiques sont écartées, pensez à l'anxiété en cas de migraine chronique, de difficultés à s'endormir, de troubles digestifs ou, au contraire, de suralimentation compulsive et d'embonpoint. Les symptômes suivants peuvent venir confirmer un diagnostic d'état anxieux: inquiétude anormale au sujet du cœur, du cerveau ou d'un autre organe spécifique, idées vagues de panique, ambition démesurée, et crainte du "temps qui fuit", attitude bigote ou exagérément raciale.

Et en présence d'anxiété, attendez-vous à trouver de la dépression

L'anxiété ou la dépression n'existe virtuellement pas à l'état pur. L'un ou l'autre de ces états prédomine et voile la présence de l'autre."⁶

Lorsque l'anxiété prédomine...

ETRAFON-A (4 mg de perphénazine + 10 mg d'amitriptyline HCL)

Traitement équilibré pouvant agir simultanément sur l'état dominant et sur l'état sous-jacent, tout en minimisant les risques de déclenchement possible d'une réaction dépressive.

"Cette chimiothérapie permet aux malades de se détendre afin de pouvoir aborder leurs difficultés et s'ajuster de façon réaliste. Le souci exagéré du bien-être physique diminue à mesure que régressent ou disparaissent les troubles somatiques."⁷

Lorsque des doses plus fortes sont nécessaires...

ETRAFON-F (25 mg d'amitriptyline HCL + 4 mg de perphénazine)

"L'association de l'amitriptyline et de la perphénazine s'est révélée à la fois efficace et sûre pour le traitement d'un grand nombre de malades souffrant de troubles émotionnels, y compris des

malades gravement atteints. Dans certains cas, elle permet de réduire ou d'éviter le traitement par électrochoc. ... est particulièrement précieuse pour le traitement des alcooliques, des personnes souffrant de dépression et d'anxiété, des malades chroniques et des vieillards."⁸

Grâce au comprimé unique, l'administration de la médication est simplifiée et les doses prescrites sont mieux respectées par le malade. Avec chacune des trois formes d'ETRAFON, on observe généralement une amélioration du sommeil après 2 à 3 jours de traitement, mais il faut compter 8 à 10 jours avant que la médication ne produise tout son effet.

Références: 1. Kay, F. A. et coll.: Danger signals pointing to depressive illness, *J.M.A. Alabama* 29: 486 (juin) 1960. 2. Bowes, H.A.: Some experiences with a combination of amitriptyline and perphenazine in severe psychiatric syndromes, *Psychosomatics*, 5: 44-47 (janvier-février) 1964. 3. Lehmann, H.E.: Problems of differential diagnosis and choice of therapy in depressive states, *Psychosomatics*, 6: 266-272 (septembre-octobre) 1965. 4. Hamilton-Smith, B.: Associations médicamenteuses et troubles émotionnels, transcription des discussions en table-ronde à Halifax, N.-E., 16 juin 1965, Division des recherches de Schering. 5. Waltmann, R.H. et Birds, V.G.: Role of electronic computer in clinical medicine, *Psychosomatics*, 6: 277-281 (septembre-octobre) 1965. 6. Ernst, E.M.: Anxiety and Depression Treatment in General Practice, *Penn. Med. J.* 66: 43-45 (octobre) 1963. 7. Matthey, W.E.: Combination therapy for relief of anxiety and depression, *Curr. Ther. Res.*, 5: 310-318 (juin) 1963. 8. Martins, J.K.: Combined amitriptyline-perphenazine (Etrafon) compared with chlordiazepoxide hydrochloride, *Curr. Ther. Res.*, 8: 17-22 (janvier) 1966.

Indications: ETRAFON ne renferme pas d'inhibiteur de la monoamine-oxydase. Il est particulièrement précieux pour le traitement de divers troubles mentaux caractérisés par la coexistence de la dépression et de l'anxiété. Lorsque l'anxiété prédomine: ETRAFON-A (4 mg de perphénazine + 10 mg d'amitriptyline HCL). Lorsque la dépression prédomine: ETRAFON-D (2 mg de perphénazine + 25 mg d'amitriptyline HCL). Pour les malades plus gravement atteints: ETRAFON-F (4 mg de perphénazine + 25 mg d'amitriptyline HCL).

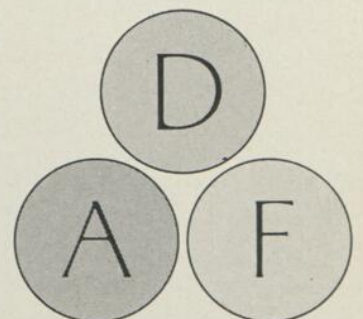
Dose usuelle: Un comprimé trois fois par jour.

Précautions: Elles sont généralement les mêmes que pour la perphénazine et l'amitriptyline prises isolément. ETRAFON est contre-indiqué pour les malades atteints de glaucome ou sujets à la rétention urinaire. Il est recommandé de laisser écouler une semaine ou plus avant de commencer un traitement à l'ETRAFON, dans le cas où un malade aurait préalablement été traité à l'aide d'un agent inhibiteur de la mono-amine-oxydase.

Effets secondaires: Jusqu'à ce jour, il n'a été signalé que des effets secondaires rares et bénins: sécheresse de la bouche, somnolence, perturbation de la vue, nervosité, nausées, insomnie, vertiges, tachycardie, hypotension et diarrhée. D'autres effets indésirables, tels que: anorexie, légers tremblements, troubles du comportement et constipation, pourraient également se présenter. Documentation sur demande.

Schering Corporation Limited
Pointe Claire, P.Q.

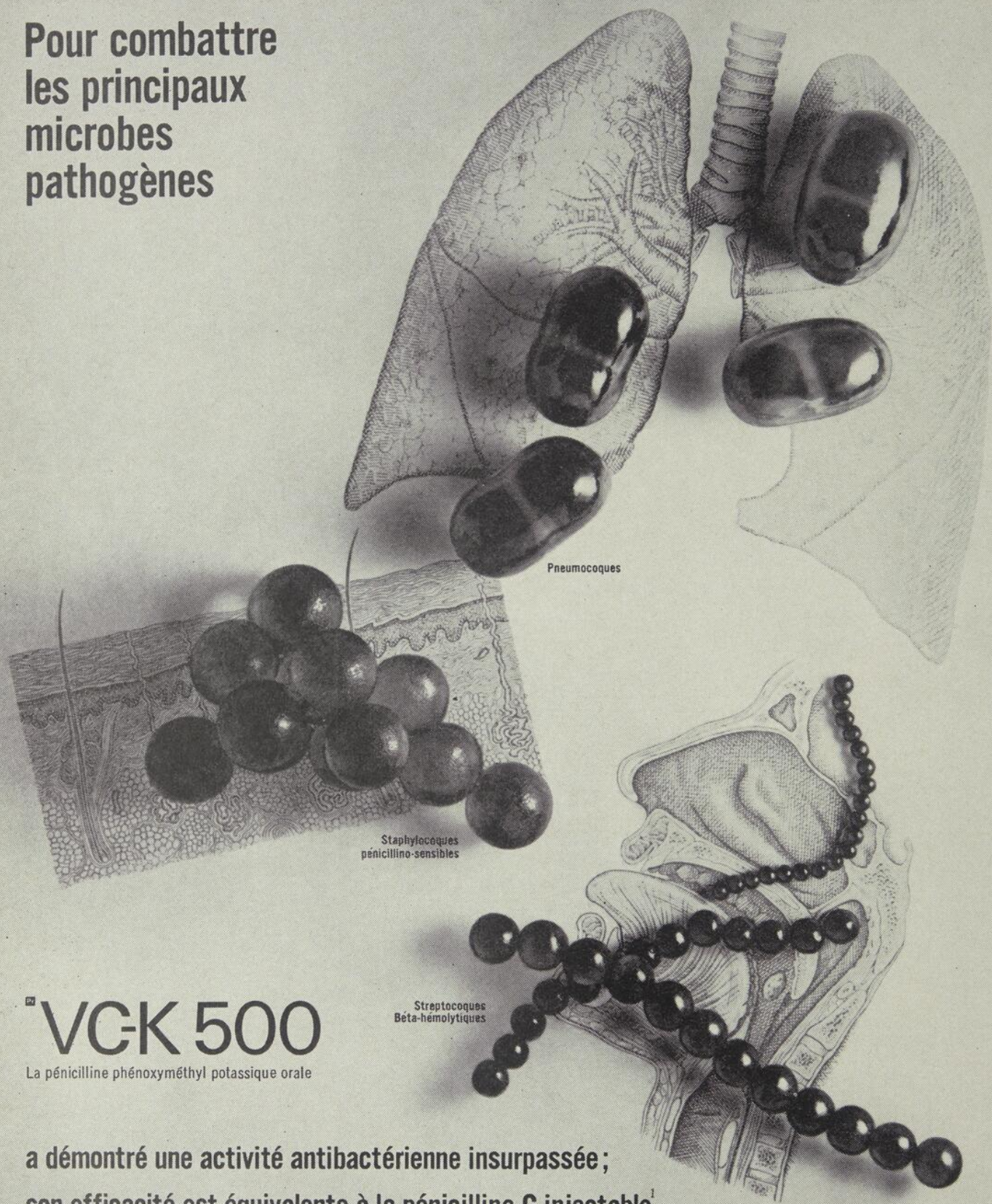
chlorhydrate d'amitriptyline + perphénazine
etrafon



*marque déposée

TRAITEMENT DE BASE DES ÉTATS ANXIO-DÉPRESSIFS

Pour combattre les principaux microbes pathogènes



VC-K 500

La pénicilline phénoxyéthyl potassique orale

**a démontré une activité antibactérienne insurpassée ;
son efficacité est équivalente à la pénicilline G injectable¹**

Indications:

Le VC-K 500 est un antibiotique utile pour traiter les infections dues aux streptocoques, pneumocoques et aux souches sensibles de staphylocoques.

Contre-indications et précautions:

Bien que les réactions allergiques soient beaucoup moins fréquentes après administration orale de pénicilline que par voie intra-musculaire, VC-K 500 ne doit pas être administré aux malades allergiques à la pénicilline. Comme c'est le cas pour tout antibiotique, il est important de surveiller la croissance de germes antibiotico-résistants pendant le traitement.

Posologie adulte usuelle:

Une capsule (500.000 unités) trois ou quatre fois par jour.

Présentation:

Les capsules de VC-K 500 renferment 500.000 unités de pénicilline phénoxyéthyl potassique et sont vendues en flacons de 12 et de 100. Des renseignements supplémentaires sont disponibles aux médecins sur demande.

La compagnie Eli Lilly (Canada) Limitée



¹ Antibiotics Annual; P.1004, 1957-1958

SERAX

OXAZÉPAM-WYETH

Un nouvel étalon dans le domaine du traitement contre l'anxiété



- supprime l'anxiété et la tension, qu'elles se présentent soit isolément, soit comme symptômes connexes de maladies organiques
- les symptômes suivants sont ceux qui sont soulagés le mieux: anxiété, tension, irritabilité, agitation et anxiété accompagnant la dépression
- possède une posologie extrêmement souple
- entraîne une sédation minimum
- les malades restent en éveil, mais calmes et dociles
- les malades collaborent volontiers à l'accomplissement de leurs tâches quotidiennes
- les malades hospitalisés ont besoin de moins de soins
- exerce son effet thérapeutique tout en produisant peu d'effets secondaires
- ne s'accumule pas ou s'accumule peu
- est doté d'une grande sécurité dans les traitements de longue haleine

INDICATIONS: Le Serax est indiqué pour le traitement des symptômes suivants: anxiété, tension, appréhension, agitation, irritabilité, insomnie et anxiété associée à de la dépression.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: En raison de la souplesse d'administration du Serax et de l'ampleur de la gamme de troubles émotifs qui y réagissent, il importe de régler individuellement la posologie, pour en tirer le maximum d'effets favorables. La dose quotidienne courante varie de 10 à 30 mg., 3 à 4 fois par jour.

NOTE IMPORTANTE: En gériatrie, la posologie de 10 mg., 3 fois par jour pourra être portée prudemment (si nécessaire) à 15 mg., 3 ou 4 fois par jour.

PRÉCAUTIONS: Comme les malades sur pied qui sont traités à l'oxazépam peuvent devenir somnolents ou étourdis, comme, d'autre part, leur tolérance à l'alcool peut être réduite, il faudra les prévenir de ne pas conduire d'auto et de ne pas manœuvrer de machines dangereuses.

REACTIONS SECONDAIRES: L'obligation d'abandonner la médication en raison d'effets défavorables ne se produit que rarement. Une légère somnolence, transitoire du reste, s'observe couramment durant les quel-

ques premiers jours du traitement. Si elle devait persister, il faudrait réduire la posologie.

En cas de traitement prolongé, il peut être sage de procéder périodiquement à des hémogrammes et des épreuves de la fonction hépatique. Etant donné qu'on a signalé de la leucopénie et des troubles hépatiques fonctionnels en cours de traitement, il importe de se montrer prudent chez les malades ayant des antécédents de lésions hépatiques.

En de rares cas, on a rapporté de l'ataxie avec l'oxazépam. Elle n'est liée spécifiquement ni à la dose ni à l'âge.

CONTRE-INDICATIONS: Bien que les expériences sur l'animal et l'administration du produit à six femmes enceintes n'aient produit aucun effet tératogène jusqu'ici, l'oxazépam n'est pas recommandé dans la grossesse.

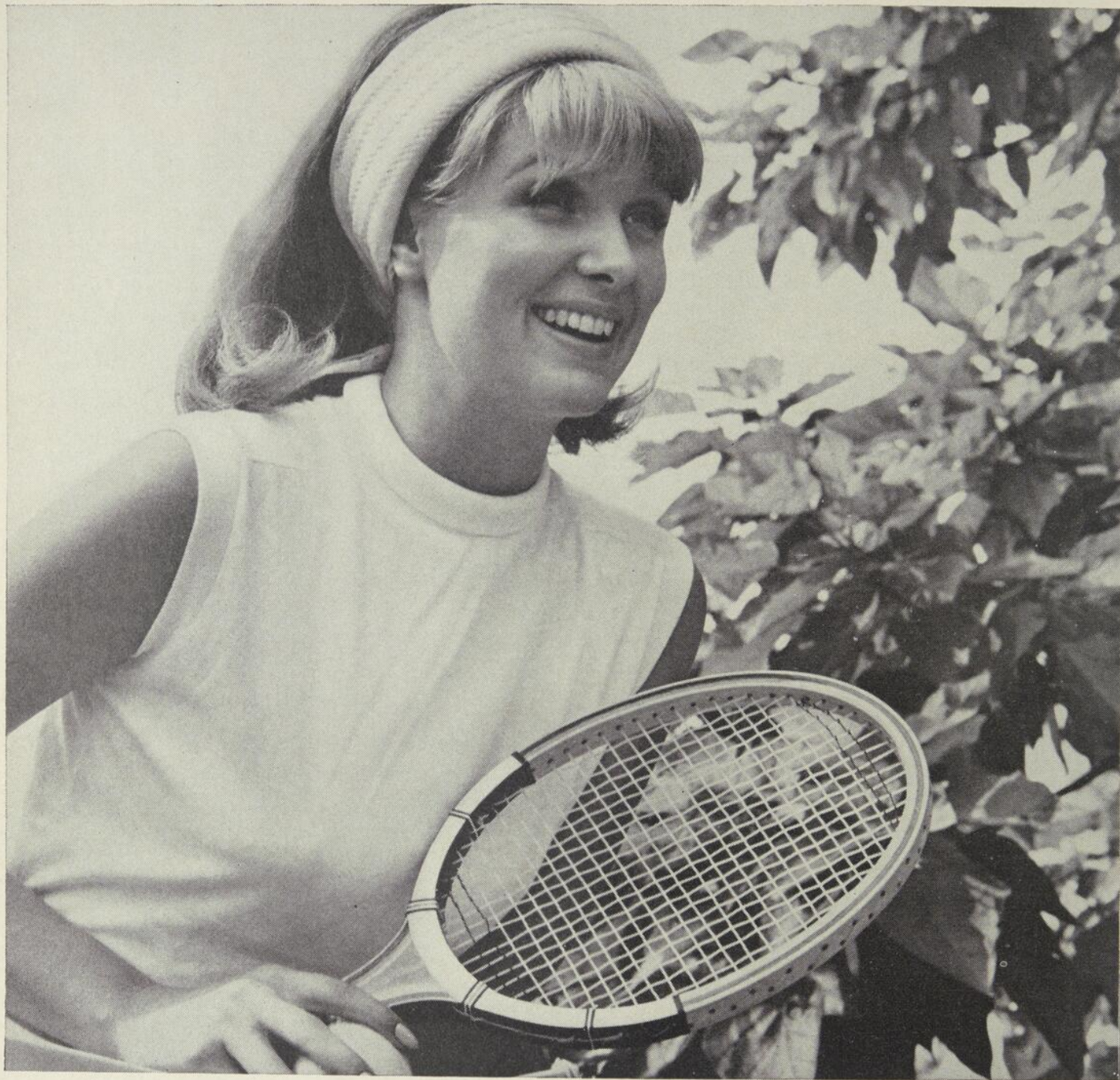
PRÉSENTATION: SERAX (oxazépam Wyeth) en capsules à 10 mg. (rose et blanc), à 15 mg. (rouge et blanc), à 30 mg. (marron et blanc), en flacons de 100 et de 500 capsules.

Documentation détaillée envoyée sur demande.



JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LIMITED
WINDSOR ONTARIO

*Marque déposée



bronchodilatation dans l'asthme...sans tressaillements nerveux

La plupart des produits anti-asthmiques contiennent des substances du type éphédrine. Pas l'ELIXOPHYLLIN®. Donc, l'ELIXOPHYLLIN ne cause pas de nervosité, palpitations, insomnie ou autres effets indésirables des composés du type éphédrine.

Autres avantages de l'ELIXOPHYLLIN: bronchodilatation rapide et soutenue • dosage commode, ajustable • hypoallergène • abus adrénergique évité.

L'ELIXOPHYLLIN, c'est de la théophylline sous une forme libre et soluble—ce qui amène une absorption rapide et sûre, avec un risque moindre d'irritation gastrique.

Dose d'entretien pour adultes dans l'asthme bronchique: une once (30 ml) 3 fois par jour: au lever, à 3 heures p.m. et au coucher. Ajuster la dose selon la réaction du malade. Cette dose moyenne assure une bronchodilatation continue. Ne pas administrer en même temps d'autres préparations à base de xanthine.

Peut être contre-indiqué dans l'ulcère peptique.

ELIXOPHYLLIN®

15 ml contiennent 80 mg de théophylline (anhydre); 20% d'alcool

Sherman Laboratories Limited

Windsor, Ontario

Contre le Spasme Gastro-Intestinal

Valpin®-PB

10 mg. de méthylbromure d'anisotropine et 8 mg. de phénobarbital par comprimé jaune, rainuré, ou cuillerée à thé d'elixir rose.

Assure action spasmolytique où elle est requise!

Une sélectivité beaucoup plus grande qu'avec le sulfate d'atropine ou le méthylbromure d'homatropine. Valpin-PB procure une spasmolyse complète genre "tropine" mais sans les effets secondaires.

Posologie moyenne pour adulte: un comprimé ou une cuillerée à thé trois ou quatre fois par jour, avant les repas et au coucher. *Précautions:* comme pour les autres antispasmodiques, on l'utilisera avec prudence dans les malaises organiques obstructifs connus ou soupçonnés des voies gastro-intestinales; en glaucôme réel ou soupçonné et autres maladies avec tension intraoculaire augmentée; en maladie cardiovasculaire. *Contre-Indications:* lorsqu'il y a obstruction du col vésical, du pylore, et ulcère peptique ou duodénal sténosant avec rétention gastrique importante, —hypersensibilité au phénobarbital. L'on sait qu'à l'usage prolongé le phénobarbital est cumulatif.

Endo

ENDO DRUGS (CANADA) LTD.
Montreal 15, P.Q.

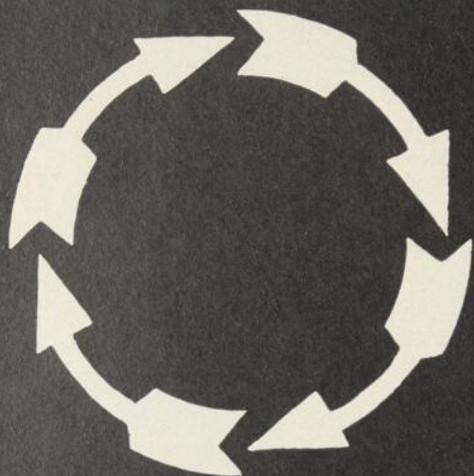


Aussi disponible: Valpin (10 mg. de méthylbromure d'anisotropine par comprimé ou cuillerée à thé) sous forme de comprimé rose et rainuré ou d'elixir jaune.

complamin[®]

*Troubles circulatoires artério-veineux,
organiques et fonctionnels, périphériques et cérébraux*

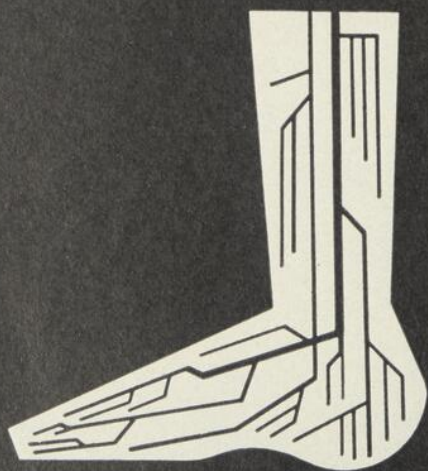
Complamin est un dérivé xanthinique de l'acide 3-pyridine carbonique



- Complamin augmente le débit minute sans modifier le rythme cardiaque et la tension artérielle; diminue la résistance périphérique par l'ouverture des capillaires de réserve.



- Complamin active la synthèse du DPN et le métabolisme tissulaire.



- Complamin active la vitesse circulatoire et favorise la formation d'un réseau collatéral en présence d'obstructions vasculaires.



- Complamin s'avère efficace dans le traitement des troubles psycho-moteurs occasionnés par une hypotrophie cérébrale.

Comprimés et ampoules.

Bibliographie et matériel pour évaluation clinique sur demande.

Concessionnaire et Distributeurs:



LABORATOIRE OCTO LIMITÉE, MONTRÉAL, P.Q.
ELLIOTT-MARION COMPAGNIE LTÉE, MONTRÉAL, P.Q.



Après entente avec JOHANN A. WÜLFING, Düsseldorf.

“Il n’y a pas que la démangeaison, Docteur.
Le pire, c’est que les gens me regardent!”



Voilà un cas où **LOCACORTEN[®]** s'impose.

Le dermocorticostéroïde à action locale remarquable dans l'eczéma et la dermatite de contact. Calme la démangeaison, atténue l'inflammation. Effet rapide.

Indications:

eczéma, dermatite de contact.

Posologie:

faire des applications 2 ou 3 fois par jour. En présence d'infection bactérienne concomitante, employer conjointement le traitement anti-infectieux approprié. Si l'infection tarde à régresser, cesser les applications de Locacorten jusqu'à ce qu'elle soit enrayée.

Effets secondaires:

irritation légère, peu fréquente. Avec les pansements occlusifs, on a observé quelques cas de vergetures.

Précautions à prendre:

lors de l'emploi prolongé, sous occlusion, de la médication, la possibilité d'effets systémiques sur le métabolisme est un risque dont il faut tenir compte.

Contre-indications:

dermatoses de nature tuberculeuse, dermatoses d'origine syphilitique, varicelle, infections virales ou fongiques, éruptions post-vaccinales, grossesse. Le Locacorten ne doit pas servir au traitement des affections oculaires.

Renseignements détaillés fournis sur demande.

Présentation:

Crème Locacorten (pivalate de fluméthasone CIBA) à 0.03% dans un excipient hydrosoluble; tubes de 15 Gm, pots d'une livre.

“Pour un parfumeur,
quelle enseigne!”
(Rostand)



alors... c'est tout?

Le nez est le trait le plus apparent du visage” a dit Buffon, cela suffirait-il à en faire la partie la plus méprisable?

Aucun autre point de l'anatomie humaine ne subit autant d'humiliation... Le coeur reçoit toutes les attentions, le foie a toute notre sympathie et tous nos soins vont à la peau. Mais notre pauvre nez... busqué, courbé, crochu, tortu ou épaté, camard ou en trompette... enluminé ou bourgeonnant... attrape tous les quolibets... On prétend qu'il est toujours fourré partout... qu'on lui tire les vers... qu'il se fait toujours regarder par en-dessous... et pourtant... tant de choses lui pendent au bout! Songez au nez de Cléopâtre...

Les Romains faisaient de leur nez l'objet de leur orgueil... leur long nez aquilin était un signe de distinction. Mais avec le temps le nez tomba en disgrâce.

Pourtant, quoi de plus gracieux qu'un nez mutin, spirituel, même impertinent et parfois fripon. Heureusement, vint un jour Rostand, qui sauva l'honneur des nez... Cyrano, qui avait autant d'esprit que de nez, a bien vengé tous les grands nez du monde.

“Apprenez que je m'enorgueillis d'un pareil appendice, attendu qu'un grand nez est proprement l'indice d'un homme affable, bon, courtois, spirituel.”

Les auteurs n'ont pas tous traité le nez avec autant de respect et pour bien démontrer que le nez est un endroit où les enfants ne doivent pas se mettre les doigts, Jules Romain a écrit: “... le nez est un organe qui renifle, et qu'il faut

moucher de temps en temps avec bruit, le mouchoir s'attardant ensuite une seconde à curer le creux de chaque narine.” (Les hommes de bonne volonté) C'est si sensible un nez... aux humiliations, aux insultes, aux coups d'encensoir... et si sensible aussi au froid... aux courants d'air... Un nez... c'est si vite enchifrené... alors au moins traitons-le avec respect... Avec Otrivin, bien sûr, car Otrivin traite les nez avec tout le respect qu'on leur doit.

Otrivin ressemble au vaso-constricteur “idéal” plus que tout autre décongestif nasal sur le marché.

Otrivin soulage les voies nasales enflammées, l'enchifrenement, la sinusite aiguë et chronique, le rhume des foins et l'otite moyenne en ramenant à la normale, en quelques minutes, les muqueuses nasales enflées. Otrivin conserve son activité durant au moins 12 heures. On attribue l'efficacité d'Otrivin au fait que son activité s'exerce graduellement et élimine ainsi les effets ischémiques soudains de l'adrénaline et des médicaments du même type. L'effet prolongé d'Otrivin ne cause aucun dommage aux muqueuses, n'affecte pas l'activité ciliaire, ne produit pas d'accoutumance et son action douce prévient toute réaction de sevrage. Aussi, Otrivin est-il devenu le médicament le plus fréquemment prescrit au Canada pour ces affections.

Sûr, même pour les nourrissons, Otrivin est bien accepté par les malades de tout âge et par les médecins. “Nous sommes d'avis qu'Otrivin à 0.1% libère et draine les voies nasales de façon douce et efficace, produisant la déconges-

tion prolongée des muqueuses sans entraîner les effets secondaires habituels des vaso-constricteurs. Otrivin est efficace en faibles concentrations et on peut l'administrer en toute sécurité même aux jeunes enfants.”¹

Otrivin, pour les nez enchifrenés...

Indications:

Congestion nasale accompagnant le rhume, la rhinite, la sinusite; mal de tête de tension, blocage de l'oreille ou otite moyenne grave causée par la congestion nasale. Otrivin facilite l'exploration; c'est aussi un adjuvant précieux avant et après une intervention.

Posologie:

Deux ou trois fois par jour ou plus souvent s'il y a lieu. Adultes et enfants d'au moins 12 ans: une ou deux vaporisations ou deux ou trois gouttes d'Otrivin à 0.1% dans chaque narine. Enfants de 6 à 12 ans: une ou deux vaporisations ou deux ou trois gouttes d'Otrivin à 0.05% dans chaque narine. Enfants de moins de 6 ans: une vaporisation ou une goutte d'Otrivin à 0.05% dans chaque narine.

Effets secondaires:

Enflure de compensation, tintement et picotement sont des réactions rares et bénignes. On a parfois observé des maux de tête, des palpitations et des étourdissements. On peut demander des renseignements détaillés sur l'activité thérapeutique, les effets secondaires et les précautions à observer.

Présentation:

Gouttes nasales d'Otrivin à 0.1%, flacon de 1 oz liquide avec compte-gouttes et flacon compressible de 20 ml pour vaporisations. Gouttes nasales d'Otrivin à 0.05%, pour enfants; flacon de 1 oz liquide avec compte-gouttes et flacon compressible de 20 ml pour vaporisations.

Bibliographie:

1. Peluse, A. “An Improved Topical Vasoconstrictor for the Stuffy Nose.” Eye, Ear, Nose, and Throat Monthly, 38:936, nov. 1959.

OTRIVIN[®]
(xylométazoline CIBA)
traite les nez avec respect

C I B A
DORVAL, QUÉBEC



le parkinsonisme
d'origine
médicamenteuse...

et son palliatif
le COGENTIN*


Chez la plupart des malades, le COGENTIN (mésylate de benztrépine) obvie rapidement aux symptômes extra-pyramidaux induits par un tranquillisant. L'administration conjointe de COGENTIN, par voie buccale, permet habituellement de continuer le traitement à la phénothiazine ou aux dérivés du rauwolfia, souvent sans devoir en réduire la posologie.^{1,2} Le COGENTIN a la propriété de soulager les malades qui sont affectés de tremblements, d'agitation, de sensations de tension et autres symptômes rappelant le parkinsonisme au cours d'un traitement aux tranquillisants.

POSOLOGIE: La dose quotidienne habituelle est de 1 à 2 mg, mais peut varier de 0.5 à 6 mg, par voie buccale ou parentérale, suivant les besoins et la réponse du malade.

CONTRE-INDICATION: Aucune n'a été signalée.

Renseignements détaillés concernant les indications, la posologie, les effets secondaires et bibliographie sur demande.

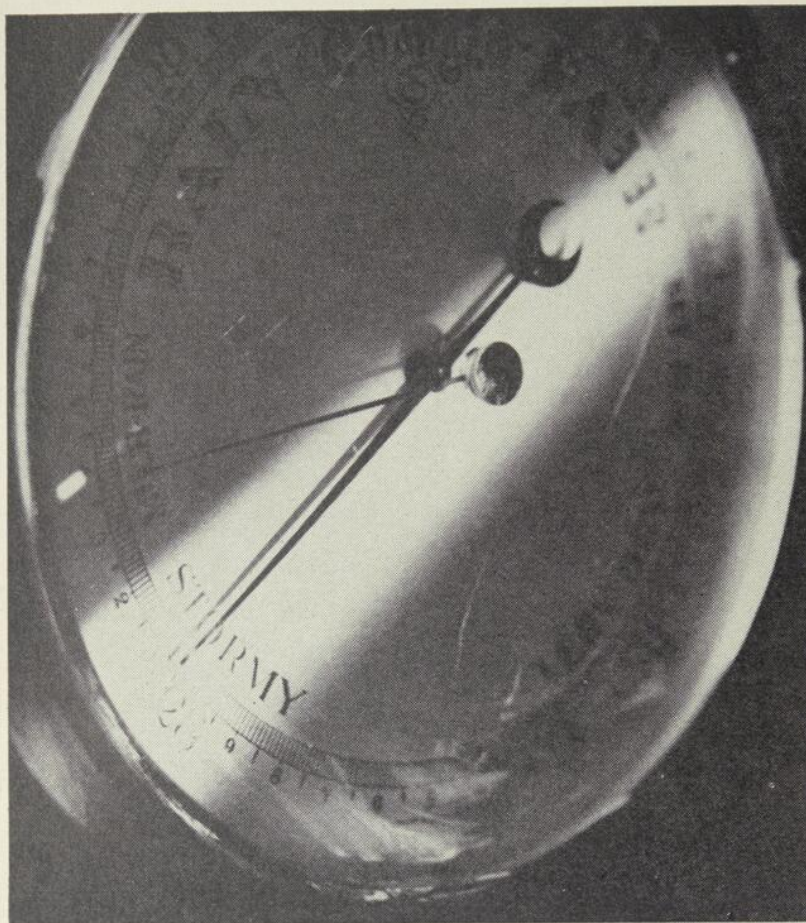
PRÉSENTATION: Comprimés dosés à 2 mg de mésylate de benztrépine présentés en flacons de 100 et de 1,000—COGENTIN injectable dosé à 1 mg. de mésylate de benztrépine par cc présenté en ampoules de 2 cc.

 **MERCK SHARP & DOHME**
OF CANADA LIMITED MONTRÉAL

COGENTIN*

(Mésylate de benztrépine)

*Marque de commerce



“...la crise,
très brève,
s’abat comme
un orage...”¹

C’EST AINSI que Lucius Annaneus Seneca (4 av. J.-C.-65 apr. J.-C.) décrit les symptômes qu’il éprouva et que plusieurs ont interprétés par la suite comme étant ceux de l’angine de poitrine.²

“Peritrate . . . le médicament de choix dans le traitement à long terme de l’angine de poitrine.”²

Peritrate SA

Tétranitrate de pentaérythritol, 80 mg, à action prolongée

SOUPLESE POSOLOGIQUE QUI FACILITE LE TRAITEMENT QUE VOUS PRESCRIVEZ—Peritrate SA et Peritrate SA avec phénobarbital pour le malade coronarien inquiet.

“Les comprimés de Peritrate à action prolongée diminuent la fréquence des crises d’angine et réduisent, par conséquent, le besoin de nitroglycérine, rassurent le malade et lui permettent de mieux tolérer l’effort physique; il pourra ainsi mener une vie plus normale.”²

COMPOSITION: Chaque comprimé, à deux couches, renferme 80 mg de tétranitrate de pentaérythritol (20 mg à libération immédiate et 60 mg à libération retardée).

POSOLOGIE: Un comprimé au lever et un autre 12 heures plus tard (à jeun).

EFFETS SECONDAIRES: Les effets secondaires sont négligeables, mais des maux de tête passagers peuvent parfois se manifester.

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS: Administrer Peritrate avec prudence aux malades souffrant le glaucome. Documentation détaillée fournie sur demande.

Bibliographie—1—Albutt, C.: Diseases of the Arteries. Including Angina Pectoris, Londres, MacMillan, 1915, p. 319. 2—Hirshleifer, I.: Angiology. Vo. 9, No 1. Février 1958, pp. 31-33.



MEMBRE
WARNER-CHILCOTT
Laboratories Co. Limited,
Toronto, Canada



Elle savait qu'elle allait faire de l'équitation cette fin de semaine... Elle avait fait ses plans à l'avance. (Elle a choisi le meilleur temps pour être libre de menstruations). Elle peut se fier au Lyndiol-22. Le contraceptif oral qui lui donne un cycle régulier de 28 jours. Lyndiol-22 est unique: elle peut choisir le jour où elle termine et commence son cycle... seulement un jour à se rappeler!



Le Lyndiol-22 agit de la façon suivante: Dans le cycle initial, elle prend un comprimé chaque soir, le premier comprimé étant pris au coucher n'importe lequel des premiers 5 jours de menstruations. La patiente peut donc choisir le jour qu'elle désire commencer. ▲ 22 jours après, le dernier comprimé est pris exactement le même jour de la semaine qu'elle avait débuté. La patiente termine ainsi son traitement automatiquement le jour qu'elle avait précédemment choisi. ▲ Aucun comprimé n'est pris durant les 6 prochains jours du cycle, pendant lesquels les menstruations apparaissent (généralement de 3 à 5 jours). La patiente a, de ce fait, choisi le temps de sa période menstruelle. ▲ Le cycle de traitement suivant commence le 7e jour, le premier comprimé étant pris exactement le même jour de la semaine que la patiente a choisi pour débuter et terminer son cycle. SEULEMENT UN JOUR A SE RAPPELER! ▲ Pour plus d'informations ou pour un échantillon gratuit, écrivez à:

ORGANON INC., MONTREAL, P.Q., 286 ouest rue St. Paul.


Lyndiol-22

dans le Plan-Pak



Le Lyndiol associe un nouvel agent progestatif oral, le lynestrérol (2.5 mg.) à un oestrogène, le mestranol (0.075 mg.). Il a reçu, en 1963, l'approbation du "British Family Planning Association." Effets secondaires: ceux qui accompagnent les associations de ce genre, tels: saignements inter-menstruel, gain pondéral et nausées peuvent se produire avec le Lyndiol.

Ces effets secondaires sont rares et diminuent après le premier cycle. Contre-indications: tumeurs malignes des seins ou des organes génitaux, cardiopathie, troubles hépatiques graves, femmes jeunes chez qui les fusions épiphysaires sont incomplètes, mères qui allaitent; la rétention hydrique peut également nuire aux malades atteints d'épilepsie, de migraine ou d'asthme. Précautions: l'emploi intelligent des produits qui inhibent l'ovulation exige que certaines précautions soient observées, par exemple chez les patientes souffrant de troubles métaboliques ou endocriniens. Les fibromes peuvent augmenter de volume au cours de l'administration d'une association progestine-oestrogène et tout gain pondéral subit ou tout saignement inexplicable peut justifier un arrêt de l'administration du Lyndiol. Si une grossesse accidentelle survient, le traitement doit être arrêté immédiatement.

 MONTREAL, P.Q.

ce qu'il
faut que vos
patients
sachent
au sujet
d'ASPIRIN*

Comme vous le savez, la confiance que vos patients placent en un certain traitement ou en une certaine marque de médicament contribue souvent à rehausser le soulagement qu'ils en obtiennent. C'est donc souvent une excellente idée que de leur expliquer les raisons de vos recommandations, même dans les cas les plus simples.

Prenons, par exemple, la marque Aspirin d'acide acétylsalicylique. Vous l'avez probablement recommandée plus souvent que n'importe quelle autre marque d'analgésique et d'antipyrétique. C'est sans aucun doute la drogue la plus versatile qui soit dans l'arsenal de la médecine.

Mais Aspirin est un produit tellement bien connu et d'emploi tellement sûr, que la plupart des profanes sont loin de l'estimer à sa juste valeur. Donc, la prochaine fois, prenez quelques moments pour expliquer qu'Aspirin est un produit précieux, absolument unique en son genre. C'est là quelque chose que vous savez; vos patients, devraient le savoir, eux aussi.

Nous acceptons volontiers vos demandes d'échantillons d'Aspirin et d'Aspirin Aromatisé, Format pour Enfants. Ecrivez simplement à:

The Bayer Company, Limited, Aurora, Ont.

*Aspirin est la marque déposée de The Bayer Company Limited

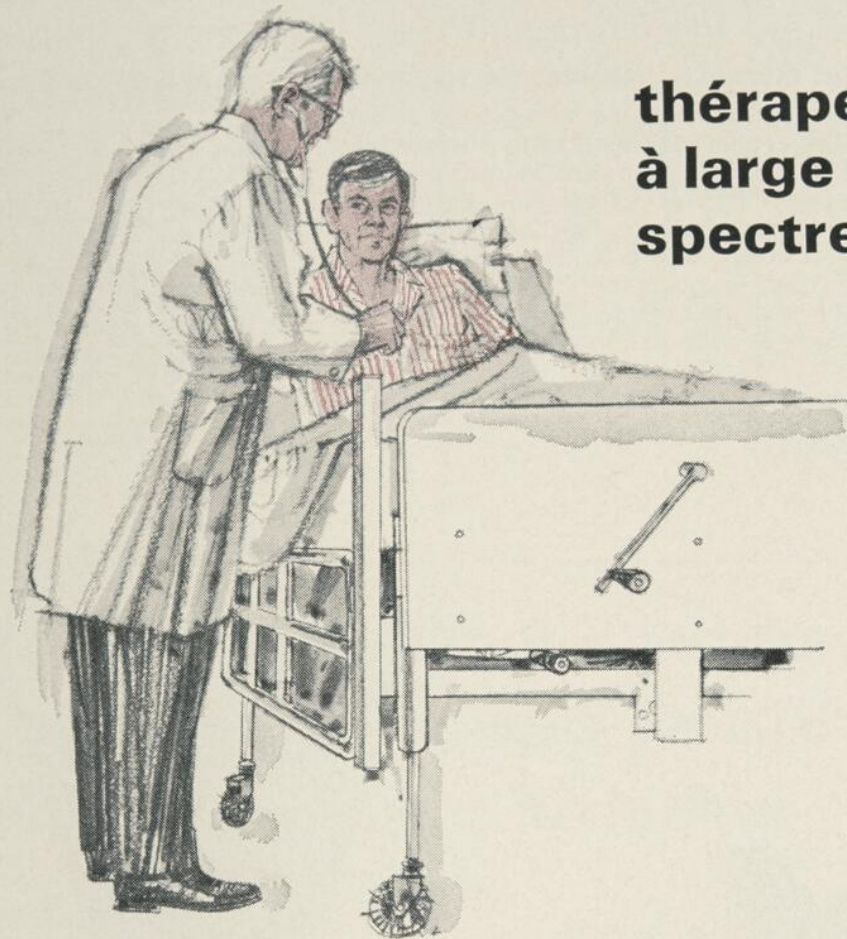
Comprimés de 5 grains



Comprimés de 1/4 grain



PAR CONSÉQUENT:



**thérapeutique
à large
spectre**

DONC:

DECLOMYCIN[®]

Déclomycine, Déméthylchlorotétracycline Lederle

Puisque la plupart des agents bactériens sont sensibles à la tétracycline, quel choix peut être plus logique que la Déclomycine... fournissant l'efficacité de l'antibiothérapie par voie générale avec la commodité d'une posologie b.i.d. ... une dose dans la matinée, une dose dans la soirée.



comprimés de 300 mg,
1 comprimé **b.i.d.**
capsules de 150 mg,
2 capsules **b.i.d.**

Posologie: La dose quotidienne moyenne pour un adulte est une capsule (150 mg) q.i.d. ou un comprimé (300 mg) b.i.d. La dose pédiatrique quotidienne est de 3 à 6 mg par livre divisée en 2 ou 4 prises selon la sévérité de la maladie.

Avertissement: S'il y a atteinte rénale, même les doses usuelles peuvent entraîner une accumulation excessive dans l'organisme, avec risques d'hépatotoxicité. Dans ces conditions, des doses plus faibles que les doses usuelles sont indiquées, et si le traitement doit être prolongé, il peut être désirable de faire des déterminations de taux sanguin de déméthylchlorotétracycline.

Présentation: Capsules à 150 mg (corail); Comprimés filmo-enrobés de 300 mg (rouges); Sirop à 75 mg/5 cc (saveur de cerise); Gouttes Pédiatriques à 60 mg/cc (saveur de cerise). Des renseignements thérapeutiques détaillés seront fournis sur demande ou peuvent être trouvés dans votre Vademecum International.

® Marque déposée

Lederle

CYANAMID OF CANADA LIMITED, Montréal

MEMBRE

ACFP

Les gens bien adaptés qui parlent affaires à table sont tout aussi sujets à trop manger que les névrosés pour qui manger est un substitut émotionnel. Mais l'anorexique qui convient pour ces derniers—qui est souvent l'amphétamine—peut être trop stimulant pour l'homme d'affaires très occupé.

QUAND L'AMPHÉTAMINE EST EXCESSIVE, L'IONAMINE EST SUFFISANTE.

Pour le sujet présentant de l'obésité exogène mais qui par ailleurs est normal, L'IONAMINE prise une fois par jour fournit le même effet anorexigène que l'amphétamine, mais avec sensiblement moins de stimulation du système nerveux central.¹⁻³ Ainsi, bien des malades ont dit ne s'être rendus compte d'aucune réaction subjective et pourtant d'avoir été "agréablement surpris de leur peu d'appétit à l'heure des repas".¹ En outre, la tolérance de L'IONAMINE ne se développe que lentement,² ce qui favorise la coopération soutenue de la part du malade. La perte de poids moyenne est modérée, à 1½ lb/semaine.*

BIBLIOGRAPHIE: 1. Freed, S. C., et Hays, E. E.: *Am. J.M.Sc.* 238:55, 1959. 2. Cass, L. J.: *Ann. Int. Med.* 51:1295, 1959. 3. Cohen, B. M.: *M. Times* 90:1087, 1962.

*6 études cliniques. †Nom déposé

IONAMINE† '15' et '30'

(RÉSINE PHENTERMINIQUE)

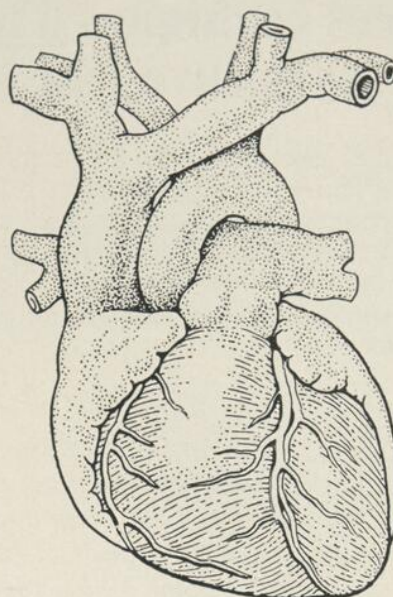
Chaque capsule gris et jaune d'IONAMINE '15' contient 15 mg de phentermine; chaque capsule jaune d'IONAMINE '30' contient 30 mg de phentermine—dans les deux cas sous forme de complexes de résines de polystyrène échangeuses de cations. Sur ordonnance médicale seulement.

DOSE: 1 capsule par jour avant le déjeuner ou 10 à 14 heures avant le coucher. EFFETS SECONDAIRES: Parfois sécheresse de la bouche, insomnie ou autres signes de stimulation du système nerveux central. PRÉCAUTION: User de prudence au début dans son emploi chez les sujets hypersensibles aux sympathicomimétiques ou en présence de maladie coronarienne, de forte hypertension ou d'irrégularité cardiaque.

Informations supplémentaires
fournies sur demande.

STRASENBURGH
R. J. STRASENBURGH CO. OF CANADA LTD., TORONTO





Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque globale... si vous prescrivez de la digitaline pour le coeur prescrivez

DYAZIDE* contre L'OEDÈME

Chaque comprimé renferme 50 mg de Dyrenium* (triamtérène, SK&F) et 25 mg d'hydrochlorothiazide. En flacons de 50 et de 500.

Comparativement à l'emploi de l'hydrochlorothiazide ou des autres thiazides administrées seules, le danger d'intoxication digitalique et d'arythmies graves qui en résultent se trouve réduit avec 'Dyazide' lorsqu'il est prescrit contre l'oedème. La raison en est que 'Dyazide' entraîne une fuite potassique bien plus faible. L'hypokaliémie se présente rarement durant la cure par 'Dyazide' grâce à l'effet de conservation potassique exercé par son composant 'Dyrenium'.

Contre-indications: ne pas poursuivre la cure chez les patients souffrant de dysergie rénale progressive (y compris accroissement de l'oligurie et de l'azotémie), d'un accroissement de la dysergie hépatique, ou chez ceux qui manifestent de l'hyperkaliémie. Autres contre-indications: forte kaliémie avant la cure; hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants.

Attention: on ne doit pas administrer de suppléments potassiques aux malades conjointement avec 'Dyazide', à moins qu'une hypokaliémie ne se manifeste ou que l'apport de potassium ne soit nettement défectueux. Comme son composant 'Dyrenium' conserve le potassium, 'Dyazide' peut,

*Marque déposée au Canada

occasionnellement, provoquer de l'hyperkaliémie, surtout chez les malades âgés ou les sujets accusant une atteinte rénale.

Réactions délétères: les effets secondaires, généralement bénins, comprennent les crampes musculaires, la faiblesse, les étourdissements, la céphalée et la xérostomie; le purpura; les éruptions et autres dermatopathies; les nausées et les vomissements qui peuvent également être le signe d'un déséquilibre électrolytique et autres troubles gastro-intestinaux.

Pour tous renseignements, veuillez consulter la monographie correspondante figurant dans le *Vademecum International*.



Smith Kline & French • Montréal 9

Doux pour le malade / Energique contre la toux

TUSSIONEX[®] * SUSPENSION COMPRIMÉS

**Un des rares béchiques d'action prolongée
ayant fait ses preuves sur le plan clinique¹⁻³**

Vous pouvez compter sur le TUSSIONEX pour enrayer la toux improductive durant les activités diurnes et pour supprimer "la toux nocturne gênante"^{1,2}. Une dose de ses complexes résineux uniques en leur genre procure 8 à 12 heures de protection avec un minimum de narcotique^{1,2}—et le TUSSIONEX est reconnu pour son excellente tolérance par les malades de tout âge.

Quand la toux entrave l'efficacité normale ou nuit au rétablissement clinique, spécifiez TUSSIONEX.

FORMULE: Renferme par cuillerée à thé (5 cm³) ou par comprimé: 5 mg de dihydrocodéinone (avertissement: peut être cause d'accoutumance), 10 mg de phényltoxamine et 42 mg de résine échangeuse de cations. *Prescription orale autorisée.* POSOLOGIE: Enfants—moins de 1 an ¼ de c. à thé q 12 h; 1-5 ans, ½ c. à thé q 12 h; plus de 5 ans, 1 c. à thé q 12 h. Adultes—1 c. à thé ou 1 comprimé q 8-12 h. EFFETS SECONDAIRES: Peuvent comprendre: légère constipation, nausées, prurit facial, somnolence.

BIBLIOGRAPHIE: 1. Bickerman, H. A., in Modell, W.: *Drugs of Choice* 1966-1967, St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1966, pp. 465, 472, 473. 2. Chan, Y. T., et Hays, E. E.: *Am. J. M. Sc.* 234:207, 1957. 3. Townsend, E. H., Jr.: *New England J. Med.* 258: **STRASENBURGH** 63, 1958. *Nom déposé R. J. STRASENBURGH CO. OF CANADA LTD., TORONTO

Une fillette de 16 mois a été amenée à l'hôpital avec une toux nocturne qui éveillait la famille et l'enfant elle-même deux ou trois fois la nuit depuis 21 jours malgré l'administration répétée d'un sirop pour la toux n'exigeant pas une ordonnance pour narcotiques. Elle a reçu 1 cuillerée à thé de déhydrocodéinone et phényltoxamine complexées avec une résine (TUSSIONEX) au coucher et "tous les symptômes ont disparu".³



qu'attendez-vous

puissance
promptitude
durée
régularité
contrôle

+ un équilibre
+ une économie
+ une bonne
+ des effets

- de malaises
- de rétention
- de risques

en effet...

HYGROTON[®]

le diurétique positif

Geigy

Posologie

Oedème: Cas bénins ou modérés:

50 mg (1/2 comprimé) par jour, ou 100 mg (1 comprimé) tous les deux jours.

Cas graves: 100 à 200 mg (1 à 2 comprimés) par jour tant que le malade n'a pas retrouvé son poids sec.

Hypertension légère ou modérée:

100 mg (1 comprimé) tous les deux jours.

Entretien: La plus petite dose efficace possible, soit, habituellement 100 mg (1 comprimé) trois fois par semaine, ou 50 mg (1/2 comprimé) par jour.

Réactions secondaires

Rarement graves. Symptômes passagers tels que céphalée, nausées, faiblesse ou étourdissements.

Précautions d'emploi

A moins d'indications contraires, permettre le sel en quantité raisonnable, mais considérer l'addition de suppléments de potassium sous forme alimentaire ou autre.

Cirrhose, diabète, goutte.

Cardiaques en cure digitalique.

Possibilité d'hyperuricémie ou d'hyperglycémie.

Contre-indications

Insuffisance rénale aiguë.

Présentation

Hygroton 3-hydroxy-3 (4-chloro-3-sulfamylphényl) phthalimidine: comprimés rainés, blancs, à 100 mg.

Renseignements complets sur demande, ou par l'entremise de votre visiteur médical Geigy; également publiés dans le Vademecum International.



Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, Qué.

MEMBRE

ACFP

d'un diurétique?

d'action.....	Hygroton
d'action.....	Hygroton
d'action.....	Hygroton
d'action.....	Hygroton
de l'action.....	Hygroton

électrolytique moins troublé	le
posologique	diurétique
tolérance	positif
proportionnés à la dose	HYGROTON

liés à une diurèse brutale	moins
répétée d'excès de fluides	d'inconvénients
de déshydratation	HYGROTON: le
	diurétique positif

HYGROTON®: LE DIURÉTIQUE POSITIF

Geigy

qu'attendez-vous

puissance
promptitude
durée
régularité
contrôle

+ un équilibre
+ une économie
+ une bonne
+ des effets

- de malaises
- de rétention
- de risques

en effet...

d'un diurétique?

d'action..... Hygroton
d'action..... Hygroton
d'action..... Hygroton
d'action..... Hygroton
de l'action..... Hygroton

électrolytique moins troublé
posologique
tolérance
proportionnés à la dose

liés à une diurèse brutale
répétée d'excès de fluides
de déshydratation

HYGROTON®: LE DIURÉTIQUE POSITIF

le
diurétique
positif
HYGROTON

moins
d'inconvénients
HYGROTON: le
diurétique positif

Geigy

AVANT-PROPOS

L'édition 1967 du numéro spécial de Pédiatrie de "L'Union Médicale du Canada" fait écho à celle de 1950. Sous plusieurs aspects cependant, cette édition diffère de la première et l'évolution rapide de la pédiatrie durant ces dix-sept dernières années en est la raison profonde. Les principales étapes ou points tournants de la pédiatrie canadienne-française des deux dernières décennies ont été esquissées dans un éditorial de ce numéro par Claire Laberge-Nadeau.

Ces étapes décisives de progrès dans la pédiatrie canadienne-française ont été rendues possibles grâce à une aide importante de plusieurs centres américains de grand renom qui ont dispensé une formation de premier ordre à nombre de pédiatres et super-spécialistes pédiatriques actuellement établis au Québec. La majorité des participants à ce numéro spécial ont été formés, du moins en partie, aux États-Unis. Ce phénomène historique a évidemment marqué la pédiatrie et même toute la médecine canadienne-française.

En parallèle, Toronto et Montréal francophone se sont rapprochés et nous sommes heureux de souligner ce fait par l'inclusion dans ce numéro spécial d'un article écrit en collaboration par les docteurs Claude Morin et Andrew Sass-Kortsak, de Toronto. Cette dernière décennie nous a également fait assister à un rapprochement avec la pédiatrie francophone mondiale. La Suisse, dont le passé pédiatrique glorieux retentit encore du nom de Fanconi, est bien représentée ici par les écoles de Berne et de Genève. Soulignons également que, parmi les auteurs des présents travaux, deux furent des élèves du docteur Pierre Royer, de Paris.

Par les sujets traités, ce numéro de pédiatrie a aussi voulu donner au lecteur une idée assez juste du stade d'évolution que la pédiatrie a atteint en 1967. Les absences sont, j'en conviens, manifestes, mais les grands courants d'influence sont certainement signalés.

Nous osons espérer que le lecteur trouvera dans ce document scientifique et historique matière à enseignement et à réflexion, aussi bien que l'occasion de faire le point sur l'état de la pédiatrie dans notre milieu.

En terminant, j'aimerais remercier les membres du comité du numéro spécial, les docteurs Jean Chagnon, André Davignon et Luc Chicoine, pour leur bienveillante collaboration dans l'élaboration de ce numéro.

GILLES LEBOEUF

ÉDITORIAL

LA PÉDIATRIE

Ce numéro sur la pédiatrie est opportun, puisqu'il permet de présenter un grand nombre de travaux pédiatriques qui, par leur importance et leur diversité, feront comprendre le champ d'action de plus en plus vaste de la pédiatrie. Certains de ces travaux relèvent surtout du laboratoire, d'autres de disciplines cliniques récemment développées. Il a été impossible d'inclure des travaux de chacune des spécialités de la pédiatrie, ceci pourra peut-être être fait dans un numéro subséquent. Comme tel cependant, ce numéro est suffisant pour faire comprendre pourquoi la pédiatrie est maintenant une des divisions majeures de la médecine.

Il n'en a pas toujours été ainsi bien que la médecine des enfants soit très ancienne, puisque le papyrus Ebers (16^e siècle av. J.-C.) précise la posologie pédiatrique du traitement de plusieurs maladies et donne les éléments de pronostic chez les enfants. Hippocrate, en plus d'être le père de la médecine interne, a été celui de l'orthopédie infantile.

Les premières institutions pour les enfants furent des hospices qui apparurent au 3^e siècle après J.-C., sous Constantin, et surtout sous Justinien, car ce n'est qu'avec le Christianisme que l'enfant prend de l'importance et qu'on lui reconnaît des droits. La première crèche, tant soit peu comme celles de nos jours, fut fondée en 687 à Milan. La première en France fut celle de Montpellier en 1180. Au début du 13^e siècle, il y en avait 29 en France. Ces institutions n'étaient pas des hôpitaux mais plutôt des refuges pour les enfants abandonnés. Le premier qui a réussi à améliorer ces institutions fut Saint-Vincent-de-Paul à qui on doit la fondation en 1640 de l'Hospice des Enfants Trouvés de Paris.

Le premier dispensaire où on traitait activement les enfants fut fondé à Londres, en 1769, tandis que le premier hôpital pour les enfants fut créé à Paris, en 1802, lors de la conversion de la Maison de l'Enfant-Jésus en l'Hôpital des Enfants Malades. En Amérique du Nord, le premier hôpital à s'occuper d'une façon spécifique des enfants fut le "Child's Hospital & Nursery" de New York, en 1854, qui comprenait aussi une maternité. Le premier hôpital exclusivement pour les enfants fut celui de Philadelphie, ouvert en 1855.

Pendant longtemps, la mortalité dans les institutions pour les enfants était effarante. Ainsi, dans la deuxième moitié du 18^e siècle, celles de Dublin avaient un taux de mortalité de 99.6%, tandis qu'à Paris, plus de 80% des enfants mouraient avant leur première année. La mortalité d'une population pédiatrique comparable à domicile, celle des enfants de Londres de moins de 5 ans, n'était que de 58.75%. Ceci a fait proposer par Malthus la création de nombreux hospices pour enfants comme le meilleur moyen de contrôler l'accroissement de la population.

Jusqu'à cette période, la pédiatrie n'était que peu ou pas développée, quoique dès 1472, le premier livre de pédiatrie fut écrit par Bagellardo. Ce livre débutait par un exposé très détaillé de l'examen de l'enfant à sa naissance, suivi des soins à donner à l'enfant durant le premier mois; la deuxième partie traitait des maladies de l'enfant en vingt-deux chapitres.

Bien que l'enseignement clinique de la pédiatrie ait débuté en Suède dès 1761, et que le terme "pédiatre" soit apparu vers cette date, ce n'est que vers 1845 que des pédiatres furent nommés professeurs de pédiatrie. Auparavant, l'enseignement de la pédiatrie était fait par des médecins généraux. Trousseau a été le dernier grand professeur à enseigner la pédiatrie en même temps que la médecine adulte et il a fait de nombreux travaux et des découvertes importantes sur les maladies des enfants.

Il est intéressant de noter qu'en Amérique du Nord, l'enseignement clinique aux étudiants a débuté par la pédiatrie en 1860, lors de la fondation de la première chaire de pédiatrie au Collège Médical de New York.

Il ressort de ce qui précède que la pédiatrie fut individualisée définitivement vers le milieu du 19^e siècle et depuis cette date, elle est reconnue comme une discipline indépendante de la médecine dans un nombre sans cesse croissant de pays.

Ceci est justifié, car la pédiatrie est la médecine des enfants. Comme telle, elle est une médecine complète, avec toutes les spécialisations médicales et chirurgicales. Elle diffère de celle des adultes, non pas en étant une spécialité à doses réduites en proportion de la taille ou du poids du patient, mais en étant intéressée à un être en croissance, c'est-à-dire à un être dont les valeurs biologiques, physiques et psychiques se développent continuellement et se modifient sans cesse.

Cette modification constante se manifeste par une symptomatologie variable suivant l'âge du patient. Plus celui-ci est jeune, moins la symptomatologie ressemble à celle de l'adulte et dans bien des cas, ce qui est pathologique chez l'adulte est physiologique chez l'enfant ou chez le nourrisson. Les traitements pédiatriques, médicaux et chirurgicaux, sont souvent très différents pour une maladie donnée suivant l'âge du patient.

Cette différence majeure de la médecine adulte se retrouve au sein de la pédiatrie où, à cause des problèmes particuliers qu'ils présentent, certains groupes d'âge ont récemment été individualisés et à côté des pédiatres généraux sont apparus des pédiatres spécialisés dans les phases périnatale et néonatale, dans celles du nourrisson et de l'adolescent.

La pédiatrie se distingue aussi de la médecine adulte par ses buts qui ne sont pas seulement de guérir les maladies, mais plus encore de les prévenir; de plus, la correction des malformations congénitales et la réhabilitation des handicapés prend une importance croissante en pédiatrie. La pédiatrie a de plus en plus comme but principal d'assurer le développement maximum de l'enfant tant du point de vue physiologique qu'intellectuel et psychique. C'est

là le rôle d'avenir de la pédiatrie, à mesure que les maladies infantiles perdent de l'importance. Procurer à l'enfant tout ce qu'il lui faut pour qu'il se développe à la limite de ses potentialités et qu'il atteigne le plus haut niveau possible comme adulte.

Pour atteindre ces buts, la pédiatrie s'est dotée progressivement de toutes les spécialités de la médecine adulte, puis elle en a ajouté certaines dont quelquefois la portée dépasse la période pédiatrique seule. Ainsi, à côté de la néonatalogie qui s'intéresse aussi à la période de la grossesse, il y a la génétique qui a pour champ d'action toute la vie humaine. Toutes ces disciplines sont dévouées au bien-être de l'enfant et un certain nombre sont illustrées dans les articles de ce numéro spécial.

La pédiatrie n'a pas que reçu de la médecine adulte, elle lui a donné beaucoup en retour. L'apport pédiatrique à la physiologie, à l'endocrinologie et à la biochimie a été considérable. La chirurgie des malformations cardiaques congénitales a été créée presque entièrement dans les centres pédiatriques ainsi que celle des autres malformations congénitales. Toutes les disciplines pédiatriques ont contribué à augmenter la somme des connaissances médicales humaines.

La pédiatrie a été individualisée depuis près de cent ans dans les pays anglo-saxons, scandinaves et russes. Elle ne l'est que partiellement dans les pays latins et à peu près pas dans les pays sous-développés. Son développement varie avec le degré de cette individualisation et le taux de la mortalité néonatale et infantile d'un pays est en rapport avec le développement de la pédiatrie, sauf de très rares exceptions.

Ainsi la mortalité infantile si élevée au 18^e siècle, a décliné rapidement dès la deuxième moitié du 19^e siècle dans les pays où la pédiatrie était individualisée. Aux États-Unis, elle est passée de 358‰ vers 1850 à 200‰ en 1900 et à 25.2‰ en 1963. Dans la Province de Québec elle est passée de 178.5‰ en 1921 à 27.4‰ en 1964. A Montréal, où les soins pédiatriques sont plus disponibles, la mortalité infantile n'était que de 19.5‰ en 1965.

Il faut de plus retenir que le taux de la morbidité infantile est aussi lié au niveau pédiatrique et que la croissance et le développement des enfants varient avec la fréquence et la gravité des maladies qu'ils subissent. Ceci est très important pour tous les pays, car leur avenir repose en grande partie sur leurs enfants.

En terminant, je vous laisse cette phrase de Payne: "L'attitude d'une tribu ou d'une nation envers ses enfants est le baromètre de son progrès" et j'y ajoute cette conclusion: "plus la pédiatrie y sera développée, meilleurs seront le développement et la santé de ses enfants et secondairement, l'état général et la capacité de travail des adultes qu'ils deviendront".

ALBERT ROYER, F.R.C.P.(C)
Directeur du Département de Pédiatrie,
Université de Montréal.

ESSOR DE LA PÉDIATRIE CANADIENNE-FRANÇAISE À MONTRÉAL DEPUIS 1950

Claire LABERGE-NADEAU, M.A.H.¹

L' "Union médicale du Canada" publiait en novembre 1950 et en janvier 1951 deux numéros entièrement consacrés à la pédiatrie. Le docteur Paul Letondal (1), éditeur de ces numéros, y brosse un tableau de la pédiatrie au Canada français par un résumé historique des plus intéressants. En effet, entre les années 1900 et 1950, la pédiatrie canadienne-française prenait forme; elle suivait, à quelques années près, l'évolution de la pédiatrie à l'échelle internationale caractérisée par la lutte contre les maladies infectieuses, l'accroissement des connaissances en métabolisme et en troubles de nutrition de la première enfance et la prévention par l'organisation des services d'hygiène publique. Souvenons-nous qu'en 1880 le professeur Séverin Lachapelle éditait à Montréal "Hygiène, mère et enfant" (2) et en 1890 "La mère et l'enfant" (3). A cette époque, s'organisaient tant aux États-Unis qu'en Angleterre et en France les premières associations pédiatriques autonomes ainsi que des publications entièrement consacrées à la pédiatrie.

Et voilà que dix-sept ans plus tard, l' "Union médicale du Canada" qui a toujours fait une large place aux articles de pédiatrie, édite à nouveau un numéro spécial. Examinons succinctement les progrès réalisés à Montréal par la pédiatrie canadienne-française depuis 17 ans et tirons-en quelques perspectives d'avenir.

FORMATION DE LA SPÉCIALITÉ

Mille neuf cent cinquante marque l'apparition des premiers pédiatres certifiés par le Collège des médecins et chirurgiens de la province de Québec. A la suite d'un amendement (4) de la loi du Collège, vingt-six médecins pour enfants reçoivent leur certification en pédiatrie et en 1951, vingt-huit autres. La province compte actuellement deux cent quarante-cinq pédiatres certifiés dont une centaine sont des Canadiens français de Montréal. Le Collège Royal avait commencé à décerner des titres de membres associés et des certificats de spécialistes dès 1943; mais ce n'est qu'en 1947 qu'il exige un examen. On comprend que 1950 marque vraiment le début d'une spécialité pédiatrique structurée. Parmi les deux cent quarante-cinq pédiatres actuels, un grand nombre a complété sa formation dans les milieux de réputation internationale. Plusieurs se sont surspécialisés et c'est ainsi que l'on a vu naître plus d'une quinzaine de surspécialités pédiatriques dont les plus nouvelles sont la neurologie, la cardiologie, la psychiatrie, l'endocrinologie, la néonatalogie et la néphrologie infantiles. Un éditorial publié récemment par les docteurs Gloria Jéliu et Luc Chicoine illustre bien l'évolution de la pédiatrie:

C'est à partir du moment où l'on a réalisé que l'organisme de l'enfant était subordonné à des lois qui lui sont propres, sans être un modèle réduit de l'adulte, que les différentes avenues de développement de la pédiatrie ont pu être explorées avec succès. C'est dans une optique parallèle à celle de la médecine interne que le développement de la pédiatrie a rendu nécessaire l'éclosion de multiples spécialités infantiles." (5).

AGRANDISSEMENT DE L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

L'essor de ces spécialités pédiatriques a été grandement favorisé par la construction et l'ouverture du nouvel Hôpital Sainte-Justine en octobre 1957. Sur un total de neuf cent trois lits, sept cent trente-sept sont réservés aux enfants, soixante-six à l'obstétrique et à la gynécologie. On doit louer les membres du Conseil d'administration et plus particulièrement feu la présidente-fondatrice, madame Justine Beaubien, et tous leurs collaborateurs qui ont réalisé cette construction, remarquable par sa conception d'ensemble et son adaptabilité à la pédiatrie. De plus, dès les années 1950-54, si préoccupées qu'elles étaient par les détails de la construction, ces personnes pensent en même temps à inves-

¹ Assistant-directeur médical, coordonnateur des Services externes, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont transmis des informations précieuses, en particulier les docteurs Edouard Desjardins, Gilles Leboeuf, Pierre Langevin et Luc Chicoine.

tir dans l'élément humain; en effet, elles instituent un système de bourses pour permettre à leurs résidents de compléter leur formation dans les meilleurs centres du monde. Et c'est ainsi qu'à la suite de l'application de ces politiques, on voit apparaître à Sainte-Justine toutes les spécialités d'un grand hôpital général représentant plus de vingt-cinq disciplines orientées vers l'enfant; de plus, un service de recherche clinique s'ouvre. Depuis ce temps, les présentations à des congrès scientifiques et les publications ne cessent de s'accroître. Voici illustré ci-après le nombre d'activités de recherche scientifique faites entre les années 1960 et 1966 à l'Hôpital Sainte-Justine.

	1963	1964	1965	1966
Fonds de recherche	\$48,260	\$101,310	\$148,420	\$185,540
Projets subventionnés	5	9	16	32
Projets non subventionnés	20	21	30	30
En collaboration avec d'autres institutions	4	3	7	—
Total des projets	29	33	53	62

Malheureusement en 1965, cet essor prodigieux de la pédiatrie canadienne-française a failli être renversé par des décisions, prises en haut lieu en dehors de l'hôpital, qui voulaient transformer l'Hôpital Sainte-Justine en un hôpital général universitaire, sacrifiant ainsi toute la portée d'un hôpital pédiatrique. Un cri d'alarme a été jeté par tous les pédiatres de Montréal et en particulier par ceux qui pratiquent dans les départements pédiatriques d'hôpitaux généraux. Une lettre conjointe, signée par quarante-cinq médecins professeurs de pédiatrie et envoyée au doyen de la faculté de médecine de l'Université de Montréal, demeure un plaidoyer extraordinaire en faveur de l'autonomie de la pédiatrie et de la présence d'un hôpital pédiatrique. Cet appui généreux de toute la profession pédiatrique canadienne-française a été renforcée par de nombreux témoignages venant des plus grands centres américains. Cette crise a permis une meilleure perception du rôle d'un grand hôpital pédiatrique et a créé un rapprochement avec les départements pédiatriques des hôpitaux généraux.

ÉVOLUTION DE L'ENSEIGNEMENT

Le docteur Henri Charbonneau a donné à l'enseignement de la pédiatrie l'essor nécessaire à son progrès, en particulier dans le domaine des maladies infectieuses. Il a dirigé l'Hôpital Pasteur au moment où les maladies infectieuses, et en particulier la poliomyélite, était un des grands problèmes pédiatriques. En outre, plusieurs générations de médecins se souviennent encore de ses grands talents de professeur et de clinicien.

En 1964, le docteur Charbonneau transmettait la chaire de pédiatrie au docteur Albert Royer.

Dès l'année 1950, ce dernier, appuyé par le directeur médical de l'Hôpital Sainte-Justine le docteur Edmond Dubé, se faisait le promoteur du concept de professeur à plein temps dans les hôpitaux et l'on a vu au cours de l'évolution de l'enseignement de ces dernières années, ce concept se développer dans notre milieu et se propager à toutes les autres disciplines cliniques de la faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Le rapprochement entre l'Université de Montréal, les départements pédiatriques des hôpitaux généraux et l'Hôpital Sainte-Justine s'est récemment concrétisé par la nomination de professeurs à plein temps en clinique pédiatrique tant dans les hôpitaux généraux universitaires que dans l'hôpital pédiatrique, par l'apparition de professeurs surspécialistes avec aspect recherche dans ces deux types d'institution, et enfin par un programme de rotation des résidents en pédiatrie dans ces différents centres, sous la juridiction de l'Université de Montréal en vue de l'obtention du certificat de spécialiste. Cette évolution et le recrutement des pédiatres à plein temps ont grandement amélioré l'enseignement de la pédiatrie dans le Montréal francophone.

LE TAUX DE MORTALITÉ INFANTILE EN 1950 ET EN 1967

Le taux de mortalité infantile est toujours un indice relatif de l'excellence de la pratique médicale chez les enfants et c'est pourquoi j'aimerais dresser un tableau rapide de ce qu'il est à Montréal et de la façon dont il a évolué en comparaison avec la ville de Toronto. Dans la ville de Montréal, le taux de mortalité infantile pour 1,000 naissances vivantes en 1940-42 était de 62.3 pour passer à 45.1 en 1950-52, 22.8 en 1960 et enfin à 20.4 pour les années 1964-66. Pour la ville de Toronto en prenant une moyenne de 4 ans, de 1940 à 44, la mortalité infantile était de 37.6, de 1950 à 54, de 25.6, de 1960 à 64, de 22.7 et en 1966, de 20.5. La ville de Vancouver enregistre en 1966 un taux de mortalité infantile de 19.5. En résumé:

	Montréal	Toronto
1940-42	62.3	
1940-44	—————	37.6
1950-52	————— 45.1	
1950-54	—————	25.6
1960-62	————— 22.8	
1960-64	—————	22.7
1964-66	————— 20.4	
1966	—————	20.5

Le taux de mortalité infantile de la ville de Montréal se place avantageusement par rapport aux autres villes canadiennes et aux grandes villes américaines. Ces gains nets n'ont pu s'accomplir sans les efforts constants de tous les pédiatres en pratique active, des médecins des services d'hygiène publique du Service de santé de la ville de Montréal ainsi que des praticiens généraux engagés dans le soin des enfants.

COURANTS PROFONDS QUI ONT INFLUENCÉ LE DÉVELOPPEMENT DE LA PÉDIATRIE

Les pédiatres demeurent les promoteurs scientifiques de toute la pratique médicale chez l'enfant et appliquent les grandes découvertes qui ont vu le jour; en effet, des courants profonds ont influencé le développement de la pédiatrie récemment. Mentionnons les grandes découvertes dans les disciplines pharmacologiques, biochimiques, cyto-génétiques, micro-biologiques, immunologiques et isotopiques. Tous ces apports, fruits d'une véritable révolution dans nos ressources matérielles, ont amené une compréhension plus grande de la physiopathologie des maladies de l'enfant.

En outre, le monde médical des vingt dernières années s'est vu influencé par des courants socialisants qui ont donné naissance au pré-paiement des soins médicaux et hospitaliers et ont conduit à l'instauration de l'Assurance-hospitalisation et bientôt de l'Assurance-santé. Ce mouvement social marque toute la pratique médicale, mais je crois personnellement que pour la pédiatrie, elle ne peut être qu'à l'avantage de la population infantile. En effet, les budgets familiaux, lorsque les enfants sont jeunes, sont très souvent restreints et s'améliorent à mesure que les enfants grandissent et travaillent. L'instauration d'un tiers payant universel amènera donc une consultation précoce et j'ajouterais sans trop d'abus comme on le craint tant chez l'adulte. La santé de l'enfant ne pourra qu'en être améliorée, à la condition que la médecine ne soit pas à la remarque d'une étatisation dictatoriale.

PERSPECTIVES D'AVENIR ET CONCLUSION

On peut donc conclure que la pédiatrie canadienne-française depuis les dix-sept dernières années a pris un essor considérable. Il reste cependant du travail à abattre. La population infantile de Montréal qui, d'une manière générale, semble soignée adéquate-

ment si l'on en juge par son taux de mortalité, ne l'est pas si on l'étudie par quartiers. En effet, certains quartiers enregistrent encore un taux de mortalité infantile à 31 par 1,000 naissances vivantes et ce dans les quartiers moins évolués. Pour ces derniers, il faut que la pédiatrie, de concert avec l'hygiène publique et les praticiens généraux, développe de nouveaux moyens d'atteindre ces gens qui, d'une façon générale, sont dépourvus devant la lutte pour la vie.

La pédiatrie canadienne-française se doit de conquérir de nouveaux horizons et d'obtenir sa place sur le plan international. Pour ce faire, il faut développer davantage la recherche dans notre milieu, ce qui d'ailleurs augmentera grandement la qualité de l'enseignement. Cette recherche pédiatrique doit être promue non seulement dans un grand centre pédiatrique, mais aussi dans les départements pédiatriques des hôpitaux généraux universitaires. En effet, des études longitudinales de l'enfant ouvrent des horizons nouveaux et demandent une étroite collaboration avec d'autres disciplines telles l'obstétrique, la médecine interne et les sciences fondamentales.

Il faut continuer l'effort amorcé par les médecins courageux qui ont œuvré dans le domaine de la pédiatrie depuis ces dix-sept dernières années afin de promouvoir l'essor de la pédiatrie canadienne-française.

BIBLIOGRAPHIE

1. LETONDAL, Paul: "La pédiatrie au Canada français". *Un. Méd. Canada*, 80: 87-91 (janvier) 1951.
2. LACHAPPELLE, Séverin: Hygiène, mère et enfant. Compagnie d'Imprimerie Canadienne, édit., Montréal, 1880.
3. GARRISSON, Abt: History of Pediatrics. p. 130. No 13. Saunders Co., édit., Philadelphie, 1965.
4. Loi concernant le Collège des médecins et chirurgiens de la Province de Québec, chapitre 254, S.R.Q., 1941, tel qu'amendé par 14-15, Georges VI, chapitre 63, 1950-51, article 83.
5. CHICOINE, Luc et JELIU, Gloria: "Recherche et Pédiatrie" *Un. Méd. Canada*, 95: 517-18 (mai) 1966.

TRAVAUX ORIGINAUX

ÉTIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE CHEZ L'ENFANT

Jacques LETARTE¹ et Albert E. RENOLD²

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'importance du pancréas dans le contrôle de la glycémie et par la suite du rôle tenu par l'insuline sur ce substrat métabolique, bien des recherches ont été faites afin d'établir l'étiologie du diabète. Malgré tous les efforts déployés, on est encore loin d'une explication satisfaisante. Cependant, les recherches entreprises tant chez l'homme que chez l'animal ont permis sinon d'expliquer du moins de mieux connaître les diverses anomalies métaboliques faisant partie du tableau diabétique humain.

Il nous semble impossible de comprendre ces phénomènes sans d'abord revoir brièvement comment se déroulent normalement les processus physiologiques dont l'altération conduira éventuellement au syndrome diabétique.

BIOSYNTÈSE ET SÉCRÉTION DE L'INSULINE

Les phénomènes de synthèse et de sécrétion de l'insuline sont intriqués à un tel point qu'il est difficile présentement de les séparer dans une étude comme celle que nous nous proposons de faire. C'est pourquoi nous nous contenterons de parler de sécrétion d'insuline tout en gardant en mémoire que ce terme inclut également la notion de synthèse.

La sécrétion d'insuline par la cellule β pancréatique est soumise à un très grand nombre d'agents régulateurs (Tableau 1) pouvant être classés selon leur effet stimulateur ou inhibiteur (17). A nouveau, disons qu'il est encore trop tôt pour dire si ces effets se font sentir au niveau de la synthèse insulinaire ou de son lâchage par la cellule β .

A. Contrôle de la sécrétion

1. *Substrats métaboliques.* Depuis longtemps le glucose était considéré comme le plus important, sinon le seul agent provoquant la libération d'insuline. Cependant, le dosage de cette hormone par des méthodes soit biologiques, soit immunologiques a permis d'élargir considérablement la liste des agents stimulateurs. Ainsi plusieurs substrats

métaboliques sont aujourd'hui reconnus comme efficaces: sucres divers, acides aminés et dérivés des acides gras.

2. *Hormones.* Diverses hormones et plusieurs agents chimiques ont également été décrits comme stimulants (glucagon, hormone de croissance, glucocorticoïdes) ou freinant (catécholamines) la sé-

TABLEAU I

FACTEURS INFLUENÇANT LA LIBÉRATION D'INSULINE

<i>Augmentation</i>	<i>Diminution</i>
	<i>Substrats métaboliques</i>
Glucides Glucose Mannose Fructose Etc.	Compétiteurs de glucose Manno-heptulose Glucosamine Déoxyglucose
Acides aminés Leucine Arginine Méthionine Etc.	
Lipides Métabolites Corps cétoniques	
	<i>Hormones</i>
Glucagon ACTH Glucocorticoïdes Hormone de croissance Sécrétine Gastrine Entéroglucagon Thyroxine Oestrogènes	Insuline Adrénaline Nor-adrénaline
	<i>Système nerveux</i>
Vague Stimulateurs β	Centre hypothalamique Stimulateurs α
	<i>Agents chimiques</i>
Chélateurs: EDTA Hypoglycémisants de synthèse Sulfamides Autres Bases xanthiques Caféine Théophylline	Diurétiques et anti-hypertensifs Diazoxide Chlorothiazides Bloqueurs de la phosphorylation Anoxie Dinitrophenol Cytotoxiques Alloxane Streptozotocine

Cette liste, tout en n'étant pas exhaustive, couvre cependant la majorité des facteurs dont dépend la sécrétion insulinaire. La nature de l'action de plusieurs de ces facteurs n'est pas encore établie.

crétion d'insuline. Il est à noter que des expériences in vivo et in vitro ont bien démontré que ces effets se font sentir sans relation avec des modifications de concentration des substrats métaboliques,

¹ Assistant de recherche, boursier de la Fondation Reine Elisabeth II (Canada).

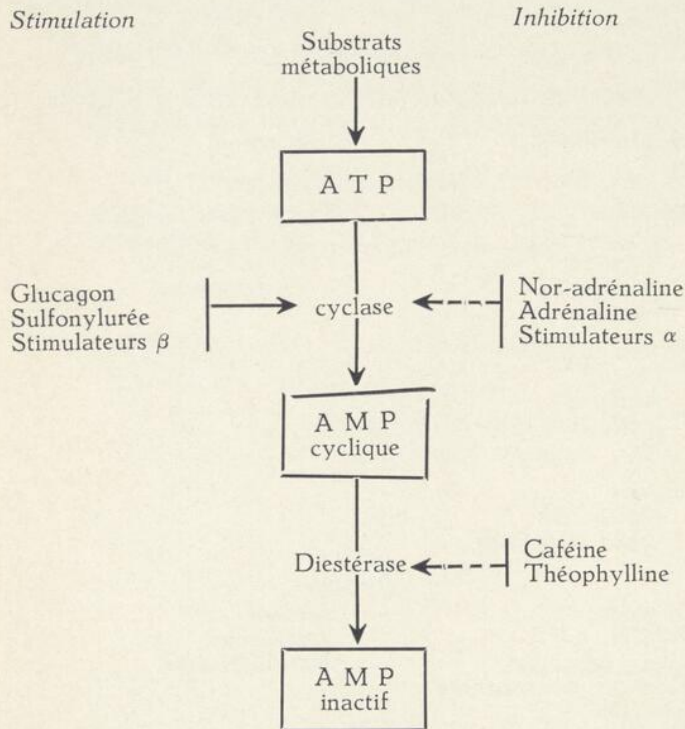
² Professeur, Université de Genève.

Adresse des auteurs: Institut de Biochimie Clinique, Université de Genève, Sentier de la Roseraie, 1211 Genève 4, Suisse.

Le fait qu'une charge glucidique per os entraîne une libération d'insuline beaucoup plus forte qu'une charge identique, mais intraveineuse a amené plusieurs chercheurs à étudier l'existence d'un facteur intestinal agissant sur les cellules β à la manière d'une hormone. Plusieurs substances déjà connues sont postulées: sécrétine, pancréatozmine, glucagon intestinal. Il semble probable que l'entéro-glucagon puisse être la substance ou une

des substances ayant un rôle physiologique à jouer dans l'homéostasie glucidique. Cette hormone serait libérée par la muqueuse intestinale au contact des aliments ingérés. Par la voie sanguine, elle atteindrait la cellule β et la stimulerait à sécréter de l'insuline. Bien qu'il ne s'agisse présentement que d'une hypothèse, l'existence d'un axe entéro-pancréatique serait d'un intérêt indéniable pour permettre à l'organisme de disposer rapidement d'une charge de substrats métaboliques.

3. *Système nerveux.* L'intégrité de l'innervation pancréatique n'est pas essentielle à l'homéostasie glucidique, comme le prouvent amplement les expériences de dénervation et de greffe. Cependant, l'ortho- et le parasympathique semblent faire partie du système régulateur normal de la sécrétion insulinaire. L'existence d'un centre nerveux glyco-régulateur situé soit dans l'hypothalamus, soit dans le cervelet reste pour le moment purement hypothétique.



L'AMP cyclique pourrait jouer un rôle dans la synthèse de l'insuline ainsi que dans sa libération subséquente par la cellule β pancréatique.

Fig. 1 — Site d'action de certains modulateurs de la sécrétion d'insuline.

B. *Mécanisme de la sécrétion*

On tente présentement d'unifier le site d'action de ces diverses substances en mettant comme point d'impact commun le système adényl-cyclase-phosphodiesterase tel que proposé d'abord par Sutherland (15) et repris par la suite par divers auteurs (Fig. 1). Le premier enzyme a comme substrat l'adénosine triphosphate qu'il convertit en adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique) lui-même pouvant perdre sa forme cyclique sous l'action du second enzyme: l'AMP cyclique serait un activateur de plusieurs enzymes du métabolisme intracellulaire. Ce serait par leur action sur l'enzyme contrôlant sa synthèse et sa destruction

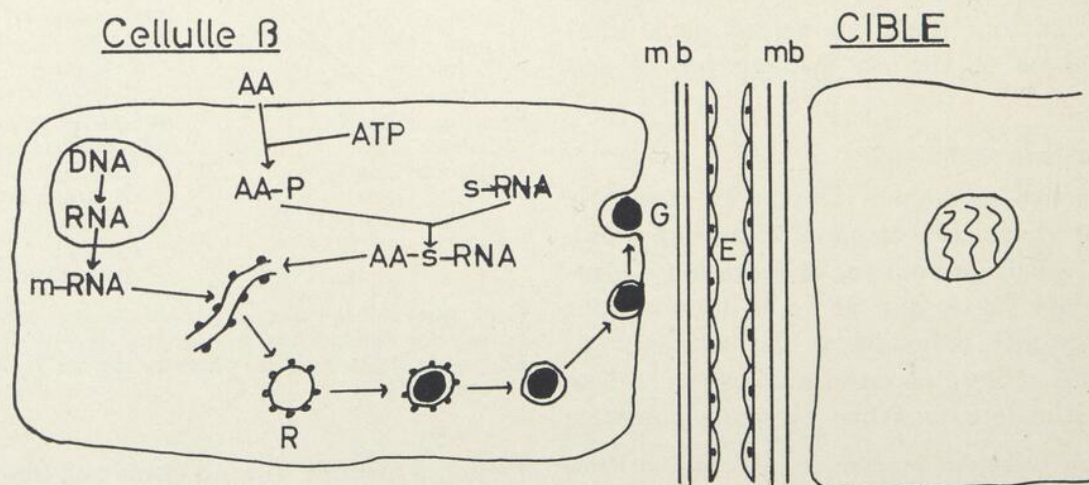


Fig. 2 — Titre: Synthèse et sécrétion d'insuline. Légende: m-RNA: RNA messenger, s-RNA: RNA soluble, A.A.: acides aminés, AA-P: acides aminés activés, R: ribosomes, G: granules β , mb: membranes, E: Endothelium vasculaire.

que les hormones pourraient transmettre leur stimulation aux enzymes cibles sans pour autant entrer eux-mêmes en contact avec ces derniers: c'est la théorie du second messenger, les hormones étant considérées comme les premiers messagers. Ainsi les substrats métaboliques seraient source d'ATP, les hormones et plusieurs agents chimiques agirait soit sur la cyclase soit sur la phosphodiesterase. Il est évident qu'une telle hypothèse ne résoud pas tous les problèmes puisqu'aucun lien direct n'a encore été trouvé entre l'AMP cyclique et la synthèse protéique. Cependant, elle nous permet de progresser dans l'étude de la synthèse de l'insuline ainsi que de sa libération dans la circulation.

Une fois l'insuline synthétisée au niveau des ribosomes (R), les granules (G) migrent vers le pôle capillaire de la cellule (Fig. 2) d'où ils sont rejetés dans l'espace extracellulaire (7). Il est à noter qu'avant d'être mise en circulation l'insuline doit encore traverser la membrane basale (mb) de la cellule pancréatique et de l'endothélium capillaire ainsi que l'endothélium capillaire (E) lui-même. Présentement, très peu de ces phénomènes sont connus.

C. Transport

L'insuline plasmatique circule en grande partie sous forme libre. Cependant, une certaine fraction semble être véhiculée par des globulines plasmatiques surtout des A₂M. Certains auteurs (1) croient qu'il existe un équilibre réversible entre la forme libre de l'insuline, ayant des propriétés identiques à l'insuline cristalline, et sa forme combinée, inactive, ayant des propriétés chimiques, biologiques et immunologiques différentes. Ce n'est qu'au niveau de l'organe effecteur que la forme liée serait libérée soit spontanément par modification de l'équilibre à la suite de l'utilisation et de la destruction de l'insuline libre, soit encore par action directe d'un enzyme sur le complexe insuline-transporteur. Cette hypothèse manque présentement de faits expérimentaux pour l'étayer bien que de prime abord elle semble assez attrayante.

D. Inactivation et excrétion

Le foie et les reins sont les sites principaux d'inactivation de l'insuline par bris des ponts disulfurés inter-chaînes grâce à l'enzyme glutathione-insuline transhydrogénase (8). La capacité d'inactivation insulinaire hépatique semble être limitée sans quoi toute l'insuline pancréatique libérée, passant d'abord à travers le foie avant d'atteindre

la circulation générale, serait dégradée enlevant ainsi toute influence métabolique à cette hormone autre que sur le foie. Les débris hormonaux, ainsi qu'une certaine quantité d'insuline libre encore active sont par la suite éliminés par le rein. Il semble bien que d'autres tissus possèdent des peptidases pouvant également inactiver l'insuline. Le site exact de ces enzymes est sujet à controverse.

EFFETS DE L'INSULINE

Dans cette section nous considérerons les caractéristiques métaboliques des trois tissus cibles dont les dérangements métaboliques sont à la source des altérations chimiques du diabète: le tissu adipeux, le muscle strié et le foie (Fig. 3). Nous verrons brièvement leur activité métabolique sous l'influence de l'insuline.

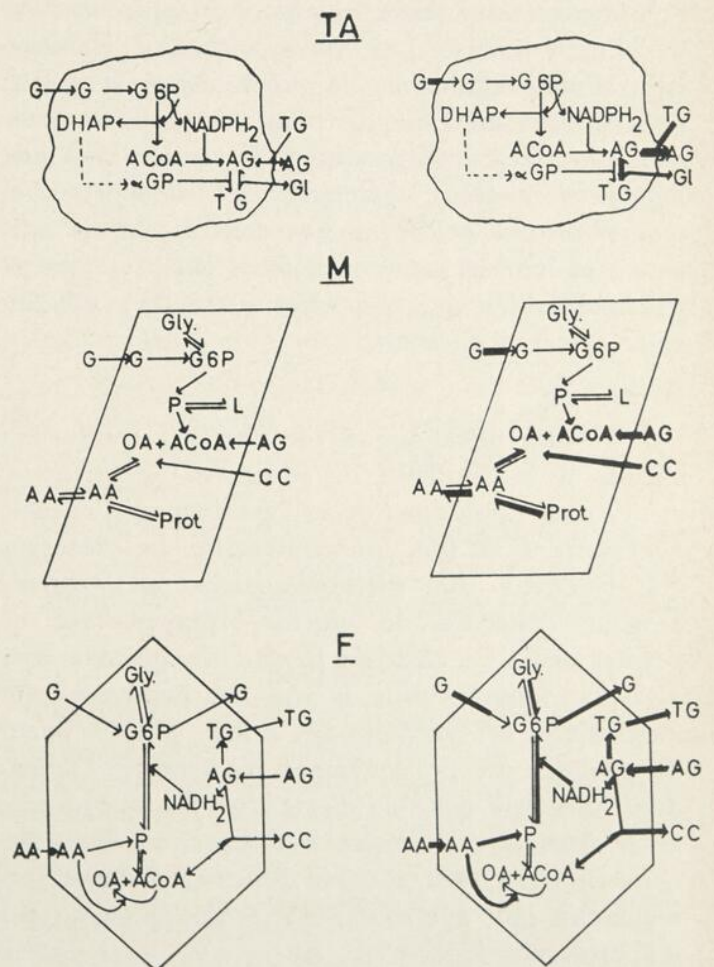


Fig. 3 — Titre: Voies métaboliques dans les principaux tissus insulo-sensibles à l'état normal (gauche) et dans le diabète (droite). Légende: AA: acides aminés, ACoA: acétyl Coenzyme A, AG: acides gras libres, αGP: alpha glycérophosphate, CC: corps cétoniques, DHAP: dihydroxy acétone phosphate, G: glucose, G6P: glucose-6-phosphate, Gl: glycogène, Gly: glycogène, L: lactate, NADH₂ et NADPH₂: cofacteurs réduits, OA: oxalo-acétate, P: pyruvate, TG: triglycérides. Tissus. TA: tissu adipeux, M: muscle strié, F: foie.

A. Tissu adipeux (6-10)

Le dépôt des triglycérides (TG) dans le tissu adipeux est la résultante de deux processus: la prise directe des acides gras (AG) liés aux lipoprotéines après leur hydrolyse par la lipase lipoprotéique puis leur estérification subséquente dans la cellule, et la synthèse de novo à partir de glucose ou d'autres hexoses. Les TG peuvent par la suite être hydrolysés par une lipase intracellulaire en AG et glycérol. Ce dernier ne peut être réutilisé tandis que les AG seront soit réestérifiés, soit libérés dans l'espace extracellulaire, où ils se lieront aux albumines pour être transportés dans le plasma. Plusieurs hormones sont lipolytiques dont les catécholamines, l'hormone de croissance ou les glucocorticoïdes. Les AG seront métabolisés par le foie ou le muscle, organes pouvant utiliser d'autres substrats énergétiques que le glucose.

L'insuline stimule le transport du glucose dans la cellule adipeuse et sa conversion en acides gras. Elle stimule également la prise des AG et leur estérification en TG. En plus elle aurait directement un effet antilipolytique. Il semble bien que l'insuline favorise également le transport d'au moins certains acides aminés dans la cellule adipeuse et leur incorporation dans les protéines et les lipides bien que son effet sur leur oxydation en CO_2 soit inconsistant.

B. Muscle

Les voies métaboliques de ce tissu conduisent surtout à la synthèse de protéines de structure et de contraction ainsi qu'à la production d'énergie nécessaire à sa fonction contractile. Les réserves en glycogène sont métaboliquement peu actives puisque l'absence de glucose-6-phosphatase ne permet pas à ce tissu de fournir du glucose libre à l'organisme. En plus, la voie des pentoses étant inexistante, la synthèse des acides gras à partir du glucose est pratiquement inexistante. Cependant, il lui est possible d'estérifier les acides gras en triglycérides et de les hydrolyser par la suite. Il lui est également possible de les employer directement en tant que source d'énergie, de même que les corps cétoniques.

L'insuline stimule le transport des substrats métaboliques et leur oxydation en vue de fournir suffisamment d'ATP pour subvenir aux besoins énergétiques de la contraction musculaire. Elle stimule également l'incorporation des acides aminés et gras dans les protéines et les triglycérides respectivement.

C. Foie

Cet organe est la source principale de glucose libre endogène dérivé soit de la glycogénolyse soit de la gluconéogenèse à partir d'acides aminés, de lactate ou de pyruvate (2). La glucokinase, phosphorylant le glucose en glucose-6-phosphate, en limite l'entrée dans la cellule hépatique, tandis que la glucose-6-phosphatase en limite la sortie. Ces deux enzymes clés sont soumis à diverses influences qui en modulent l'activité. En général, l'activité de l'un est inversement proportionnelle à celle de l'autre. Lorsque le glucose sanguin est en excès, les enzymes glycolytiques et la glucokinase augmentent leur activité tandis que dans la situation opposée, c'est-à-dire, lorsque la balance glucidique est négative, ce sont les enzymes gluconéogéniques et la glucose-6-phosphatase qui entrent en action.

Les acides aminés alimentaires ou provenant d'une protéolyse tissulaire sont d'abord désaminés, catabolisés en pyruvate puis transformés en glucose. Les cofacteurs réduits nécessaires à cette néosynthèse sont produits par l'oxydation intrahépatique des acides gras mis en circulation par la lipolyse du tissu adipeux.

Il est à noter que le foie possède les enzymes nécessaires à l'estérification des acides gras en triglycérides qui sont alors soit mis en réserve sur place soit libérés dans la circulation sous forme de lipoprotéines, aussi appelées particules secondaires par opposition aux chylomicrons qui sont les particules primaires. Le tissu hépatique pouvant synthétiser lui-même le glucose-6-phosphate nécessaire à cette estérification ne dépend donc pas du glucose sanguin pour former des lipoprotéines. Une partie des acides gras libres entrant dans le foie est directement oxydée dans le cycle de Krebs. Si cette oxydation est incomplète, elle donne naissance aux corps cétoniques qui sont déversés dans le courant sanguin.

L'insuline a pour effet général sur le foie d'augmenter l'activité des enzymes de la phosphorylation, de la glycolyse et de la glycosynthèse d'une part, et de diminuer l'activité des enzymes gluconéogéniques, glycogénolytiques et de la glucose-6-phosphatase. L'effet net est donc une augmentation de la prise du glucose, de sa mise en réserve sous forme de glycogène et de son oxydation pour former des composés riches en énergie. La synthèse des triglycérides, soit directement avec les acides gras plasmatiques soit indirectement avec ceux qui ont été néosynthétisés à partir du glucose, est augmentée et secondairement la formation

des lipoprotéines. Il en va de même pour la prise des acides aminés et leur incorporation dans les protéines. Le catabolisme protéique donnant lieu à la production d'urée est également diminué.

ASPECTS BIOCHIMIQUES DU DIABÈTE

Le diabète sucré, défini en général sur la base d'une capacité réduite d'utilisation du glucose, comporte un grand nombre d'autres anomalies biochimiques touchant les sucres, les lipides et les acides aminés. De celles-ci, l'altération touchant les lipides semble être la plus importante, puisqu'elle est liée au développement de l'acidocétose et sûrement à l'incidence élevée de l'athérosclérose chez les diabétiques. Dans le diabète, la lipolyse est accélérée à un point tel qu'elle suffit à rendre compte de l'élévation des acides gras plasmatiques. La synthèse des triglycérides est également diminuée ainsi que le transport du glucose et des acides gras libres dans la cellule adipeuse (Fig. 4) (12).

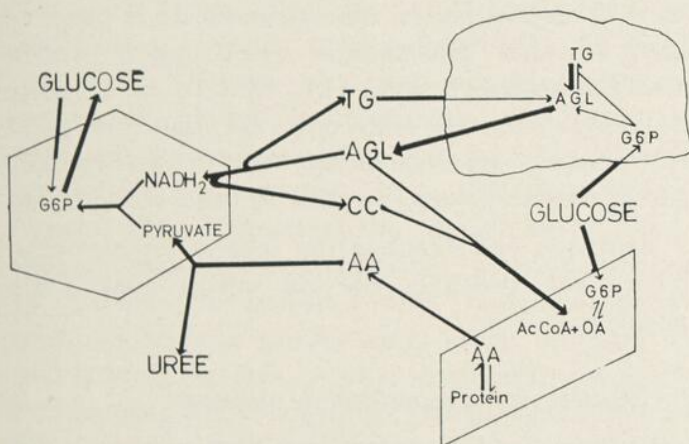


Fig. 4 — Titre: Aspects biochimiques du diabète. Légende: Voir figure 3.

La diminution de la prise du glucose par la cellule adipeuse et le muscle ainsi que la diminution de sa phosphorylation hépatique suffiraient à expliquer l'hyperglycémie. A ces facteurs viennent s'ajouter une augmentation de la glycogénolyse ainsi que de la gluconéogenèse hépatique. Les acides gras libres plasmatiques élevés, provenant du tissu adipeux, surchargent les capacités qu'a le foie de les métaboliser. Il en résulte une oxydation partielle produisant une acido-cétose, une augmentation de la synthèse des triglycérides provoquant un foie gras à brève échéance. Une partie des triglycérides est déversée dans le plasma sous forme de lipoprotéines: c'est l'hyperlipémie.

Tant dans le foie que dans le muscle, le catabolisme protéique est accéléré, alors que la synthèse

en est diminuée. Il en résulte une hyperaminoacidémie favorisant la gluconéogenèse hépatique. En effet, les acides gras oxydés partiellement fournissent une quantité suffisante de cofacteurs réduits, tandis que les acides aminés fournissent les chaînes carbonées après une désamination donnant lieu à une hyperproduction d'urée. Les altérations biochimiques de ces divers tissus se traduisent par une modification profonde des constituants du plasma: hyperglycémie, hyperlipémie, hyperlipacidémie, hyperamino-acidémie, hyperazotémie, cétonémie. Le seuil rénal de ces diverses substances est rapidement dépassé aboutissant ainsi aux caractéristiques urinaires du diabétique aigu.

ÉTIOLOGIE DU DIABÈTE

Il est généralement accepté que le diabète est une maladie héréditaire. Cependant, là s'arrête le consensus général (14)). Ni le mode de transmission et encore moins ce qui est transmis par hérédité n'est établi.

Des diverses études sur le mode de transmission du diabète nous pouvons conclure qu'il est possible que le diabète constitue soit un trait dominant ayant divers degrés de pénétration, soit un trait récessif. Dans ce dernier cas, l'individu présentant un diabète juvénile serait homozygote tandis que l'individu hétérozygote présenterait un diabète plus tardif.

Cependant, plusieurs auteurs penchent plutôt vers une explication multifactorielle, ce qui expliquerait en partie tout au moins la diversité des syndromes cliniques.

Malgré le fait que la science médicale soit encore loin de l'unanimité au sujet de l'étiologie du diabète (Tableau II), un point reste certain: le syndrome

TABLEAU II

ÉTIOLOGIES POSSIBLES DU SYNDROME DIABÉTIQUE

1. Synthèse diminuée ou anormale d'insuline
2. Libération entravée à travers la membrane cytoplasmique
3. Diffusion freinée à travers les diverses membranes basales: cellule β , endothélium vasculaire, cellule cible
4. Inactivation dans le plasma: anticorps, antagonisme
5. Résistance du tissu périphérique: compétition de substrats, hormones diabétogènes
6. Destruction exagérée dans le foie, le rein ou le tissu récepteur

diabétique résulte d'un déficit soit absolu, soit relatif d'insuline métaboliquement active. Le déficit absolu est généralement compensé par de petites doses d'insuline exogène tandis qu'un déficit relatif requiert de fortes doses de remplacement.

1. *Diabète par carence absolue*

Le déficit absolu d'insuline s'explique assez bien. En effet, les exemples en sont nombreux tant chez les animaux de laboratoire que dans la clinique humaine. Il n'est que de citer la pancréatectomie chirurgicale ou chimique (Alloxane), la destruction complète des îlots de Langerhans par fibrose (hémochromatose) ou par invasion néoplasique, pour comprendre l'importance d'un tel déficit dans l'étude tant expérimentale que clinique du processus diabétique. Cependant de telles situations sont rares et les diabétiques, du moins au début de leur maladie, n'ont jamais un manque absolu d'insuline. Bien plus, certains patients diabétiques, surtout certains souffrant de diabète adulte avec obésité ou tout au début de la forme juvénile, ont un taux d'insuline circulante soit normal, soit même élevé.

2. *Diabète méta-hormonal*

Cette situation s'approche du diabète expérimental méta-hormonal. Lorsque l'on injecte de façon chronique à un animal de l'hormone de croissance, de la thyroxine ou du glucose l'on produit une demande excessive et continue d'insuline. Cette demande dépasse à plus ou moins brève échéance les capacités sécrétoires des îlots de Langerhans qui après une période d'hyperactivité deviennent épuisées. Si le stimulus persiste, l'épuisement devient complet et irréversible: c'est le diabète méta-hormonal caractérisé par un déséquilibre chronique entre la demande en insuline et les capacités sécrétoires des cellules β , donc une insuffisance relative en insuline qui peut devenir absolue à la fin de l'expérience.

3. *Diabète immunologique*

Le même déséquilibre peut aussi provenir de l'inactivation de l'insuline par des anticorps (18). S'ils sont exogènes (injection) ils provoquent un syndrome diabétique aigu plus ou moins intense selon la dose d'anticorps administrée. Cependant, l'administration d'insuline hétérologue et même homologue (11) à des animaux (vache, moutons, lapins) induit la formation d'anticorps spécifiques non seulement contre l'hormone mais peut-être également contre les cellules β qui la produisent. Le pancréas endocrine s'infiltré de lymphocytes et de monocytes et l'on y retrouve des lésions cicatricielles témoignant d'une destruction massive des îlots. Cette image anatomo-pathologique se rapproche beaucoup de celle observée chez un grand nombre de diabétiques juvéniles morts dans les mois qui ont suivi l'apparition des premiers symptô-

mes cliniques (5). La même image, sauf avec infiltration eosinophilique se retrouve chez 30% des enfants morts-nés de mère diabétique. Bien que jusqu'ici aucun patient ayant des anticorps anti-insuline avant tout traitement hormonal n'ait été décrit, plusieurs observations ont été faites de la présence d'anticorps fixant le complément ou même anti-cellules β ou encore anti-membrane basale. Il est donc tout à fait raisonnable de penser que certains cas de diabète pourraient être l'expression clinique d'une maladie auto-immune et ceci, surtout chez les diabétiques juvéniles.

4. *Diabète par résistance à l'insuline*

Quelques chercheurs, sur la foi de résultats expérimentaux postulent l'existence d'une substance polypeptidique inhibitrice de l'action de l'insuline. L'une de ces substances la synalbumine (16) ne serait présente que chez les diabétiques et possiblement chez certains de leurs parents. Une autre, la contraline (19) serait présente même chez les individus normaux mais probablement en excès chez les diabétiques. Enfin, une anomalie de la protéine liant l'insuline plasmatique ferait que la liaison deviendrait irréversible (1). Malgré la diversité de ces substances, elles ont cependant un point en commun: elles bloquent l'action de l'insuline sur le muscle et non pas sur le tissu adipeux.

Bien que l'existence d'une telle substance inhibitrice soit possible, elle est encore loin d'être prouvée.

5. *Diabète par compétition de substrat*

Le fait que les acides gras libres plasmatiques soient élevés non seulement chez les hyperglycémiques mais également chez les prédiabétiques, donc normoglycémiques (4), a amené Randle à émettre l'hypothèse d'un cycle acides gras-glucose (9). Il a été noté en plus que le niveau élevé d'acides gras pouvait empêcher l'utilisation efficace du glucose par les tissus (12). Selon lui, la lésion primitive pourrait bien être une augmentation de la lipolyse des tissus adipeux. Les acides gras libérés bloqueraient l'entrée et le métabolisme du glucose dans le muscle et le foie amenant une surproduction d'insuline afin de vaincre cette résistance métabolique. Ainsi se succéderaient une phase d'hyper-sécrétion puis d'épuisement des cellules β . Cette compétition de substrats reproduirait ainsi la situation expérimentale étudiée dans le diabète méta-hormonal. Cette hypothèse a suscité de multiples travaux et jusqu'à maintenant les résultats sont

contradictoires. De toute façon, une incapacité même partielle du tissu adipeux à répondre à la stimulation insulinique n'a pas encore été démontrée.

6. Diabète par lésion vasculaire primitive

Des travaux récents (13) ont jeté quelques doutes sur la nature secondaire des lésions vasculaires et des membranes basales dans le diabète. En effet, des études très minutieuses faites au microscope électronique de biopsies musculaires et rénales ont démontré hors de tout doute que l'épaississement des membranes basales peut exister même au tout début de la maladie. Ce qui est plus troublant encore est le fait que ce même type de lésion a été retrouvé chez des enfants normaux nés de parents diabétiques, donc des enfants considérés comme prédiabétiques. Ces travaux permettent d'émettre une hypothèse différente concernant l'étiologie du diabète. L'épaississement des membranes basales constitue un frein à la libération d'insuline par les îlots de Langerhans. En plus, l'insuline qui réussit à surmonter cette difficulté doit encore traverser une résistance anormalement grande au niveau du tissu cible. Ces obstacles purement mécaniques entraînent une insuffisance insulinique qui ne peut être surmontée malgré l'hypersécrétion réactionnelle des cellules β . Il s'ensuit un épuisement fonctionnel pouvant aboutir au diabète irréversible à plus ou moins longue échéance selon la gravité de la lésion touchant les membranes basales. Cette hypothèse nécessite évidemment d'être confirmée par plusieurs auteurs avant de pouvoir être reçue comme jouant un rôle dans l'étiologie diabétique.

7. Diabète par insuffisance primaire de la sécrétion insulinique

Une hypothèse différente a été récemment émise par un groupe de chercheurs suédois (3). A des patients prédiabétiques, c'est-à-dire ayant des antécédents familiaux diabétiques, on a infusé une grande quantité de glucose afin de stimuler au maximum les cellules β . Ces patients, qui selon tous les autres critères sont normaux, ont alors montré une insuffisance de la sécrétion insulinique. Cette insuffisance est similaire à celle présentée par les diabétiques francs et les diabétiques latents, c'est-à-dire ceux ayant une glycémie normale mais une tolérance au glucose anormale. Ce même type de réponse insulinique

est également remarquée chez 20% des sujets normaux que les auteurs incluent parmi les prédiabétiques malgré une tolérance au glucose normale. Si ces résultats se vérifient, une telle réponse insulinique déficiente pourrait être utilisée pour dépister les cas de prédiabète, ce qu'aucune analyse chimique ne permettait jusqu'ici.

Cependant, cette insuffisance pancréatique étant commune aux diabétiques francs, aux diabétiques latents et aux prédiabétiques il doit sûrement y avoir un facteur additionnel qui, ajouté au trait hérité, provoque l'apparition des symptômes caractéristiques du syndrome clinique. Ce facteur peut être additif soit exogène comme l'obésité alimentaire soit endogène comme l'acromégalie. Il est également possible qu'un facteur métabolique compensateur prévienne ou au moins retarde l'apparition des symptômes chez les prédiabétiques.

Les auteurs de cette hypothèse considèrent l'insuffisance pancréatique comme un marqueur de l'anomalie génétique transmise de façon héréditaire par les parents. Le nombre de familles étudiées est encore trop réduit pour que l'on puisse parler maintenant de la façon dont cette tare est transmise.

Résumé

Nous avons exposé brièvement le métabolisme normal de la cellule β pancréatique ainsi que celui des tissus insulino-sensibles dont les perturbations métaboliques, à la suite d'un déficit absolu ou relatif d'insuline, entraînent les anomalies métaboliques du diabète. Bien que la physio-pathologie de ce syndrome soit maintenant assez bien connue, l'étiologie en reste obscure encore aujourd'hui. Il est possible que nous soyons face à un syndrome unique pouvant résulter de causes multiples. Dans ce cas, les diverses étiologies proposées (Tableau II) loin de s'opposer peuvent au contraire se compléter.

Summary

The physiological behaviour of β cells was briefly reviewed as well as the major metabolic pathways of the insulin-sensitive tissues namely: adipose tissue, striated muscle and liver. These tissues are also studied in the case of absolute or relative insulin deprivation. Although the physio-pathology of the diabetic syndrome is readily explained on the basis of those biochemical defects, the initial lesion inducing such abnormalities is still unknown. Many tentative explanations (Table II) are put forward. It is in fact possible that different causes may play a role either alone or together to produce finally the same clinical and chemical picture characteristic of the diabetic syndrome.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTONIADES, H. N.; HUBER, A. M.; BOSHELL, B. R.; SARAVIS, C. A. et GERSHOFF, S. N.: Studies on the state of insulin in blood: properties of circulating "free" and "bound" insulin. *Endocrinology*, **76**: 709, 1965.
2. CAHILL, G. F. Jr.; ASHMORE, J.; RENOLD, A. E. et HASTINGS, A. B.: Blood glucose and the liver. *Amer. J. Med.*, **26**: 264, 1959.
3. CERASI, E. et LUFT, R.: Plasma insulin response to sustained hyperglycemia induced by glucose infusion in human subjects. *Lancet*, **II**: 1359, 1963.
4. CONN, J. W. et FAJANS, S. S.: The prediabetic state. *Amer. J. Med.*, **31**: 839, 1961.
5. GEPTS, W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, **14**: 619, 1965.
6. JEANRENAUD, B.: Dynamic aspects of adipose tissue metabolism: a review. *Metabolism*, **10**: 535, 1961.
7. LACY, P. E.: The pancreatic beta cell. *New Engl. J. Med.*, **276**: 186, 1967.
8. MIRSKY, I. A.: The metabolism of insulin. *Diabetes*, **13**: 225, 1964.
9. RANDLE, P. J.; GARLAND, P. B.; HALES, C. N. et NEWSHOLME, E. A.: The glucose fatty acid cycle. *Lancet*, **I**: 785, 1963.
10. RENOLD, A. E. et CAHILL, G. F., Jr. (Eds): Handbook of physiology. Section 5: Adipose tissue. Amer. Physiol. Soc., édit., Washington, D.C., 1965.
11. RENOLD, A. E.; STEINKE, J.; SOELDNER, J. S.; GONET, A. et LECOMPTE, P. M.: Insulite expérimentale chez la génisse. In: Immunopathology, p. 349. Grabar, P., Miescher, P. A. (Eds), Schwabe und Co. édit. Basel, 1965.
12. SIPERSTEIN, M. D.: Interrelationships of glucose and lipid metabolism. *Amer. J. Med.*, **26**: 685, 1959.
13. SIPERSTEIN, M. D.; NORTON, W.; UNGER, R. H. et MADISON, L. L.: Muscle capillary basement membrane width in normal, diabetic and prediabetic patients. *Clin. Res.*, **14**: 101, 1966.
14. STEINBERG, A. G.: Genetics and diabetes. In: On the nature and treatment of diabetes, p. 601. Leibel, B. S. and Wrenshall, G. A. (Eds), Excerpta Medica Foundation, édit., Amsterdam, 1965.
15. SUTHERLAND, E. W.; OYE, I. et BUTCHER, R. W.: The action of epinephrine and the role of the adenyl cyclase system in hormone action. In: Recent progress in hormone research, vol. 21, p. 623. Pincus, G. Academic Press, édit., London, 1965.
16. VALLENCE-OWEN, J.: Synalbumin antagonism. *Diabetes*, **13**: 241, 1964.
17. WILLIAMS, R. H. et ENSINCK, J. W.: Secretion, fates and actions of insulin and related products. *Diabetes*, **15**: 623, 1966.
18. WRIGHT, P. H.: The production of experimental diabetes by means of insulin antibodies. *Amer. J. Med.*, **31**: 892, 1961.
19. YOUNG, D. A. B.: A serum inhibitor of insulin action on muscle. *Diabetologia*, **3**: 287, 1967.

RECHERCHE D'AGENTS INFECTIEUX DU GENRE MYCOPLASMA DANS LES LEUCÉMIES INFANTILES ¹

N. LAPOINTE ², R. RAYMOND ³ et L. LAFLEUR ⁴

L'un des aspects les plus intéressants de la recherche actuelle en virologie est la relation possible entre tumeurs, leucémies et virus (1, 2, 3).

Au cours des dernières années, cependant, un groupe de microorganismes connu sous le nom de *Mycoplasma* (4) a suscité beaucoup d'intérêt, en raison du fait qu'un certain nombre d'agents présumés viraux (5, 6) isolés sur diverses lignées cellulaires, à partir du sang et autres échantillons prélevés chez des leucémiques, ont été identifiés comme étant des mycoplasmes (7, 8, 9).

L'isolement direct de ces agents sur milieux artificiels, c'est-à-dire acellulaires, à partir des moelles leucémiques (7, 10) n'a fait qu'accroître cet intérêt, puisqu'il éliminait la possibilité d'une contamination accidentelle en laboratoire, lors de l'emploi de cultures cellulaires (11, 12).

Dans le présent travail, nous donnons un rapport préliminaire d'une recherche entreprise depuis quelques mois, dans un double but: celui d'abord d'établir l'incidence de l'association mycoplasma-leucémie et secondairement de tenter d'évaluer le rôle de ces microorganismes en cancérologie, en particulier par l'expérimentation animale. Notre étude comprend également une recherche de virus dont le rôle en pathologie humaine est bien connu: infections aiguës des voies respiratoires, oreillons, rubéole, etc., afin de déterminer s'il existe ou non une corrélation entre la présence de ces virus et les périodes de rémission ou d'exacerbation que l'on observe au cours de l'évolution de la leucémie et autres hémopathies (13, 14).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1) *Choix des patients*

Notre étude porte sur des patients admis à l'Hôpital Sainte-Justine et chez qui l'investigation comprend une ponction exploratrice de la moelle osseuse. Les échantillons de moelle osseuse préparés sur lamelles et colorés au Wright sont tous interprétés par l'hématologue du groupe.

Au total, nous avons étudié 98 échantillons de moelle chez 95 enfants, dont 30 cas de leucémie et lymphosarcome, 57

¹ Travail effectué grâce à une subvention du Conseil des Recherches Médicales MA-2242.

² Candidat à M.Sc., Faculté de Médecine, Université de Montréal. Bourse du Conseil National des Recherches 1967-1968.

³ C.S.P.Q., Pédiatre et hématologue, Laboratoire Hématologie, Hôpital Sainte-Justine.

⁴ M.Sc., F.R.C.P. (C), Assistant-professeur, Département de Microbiologie et Immunologie, Faculté de Médecine et Laboratoires de Virologie, Hôpital Sainte-Justine.

cas témoins, et 8 cas d'autres néoplasies non leucémiques (cf Tableau I).

2) *Manipulation des prélèvements et milieux de culture*

Nous recherchons 1° les mycoplasmes et les virus dans les échantillons de gorge et de moelle osseuse; 2° les virus seulement dans les échantillons de matières fécales de chacun des enfants. Nous prélevons également au moins un sérum par enfant pour recherche éventuelle d'anticorps correspondant à diverses souches de mycoplasmes d'origine humaine, par la méthode de fixation du complément.

a) *Mycoplasmes* (cf Tableau II)

1° *Méthode directe.* Nous obtenons un échantillon de moelle osseuse (environ 0.2 cc) le plus souvent au niveau de la crête iliaque ou du sternum, et un échantillon de l'oropharynx par écouvillonnage. Nous déposons immédiatement ces prélèvements dans des tubes vissés renfermant 3.5 ml de bouillon approprié à la culture des mycoplasmes, et nous y ajoutons des agents inhibiteurs (Pénicilline, Amphotéricine B et Acétate de thallium)⁴.

A une semaine d'intervalle, nous effectuons des sous-cultures en milieux nutritifs gélosés en boîtes de Pétrie, scellées à l'aide de ruban adhésif afin d'éviter la dessiccation. Pendant 4 semaines, nous examinons les milieux gélosés quotidiennement à l'aide d'un microscope inversé (grossissement 100X) en vue de déceler la présence de colonies de mycoplasmes.

Jusqu'à maintenant nous n'avons utilisé que les milieux recommandés par Chanock et Hayflick pour l'isolement du *Mycoplasma Pneumoniae* (12, 15). Ces deux milieux sont constitués par une préparation à base d'infusion de cœur de bœuf et de peptone⁵, par du sérum de cheval⁶ et une suspension de levure fraîche⁷. Nous préparons deux types de milieux gélosés à concentrations différentes de ces 3 éléments de base (16) et à pH à 7.4 dans un cas et à 6.8 dans l'autre. En outre, nous tenons compte du fait que la croissance de certaines espèces de mycoplasmes peut être favorisée, en incluant les milieux en aérobie ou en anaérobie (16). Enfin, nous vérifions la valeur des milieux utilisés, en y propageant différentes souches connues de mycoplasmes.

2° *Méthodes indirecte et indirecte-directe.* Par méthode indirecte, nous voulons signifier l'emploi de cellules propagées "in vitro" pour favoriser la croissance des mycoplasmes.

Chaque fois qu'il est possible d'obtenir une quantité de moelle osseuse supérieure à 0.2 cc, nous déposons le "surplus" dans un tube vissé renfermant 2 cc de solution balancée de Hanks additionnée d'hydrolysate de lactalbumine et dépourvue d'antibiotique.

Dans le plus bref délai possible, nous procédons à l'ensemencement de 4 tubes de la lignée cellulaire d'origine néoplasique Hela, à raison de 0.2 cc de moelle en suspension par tube, après quoi nous gardons au congélateur (à -135° C)

⁵ DIFCO BACTO PPLO.

⁶ Agamma globulinémique de Hyland.

⁷ Fleischmann, une filiale de Standard Brands, Inc.

TABLEAU I
ÉCHANTILLONNAGE

Diagnostic	Moelle osseuse		Patient		Total	
	normale	pathologique	Avant traitement	Sous traitement		
Leucémie à cellules souches ou lymphoblastiques	3	15	8	10	18	
Leucémie myéloblastique	0	4	3	1	4	
Leucémie mono-myéloblastique	0	2	1	1	2	
Leucémie monoblastique	0	2	2	0	2	
Leucosarcome	0	4	3	1	4	
Lymphosarcome	2	0	2	0	2	32
Neuroblastome	4	0	3	1	4	
Rétinoblastome	2	0	1	1	2	
Sarcome d'Ewing	0	1	1	0	1	
Tumeur de Wilms	1	0	1	0	1	
Maladie d'Hodgkin	1	0	0	1	1	9
Purpura thrombocytopenique		20			20	
Autres	37				37	57
						98

ce qui reste de la suspension originale en attendant de pouvoir l'ensemencer sur 2 autres lignées cellulaires soit des cellules primaires de reins de singe *Cercopithecus Aethiops* et une lignée relativement nouvelle désignée par l'abréviation S.I.R.C. (Serum Institute Rabbit Cornea). Un écouvillonnage de l'oropharynx est déposé dans une solution de Hanks et filtré sur Millipore (0.45) afin d'éliminer toute contamination bactérienne ou mycotique et est conservé au congélateur pour une période de temps plus ou moins prolongée avant de procéder à la recherche des mycoplasmes sur les lignées cellulaires Hela et *Cercopithecus Aethiops*.

Nous observons quotidiennement les tubes ainsi inoculés afin d'y déceler un effet cytopathogène comparable à celui

décrit pour certaines souches de mycoplasmes (5, 7, 17) et nous effectuons un minimum de 3 passages aveugles à 10 ou 12 jours d'intervalle avant de conclure à l'absence d'agents infectieux du genre *Mycoplasma*.

Étant donné que la prolifération des mycoplasmes en milieu cellulaire peut parfois ne pas s'accompagner de signes de dégénérescence cellulaire visibles au microscope, nous procédons, en ce qui concerne les moelles osseuses sur cellules Hela, à des sous-cultures utilisant pour ce faire un milieu liquide disponible commercialement⁸ et les milieux gélosés PPLO à pH 7.4 et 6.8 précédemment décrits (méthode indirecte-directe).

⁸ Selective Media for PPLO. Robbin Laboratories Inc.

TABLEAU II
ISOLEMENT DE MYCOPLASMES

Provenance	Méthode directe				Méthode indirecte			Méthode indirecte/directe	
	Milieu PPLO pH 7.8		Milieu PPLO pH 6.8		HELA	CERCO.	S.I.R.C.	Milieu HELA → sélectif →	Milieu PPLO
	Aérobic	Anaérobic	Aérobic	Anaérobic					
Moelle osseuse	91	65	91	65	67	65	65	54 →	54 → 54
Sécrétions de gorge	81	54	82	53	86	86			
Isolement	0	0	0	0	0	0	*		0

* Cf texte

Précisons qu'à cause de la contamination cellulaire toujours possible par des mycoplasmes, nous prenons soin de faire des ensemencements et des passages de tubes témoins pour chaque échantillon et chacune des lignées cellulaires utilisées.

b) *Virus*

Les techniques mises au point pour la recherche des mycoplasmes par méthode indirecte nous permettent aussi de déceler un certain nombre de virus par l'observation microscopique d'un effet cytopathogène caractéristique. En l'absence d'un tel effet, des tests d'hémadsorption et d'interférence, exécutés dans des tubes cellulaires additionnels, nous permettent de soupçonner d'autres agents viraux.

Quant à la manipulation des échantillons de selles et les méthodes utilisées pour l'identification des virus nous les avons déjà décrites de façon détaillée dans des publications antérieures (18, 19).

RÉSULTATS

Du mois d'avril 1966 à juillet 1967 nous avons effectué des recherches chez 95 enfants dont 30 atteints de leucémie ou de lymphosarcome, sans parvenir à isoler d'agents du genre *Mycoplasma* (Tableau II). Certains résultats cependant méritent d'être rapportés brièvement.

a) *Méthode directe*

À quatre reprises, nous avons observé, par la méthode directe, des micro-colonies enfouies dans la gélose morphologiquement comparables à celles produites par certaines espèces de mycoplasmes. En deux occasions, ces micro-colonies provenant d'échantillons de gorge ont été identifiées comme étant des formes "L" de bactéries: un proteus chez 1 cas de leucémie et un entérocoque chez 1 cas du groupe témoin. Quant aux autres éléments suspects, ils provenaient l'un et l'autre d'échantillons de moelle d'enfants leucémiques avant traitement; malheureusement tous les efforts faits en vue d'en favoriser la croissance ne nous ont pas donné les résultats espérés, si bien qu'il nous a été impossible d'identifier ces "éléments".

b) *Méthode indirecte*

Par la méthode indirecte, nous n'avons décelé aucun effet cytopathogène dans les lignées cellulaires Hela et *Cercopithecus Aethiops* à partir d'environ 65 échantillons de moelle osseuse. (24 leucémie-lymphosarcome, 6 autres néoplasies, 40 témoins).

8 de ces échantillons étudiés plus récemment sur cellules S.I.R.C. nous ont permis d'observer après 3 passages, des modifications cellulaires qui ressemblent à celles provoquées par le virus de la rubéole, en phase initiale (20). À ce stade-ci de

nos expériences, tout ce que nous pouvons affirmer c'est qu'il ne s'agit pas d'un virus de la rubéole; nous poursuivons actuellement l'identification de ces agents, dont 4 proviennent du groupe leucémie-lymphosarcome, 1 rétinoblastome et 3 du groupe témoin.

À partir des échantillons de gorge, nous avons observé à quelques reprises, des dégénérescences cellulaires complètes (4 cas dans le groupe leucémie-lymphosarcome et 2 cas dans le groupe témoin). Chaque fois il nous a été permis d'identifier l'agent causal par des épreuves de neutralisation, en ayant recours à des sérums immuns correspondant à des virus connus, notamment le virus Écho 31, et l'Adeno virus 3. Les tests d'hémadsorption et d'interférence nous ont également permis d'isoler d'autres virus appartenant au groupe Herpès et Myxovirus.

La méthode indirecte-directe faite sur 54 échantillons de moelle osseuse (15 cas leucémie-lymphosarcome, 5 autres néoplasies, 34 témoins) n'a donné aucun résultat positif. En plus des virus isolés par la méthode indirecte pour la recherche de mycoplasmes, nous avons isolé dans les selles 7 virus, tous dans le groupe de patients témoins. Le Tableau III illustre d'une façon détaillée les données positives pour les virus.

DISCUSSION

Le peu de résultats obtenus jusqu'à maintenant dans nos recherches de mycoplasmes ne sauraient mettre en doute la validité des cas rapportés par Hayflick et Koprowski (10) et par Murphy et ses collaborateurs (7); ils concordent, cependant, avec les résultats des travaux exécutés au cours des deux dernières années, en particulier ceux de Sutton (21), de Phillips et collaborateurs (22) et même ceux de Hayflick et collaborateurs (16).

Ces derniers, en effet, après avoir été parmi les premiers à isoler par méthode directe des *Mycoplasma* Orale à partir d'échantillons de moelle osseuse (1 leucémique sur 3) (10), n'ont pu réussir à mettre en évidence, par la même méthode, des agents semblables dans plus de 150 autres échantillons (16). À l'heure actuelle, le groupe de Murphy, qui utilise un milieu artificiel dont la composition est différente des milieux utilisés par les autres groupes de chercheurs, semble être le seul à isoler des mycoplasmes avec facilité chez les malades atteints de néoplasies.

Cette contradiction apparente ne fait que mettre en relief notre peu de connaissances sur le méta-

TABLEAU III
ISOLEMENT DE VIRUS

Patient	Diagnostic	Infection associée	Virus			Commentaires	
			moelle	gorge	selles		
S.A.	Leucosarcome non traité	Toux depuis 24 hres	Neg.	ECHO 31	Neg.		Groupe Leucémie lymphosarcome
F.G.	Leucémie à cellules souches: non traitée	T ^o , amygdalite depuis 2 jours	Neg.	Para Inf. 2	Neg.		
M.T.	Leucémie à cellules souches: traitée	T ^o élevée depuis 1 semaine	Neg.	Herpès simplex	Neg.		
C.R.	Leucémie monoblastique: non traitée	Parotidite 48 hres après début hospital.	Neg.	Oreillons	Neg.	Rémission clinique quelques jours plus tard	
S.T.	Anémie ferriprive	Pas d'infection récente	Neg.	Neg.	Coxsackie BI Adéno 2		Groupe témoin
R.B.	Hypertension portale	T ^o , adénopathie cerv.	Neg.	Adéno 3	Neg.	Voir discussion	
G.L.	Anémie ferriprive	Polyadénopathie Hépatosplénomégalie	Neg.	ECHO 31	Neg.		
D.S.	Purpura thrombocytopénique	I.V.R.S. Pas de vaccination	Neg.	Neg.	Polio I		
Y.L.	Purpura thrombocytopénique	I.V.R.S. Vaccination ant.	Neg.	Neg.	Polio II		
MC B.	Anémie sidérolastique	I.V.R.S.	Neg.	Neg.	Adéno I		
D.G.	Purpura thrombocytopénique	Contact de rubéole dans famille	Neg.	Neg.	Rubéole	Voir discussion	
C.B.	Maladie de Gaucher	I.V.R.S.	Neg.	Neg.	Adéno 5		

bolisme nutritionnel des diverses espèces de mycoplasmes; c'est pourquoi la composition des milieux préconisés demeure en grande partie empirique.

Nous pensons ne pas être présomptueux en affirmant qu'il existe sûrement des espèces de mycoplasmes qui échappent à l'attention des chercheurs à cause de déficience vitaminique ou autre dans les milieux; c'est pourquoi Eaton lui-même, fort de son expérience avec l'agent présumé "viral" et identifié par la suite comme étant un *Mycoplasma Pneumoniae* (23), conseille fortement l'emploi de cultures cellulaires pour l'isolement primaire (24).

Une observation importante milite en faveur de l'aspect déficitaire des milieux artificiels; c'est la difficulté qu'éprouvent bon nombre de chercheurs à sous-cultiver les colonies de mycoplasmes. Hayflick lui-même, admet être incapable d'y parvenir dans près de 70% des souches de mycoplasmes obtenues par isolement primaire sur milieux artificiels (16). Bien que nous n'ayons pas osé désigner sous le nom de mycoplasmes les éléments suspects observés à partir de deux échantillons de moelle leucémique, nous ne perdons pas de vue ces considérations.

Dans le choix de nos lignées cellulaires Hela et *Cercopithecus Aethiops*, nous avons tenu compte de l'expérience des autres chercheurs (7, 8); quant à celui de la lignée SIRC, à notre connaissance l'action des mycoplasmes sur ces cellules n'a jamais été étudiée et même si cette lignée semble vouloir donner des résultats intéressants, il est trop tôt pour que nous puissions nous prononcer à ce stade.

Lors des études virales, nous faisons appel à des tests d'hémadsorption et d'interférence qui peuvent au premier abord sembler nous éloigner de notre préoccupation première soit celle de rechercher des mycoplasmes. À notre point de vue, ce surcroît de techniques, non seulement nous permet d'isoler bon nombre de virus mais pourrait éventuellement nous mettre sur la trace de mycoplasmes, étant donné que certaines espèces partagent avec les myxovirus la propriété d'absorber les globules rouges (12) alors que d'autres seraient apparemment capables de causer de l'interférence avec des "virus challenge" par un mécanisme probablement différent (25).

Les recherches virales effectuées chez la plupart des cas inclus dans cette étude, nous ont permis quelques constatations intéressantes. Ainsi, nous avons isolé le virus de la rubéole chez un cas de purpura thrombocytopénique, complication connue

de la rubéole (26, 27); fait à noter, l'enfant n'avait pas présenté le syndrome clinique habituel de cette maladie. De plus, chez un de nos cas témoins (G. L.) nous avons isolé un virus Écho 31 à partir d'un écouvillonnage de gorge; l'enfant présentait un syndrome de pseudo-mono-nucléose infectieuse avec polyadénopathie, hépatosplénomégalie, image hématologique douteuse et réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn négative. À la même période, au cours d'analyses de routine, ce virus a été isolé chez deux autres malades présentant un syndrome identique. Une telle corrélation clinique n'a jamais été décrite pour le virus Écho 31, retrouvé le plus souvent dans les méningites à liquide clair (28). Enfin, il nous semble intéressant de souligner ici le cas d'une leucémie monoblastique prouvée autant par l'état clinique que par les frottis sanguins et médullaires, qui a présenté une rémission clinique rapide dès le début du traitement conventionnel, rémission coïncidant avec l'apparition d'une parotidite ourlienne confirmée par l'isolement du virus des oreillons.

CONCLUSION

Comme nous l'écrivions au début de notre exposé, il s'agit ici d'un rapport préliminaire; nous ne saurions donc à ce stade-ci de nos expériences tirer des conclusions définitives et nous prononcer sur le problème de la relation *Mycoplasma*-leucémie. La faible incidence de mycoplasmes isolés dans les leucémies, rapportée par certains auteurs, compte tenu des difficultés d'isolement, serait évidemment un argument en faveur non pas d'un rôle étiologique mais davantage opportuniste de ces agents, c'est-à-dire qu'une infection serait plus facilement acquise par des individus dont l'état général et les mécanismes de défense sont très affaiblis (16). Un autre argument qui va également à l'encontre d'une relation étiologique, est la variété des espèces de mycoplasmes retrouvées dans la leucémie (29).

Par ailleurs, a) les résultats de Murphy et collaborateurs; b) les réactions leucémoïdes obtenues expérimentalement chez les souris après inoculation de certains de leurs agents (7); c) l'observation, en microscopie électronique, dans des tissus leucémiques de particules morphologiquement comparables à des mycoplasmes (30); d) les aberrations chromosomales provoquées par certaines souches de mycoplasmes ensemencées sur des cellules cultivées "in vitro" dont certaines atteignant le chromosome 21 comme dans le syndrome de Down (31), (alors qu'on sait que l'incidence

leucémie-mongolisme est vingt fois plus élevée que chez des individus normaux (32)), sont autant d'observations scientifiques qui justifient l'intérêt de nombreux chercheurs pour la "mycoplasmatologie"⁹.

Résumé

Nous avons présenté les résultats préliminaires d'une étude portant sur la recherche d'agents du genre *Mycoplasma* dans les leucémies infantiles. Nous n'avons isolé aucun mycoplasme chez les 30 enfants étudiés. Nous discutons de l'isolement d'un certain nombre de virus. Ce travail étant en cours, nous n'apportons aucune conclusions définitive.

Summary

A preliminary report is given on the isolation of *Mycoplasma* from children with leukemia. No mycoplasma were isolated from the 30 studied cases. The recovery of some viruses from a case of "idiopathic" thrombocytopenic purpura and from a child presenting with an "Infectious-Mononucleosis-Like-Syndrome", is discussed. A review is made of the methods employed by authors who have found mycoplasma in patients with leukemia in order to explain the discrepancy of our results and theirs. No definitive conclusion is given, since the work is still in progress.

REMERCIEMENTS

Nous remercions particulièrement le docteur B. McLaughlin et mademoiselle L. Germain de leur précieuse collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

1. HOWELL, P. C. et HUNGERFORD, D. A.: The Etiology of Leukemia: some comments on current studies. *Seminars Haemat.*, 3: 2, 114-121 (avril) 1966.
2. BRYAN, W. R.: The Search for Causative Viruses in Human Cancer: A Discussion of the Problem. *J. Nat. Cancer Inst.*, 29: 6, 1027-1034 (décembre) 1962.
3. STOKER, M.: Viral Carcinogenesis. *Endeavour*, 25: 96, 119-123 (septembre) 1966.
4. HAYFLICK, L. et CHANOCK, R. M.: *Mycoplasma* Species in Man. *Bact. Rev.*, 29: 185 (juin) 1965.
5. NEGRONI, G.: Isolation of Viruses from Leukemic Patients. *Brit. Med. J.*, 1: 927-929 (11 avril) 1964.
6. MURPHY, W. H.; FURTADO, D. et PLATA, E.: Possible Association between Leukemia in Children and Virus-like Agents. *J.A.M.A.*, 191: 122 (11 janvier) 1965.
7. MURPHY, W. H.; ERTEL, I. J. et ZARAFONETIS, C. J. D.: Virus Studies of Human Leukemia. *Cancer*, 18: 10, 1329-1344 (octobre) 1965.
8. GRIST, N. R. et FALLON, R. J.: Isolation of Viruses from Leukemic Patients. *Brit. Med. J.*, 2: 1263 (14 novembre) 1964.
9. GRACE, J. T.; HOROSZEWICZ, J. S.; STIM, T. B.; MIRAND, E. A. et JAMES, C.: *Mycoplasmas* (PPLO) and Human Leukemia and Lymphoma. *Cancer*, 18: 10, 1369-1376 (octobre) 1965.
10. HAYFLICK, L. et KOPROWSKI, H.: Direct Agar Isolation of *Mycoplasmas* from Human Leukemic Bone Marrow. *Nature*, 205: 4972, 713-714 (13 février) 1965.
11. GIRARDI, A. J.; HAYFLICK, L.; LEWIS, A. M. et SOMERSON, N. L.: Recovery of *Mycoplasmas* in the Study of Human Leukemia and other Malignancies. *Nature*, 205: 4967, 188-189 (9 janvier) 1965.
12. HAYFLICK, L.: Tissue Cultures and *Mycoplasma*. *Texas Rep. Biol. Med.*, 23: (Supp. 1), 205-303 (juin) 1965.
13. WHEELLOCK, E. L. et DINGLE, J. H.: Observations on the Repeated Administration of Viruses to a Patient with Acute Leukemia. *New Eng. J. Med.*, 271: 13, 645-651 (24 septembre) 1964.
14. FINKEL, K. C.: Mortality from Varicella in Children Receiving Adreno-cortico-Steroids and Adreno corticotropin. *Pediatrics*, 28: 436-441, 1961.
15. CHANOCK, R. M.; HAYFLICK, L. et BARILE, M. F.: Growth on Artificial Medium of an Agent Associated with Atypical Pneumonia and its Identification as a PPLO. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 48: 41-49, 1962.
16. HAYFLICK, L. et STANBRIDGE, E.: Isolation and Identification of *Mycoplasmas* from Human Clinical Materials. *N.Y. Acad. Sc.* (juin) 1966.
17. PATON, G. R.; JACOBS, J. P. et PERKINS, F. T.: Chromosome changes in human diploid-cell cultures infected with *Mycoplasma*. *Nature*, 207: 4992, 43-45 (3 juillet) 1965.
18. LAFLEUR, L. et MARTINEAU, B.: Etude d'infections à virus Echo 9. *Canad. Med. Ass. J.*, 87: 1367-1374 (29 décembre) 1962.
19. LAFLEUR, L.; POIRIER, R. et MARTINEAU, B.: Etude du virus respiratoire Syncytial et autres virus dans les infections des voies respiratoires à l'Hôpital Sainte-Justine. *Un. Méd. Canada*, 93: 521-530 (mai) 1964.
20. LEERHY, J.: The influence of different media on cell morphology and rubella virus titer in a Rabbit Cornea cell line. *Arch. Fur Die Gesamte Virusforschung*, 19: 2, 210-220, 1966.
21. SUTTON, R. N. P.: *Mycoplasma* and Leukemia in childhood: a brief report. *Brit. Med. J.*, 2: 1496-1498 (17 décembre) 1966.
22. PHILLIPS, C. F.; BENYESH-MELNICK, M.; SEIDEL, E. H. et FERNBACH, D. J.: Failure to isolate viral agents from bone Marrow of Children with Acute Leukemia. *Brit. Med. J.*, 1: 286-288 (30 janv.) 1965.
23. CHANOCK, R. M.; HAYFLICK, L. et BARILE, N. F.: Growth on Artificial medium of an Agent Associated with Atypical Pneumonia and its Identification as a PPLO. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 48: 41-49, 1962.
24. EATON: Période de discussion, 2ème Conférence sur la Biologie des *Mycoplasmas*. *N.Y. Acad. Sc.* (juin) 1966.
25. ROUSE, H. C.; BONIFAS, U. H. et SCHLESINGER, R. M.: Dependence of Adenovirus Replication on Arginine and Inhibition of Plaque Formation by PPLO. *Virology*, 20: 357-365, 1963.
26. COOPER, L. Z.; GREEN, R. H.; KRUGMAN, S.; GILES, J. P. et MIRICK, G. S.: Neonatal Thrombocytopenic Purpura and other manifestations of Rubella contracted in utero. *Amer. J. Dis. Child.*, 110: 416-427 (octobre) 1965.
27. SMITH, C. H.: Blood Diseases of Infancy and Childhood. p. 694, 2e éd., C. V. Mosby Company, édit., Saint-Louis, 1960.
28. KELEN, A.; LESIAK, S. et LABZOFFSKY, S.: Aseptic Meningitis due to Frater type virus in Ontario. *Can. Med. Ass. J.*, 89: 29-30 (6 juillet) 1963.
29. BUTLER, M. et LEACH, R. H.: *Mycoplasma* Associated with Tissue cultures, Leukemia and Human tumours. *Proc. Royal. Soc. Med.*, 59: 1116-1117 (novembre) 1966.
30. DMOCHOWSKI, L.; TAYLOR, H. G.; GREY, C. E.; DREYER, D. A.; SYKES, J. A.; LANGFORD, P. L.; ROGERS, T.; SHULLENBERGER, C. C. et HOWE, C. D.: Viruses and *Mycoplasma* (PPLO) in Human Leukemia. *Cancer*, 18: 1345-1368 (octobre) 1965.
31. ALLISON, A. C. et PATON, G. R.: Chromosomal Abnormalities in Human diploid Cells infected with *Mycoplasma* and their possible relevance to the Aetiology of Down's Syndrome (Mongolism). *Lancet*, 2: 1229-1230 (3 décembre) 1966.
32. FRAUMENI, J. F. Jr. et MILLER, R. W.: Epidemiology of Human Leukemia: recent observations. *J. Nat. Cancer Inst.*, 38: 4, 593-605 (avril) 1967.

⁹ Terme proposé au 2ème congrès sur la Biologie des mycoplasmes.

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES SUR LES MYOPATHIES DE L'ENFANT

E. ROSSI²

Les nombreux travaux consacrés ces dernières années à la pathologie musculaire de l'enfant prouvent l'intérêt croissant pour cette branche de la pédiatrie.

Du point de vue clinique c'est surtout le diagnostic différentiel qu'on s'est efforcé de préciser, tandis que sur le plan biochimique on a essayé de définir avec davantage de précision la pathogénie et le type héréditaire. Qu'il est long, le chemin parcouru depuis qu'en 1868 Duchenne de Boulogne, dans sa monographie célèbre, décrit pour la première fois la dystrophie musculaire progressive ou, comme il l'appela lui-même, la "paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclérosique".

La complexité des problèmes des dystrophies musculaires et le nombre important de questions encore irrésolues témoignent cependant de la limitation de nos connaissances quant à la pathogénèse de cette affection. D'une part nous savons que des facteurs génétiques peuvent engendrer des atteintes isolées ou multiples. Nous suspectons que l'atteinte primaire réside dans un trouble de la perméabilité de la membrane, entraînant une perte de certains composants cellulaires importants comme les enzymes musculaires et en particulier la créatine-kinase. Nous connaissons d'autre part les altérations histologiques secondaires, caractérisées par la perte des striations transversales et la dégénérescence hyaline des fibres musculaires, pouvant aller jusqu'à la nécrose. Ces altérations correspondent quantitativement au degré de l'atrophie. Les processus de régénération que l'on peut observer aux stades précoces n'ont aucun rapport avec les destructions musculaires massives, de sorte que le muscle finit par être remplacé par du tissu conjonctif et adipeux.

En fait, l'image histologique de toutes les dystrophies est pratiquement la même; seule la localisation du processus pathologique permet une différenciation en différents types.

De nombreuses et vieilles controverses témoignent des difficultés à classer les myopathies de l'enfant selon les critères cliniques. La localisation du processus pathologique, le début de l'affection, le type d'évolution et principalement le mode d'hérédité ont été utilisés comme critères de classifi-

¹ Travail publié en hommage au professeur A. Hottinger, Directeur de la Clinique Pédiatrique de l'Université de Bâle (Suisse), à l'occasion de son 70ème anniversaire.

² Clinique Pédiatrique de l'Université de Berne, Suisse.

TABLEAU I

CLASSIFICATION DES DYSTROPHIES MUSCULAIRES		
I	Type <i>facioscapulohuméral</i>	dominant autosomal
II	Type <i>scapulopelvien</i> avec atteinte de la face sans atteinte de la face	autosomal récessif
III	Type <i>Duchenne</i> forme maligne forme bénigne	récessif lié au sexe
IV	<i>Dystrophie musculaire congénitale</i>	récessive autosomale
V	<i>Dystrophie musculaire oculaire</i>	dominante autosomale
VI	<i>Dystrophie musculaire distale</i>	dominante autosomale

cation et nous avons fait de même en nous basant surtout sur l'aspect clinique et les données génétiques. Comme l'a remarqué Walton, il faut considérer les dystrophies musculaires comme des affections dégénératives myopathiques primaires héréditaires. Comme Walton et Natrass, et Chung et Morton, nous distinguons une forme facioscapulo-humérale à hérédité dominante, une forme atteignant les ceintures à hérédité autosomique récessive, englobant facultativement les muscles faciaux (Stevenson), et une forme récessive liée au chromosome X. Cette dernière forme, qui correspond au Duchenne classique avec pseudohypertrophie musculaire, peut présenter une évolution soit bénigne, soit maligne (Becker).

En dehors de ces types classiques, qui sont les plus fréquents, il en existe d'autres, beaucoup plus rares, tels la dystrophie musculaire congénitale, la dystrophie musculaire oculaire, la dystrophie musculaire distale de Welander.

Les critères cliniques permettant de distinguer ces différentes formes sont d'un intérêt certain. Dans le type I, l'affection débute en général pendant la seconde ou troisième décennie, dans le type II pendant la deuxième et dans le type III pendant la première décennie. Le processus pathologique est localisé dans le type I aux muscles faciaux, dans le type III aux muscles des extrémités inférieures où la pseudohypertrophie des gastrocnémiens est caractéristique. L'évolution du type I est lente, celle du type II variable avec parfois un exitus précoce. Quant au type III l'évolution est dans la règle rapide, de sorte que les patients décèdent avant l'âge de vingt ans.

TABLEAU II

CRITÈRES CLINIQUES DU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE LES TYPES I, II, III

	Type I	Type II	Type III
Designation	facioscapulo-humérale	ceinture scapulo-pelvienne	Duchenne
Hérédité	dominant	récessif	récessif lié au sexe
Début	tardif	deuxième décade	première décade
Localisation initiale prédominante	visage	extrémités supérieures	extrémités inférieures
Pseudohypertrophie	jamais	rarement	toujours
Evolution	bénigne	relativement bénigne	maligne
Durée de la vie	normale	légèrement raccourcie	très raccourcie, généralement moins de vingt ans
Fréquence (nouveau-nés)	$4 \cdot 10^{-6}$	$38 \cdot 10^{-6}$	$279 \cdot 10^{-6}$ (mâles)
Fréquence de mutation (par gamètes)	$5 \cdot 10^{-7}$	$3.1 \cdot 10^{-5}$	$8.9 \cdot 10^{-5}$

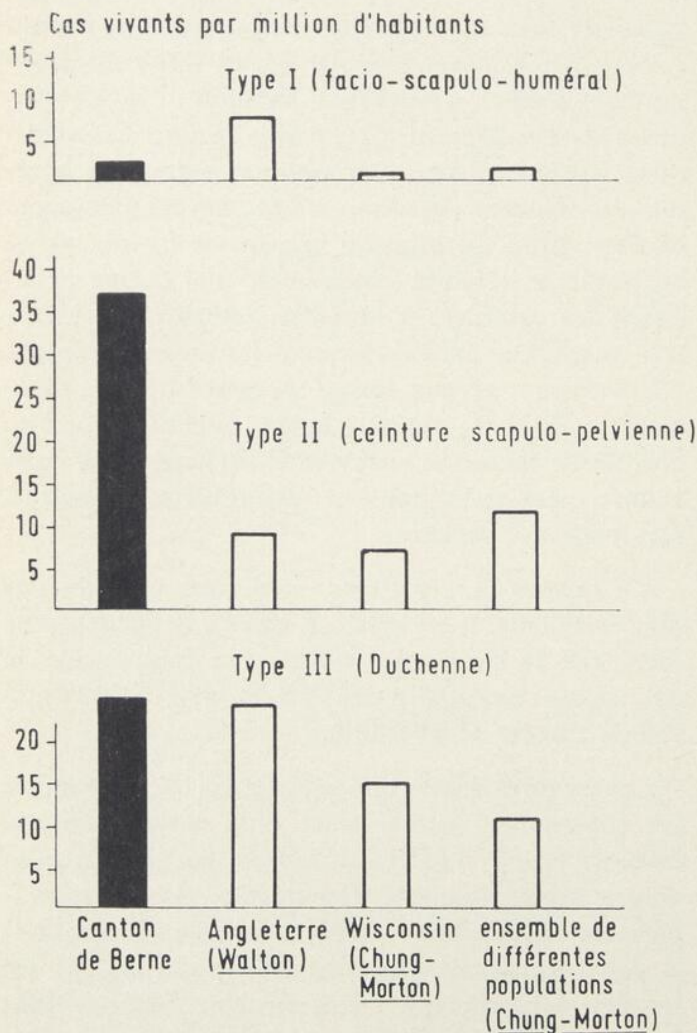


Fig. 1 — Statistique des dystrophies musculaires dans le Canton de Berne (Suisse), comparée aux autres données de la littérature.

Nous avons étudié nous-mêmes, avec nos collaborateurs Moser et Wiesmann, la fréquence de l'affection dans le Canton de Berne (Suisse), territoire relativement fermé sur lui-même et habité

par environ un million d'habitants. On constate la rareté du type I et en contre-partie la fréquence du type II comme également celle du type III, sous sa forme maligne. La ligne verticale représente les cas vivants par million d'habitants.

En comparant notre statistique avec les travaux déjà publiés, nous constatons que le type I et le Type III sont aussi fréquents en Angleterre et aux U.S.A. que chez nous. Par contre, la fréquence du type II, ou type des ceintures, est frappante, puisque nous avons rencontré cette forme quatre fois plus souvent que la plupart des autres auteurs. Révétons toutefois que McCusick à Baltimore a également observé une fréquence très grande du type II dans la secte des Amish, communauté religieuse très isolée du reste de la population. L'intérêt de cette observation est d'autant plus grand que cette secte est d'origine suisse et qu'elle a quitté le Canton de Berne sous la conduite de Jacob Ammann en 1728.

Dans la forme *facioscapulo-humérale* à hérédité dominante, la symptomatologie est souvent peu marquée. Dans de nombreux cas, seule la musculature du visage est touchée, et les patients ne peuvent ni siffler ni montrer leurs dents. D'autre part, la faiblesse musculaire de la région de la ceinture scapulaire n'apparaît souvent que lors d'épreuves de surcharge (mouvements répétés, déplacement de poids).

La forme autosomique récessive touchant les *ceintures* présente d'un cas à l'autre une grande variation de l'étendue des symptômes, et ceci ne concerne pas seulement l'atteinte de la musculature du visage, mais également l'évolution ascendante ou descendante. A ce propos nous avons observé

dans le Canton de Berne toutes les variations possibles et nous les avons même retrouvées dans une seule et même famille. Dans le type III lié au chromosome X au contraire, une même famille ne peut présenter que la forme maligne ou la forme bénigne. L'importance du degré d'invalidité dans la forme maligne de la dystrophie de Duchenne réside surtout dans les contractions musculaires importantes dans la région du tractus iliotibial. Dans sa forme classique l'affection débute en général à l'âge de deux à cinq ans et représente pour le pédiatre la forme la plus importante des dystrophies musculaires.

Le symptôme clinique le plus connu et le plus précoce apparaît, lorsque l'enfant veut se lever de la position couchée; il grimpe le long de ses propres jambes. Fait important à connaître, l'affection peut être diagnostiquée à son état préclinique par le dosage des enzymes musculaires, en particulier celui de la créatine-kinase, qui est souvent déjà augmentée à la naissance à plus de cent fois sa valeur normale.

Cette observation est non seulement importante du point de vue thérapeutique, mais également pour les raisons psychologiques dans les cas familiaux où il est particulièrement important de pouvoir renseigner de façon précise les parents le plus tôt possible.

Selon notre expérience, la détermination des taux de créatine-kinase sérique par la méthode de la cystéine ne permet toutefois de détecter les porteurs du gène de la dystrophie musculaire du type Duchenne que dans 84,2% des cas. La biopsie musculaire pratiquée chez les conductrices permet elle aussi de mettre en évidence l'état pathologique du muscle sans que le tableau clinique ne soit manifeste. Par contre, la détermination du taux de créatine-kinase n'est que d'une utilité très modérée dans la recherche des hétérozygotes conductrices cliniquement saines du type I et II de la dystrophie musculaire.

Les *altérations cardiaques* (Weber), apparaissant chez les malades atteints de dystrophie musculaire progressive du type III, ont été étudiées avec soin au cours de ces dernières années et nous semblent présenter un intérêt tout particulier. Les anatomo-pathologistes ont déjà relevé l'importance du myocarde. Le clinicien par contre n'observe ces altérations que dans les cas très graves, car elles ne sont jamais aussi évidentes que les autres troubles.

Dans le type III (forme de Duchenne) nous avons pu observer treize électrocardiogrammes

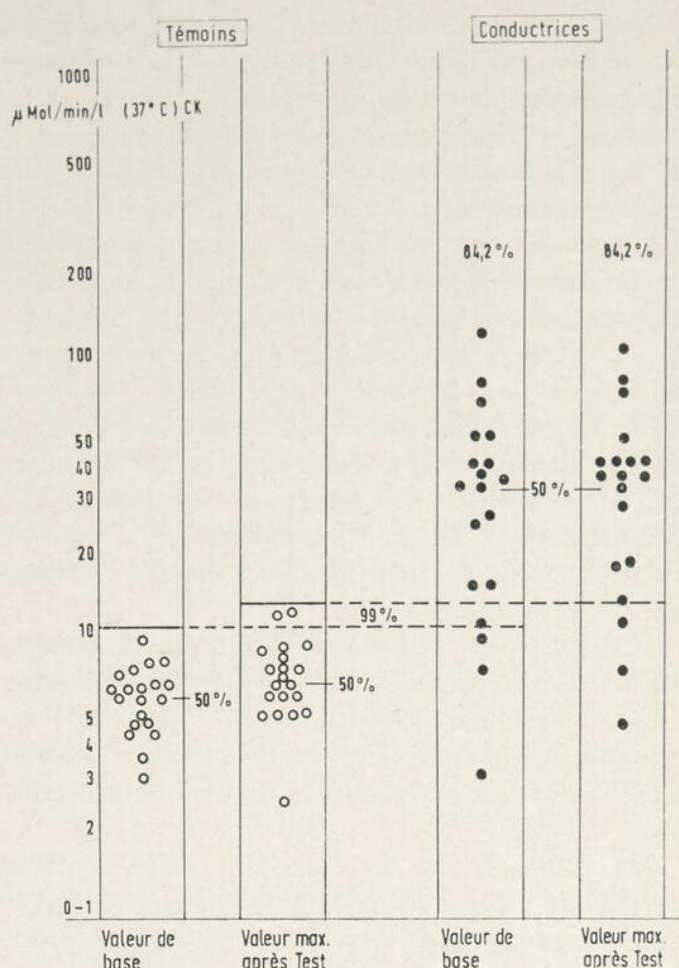


Fig. 2 — Détection des hétérozygotes par la détermination cystéinique du taux de créatine-phosphokinase du sérum avant et après test de surcharge de travail qui n'amène à aucune modification importante.

pathologiques sur quinze, ce qui correspond aux données de la littérature. Parmi ces altérations électrocardiographiques, on note surtout des anomalies du quotient RS en V₁ et des ondes Q en V₆. Cliniquement ces atteintes cardiaques se manifestent fréquemment par des troubles du rythme: extrasystoles et rythmes nodaux ne sont pas rares. L'insuffisance cardiaque ne survient cependant que dans des cas isolés, elle peut toutefois dominer le tableau clinique par son évolution chronique et progressive.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE CONGÉNITALE

Bien que ce ne soit que très rarement le cas, une dystrophie musculaire peut déjà être présente à la naissance. En général, le premier symptôme est une hypotonie musculaire étendue, quoique que l'on puisse parfois déjà constater à la naissance des contractures. Les symptômes cliniques de l'affection sont caractérisés par:

- 1) la faiblesse des mouvements in utero;
- 2) une hypotonie généralisée à la naissance;
- 3) la faiblesse de la voix et de la succion.

Dans ces cas on distingue également une forme à évolution bénigne et une autre maligne évoluant par poussées et entraînant en général la mort au cours de la première année. L'électromyographie et la biopsie musculaire sont celles d'une dystrophie du type Duchenne.

Dans notre service huit cas ont été l'objet d'une étude approfondie (Vassella). Chez la moitié des enfants les mouvements fœtaux étaient diminués. A la naissance tous les huit patients présentaient cependant une hypotonie généralisée, une adynamie et une hypokynésie. Chez six d'entre eux de légères contractures musculaires étaient présentes à la naissance déjà, localisées aux hanches, coudes et articulations du pied. A l'exception d'un seul, tous ces enfants étaient dolichocéphales et présentaient un palais ogival.

Contrairement à ce que l'on observe dans la forme de Duchenne, la créatine-phosphokinase sérique n'est que très légèrement augmentée ou même normale dans la forme congénitale. Il s'agit d'une affection héréditaire autosomique et récessive.

Du point de vue du diagnostic différentiel, la dystrophie musculaire congénitale doit être distinguée du groupe de la myotonie congénitale Oppenheim.

TABLEAU III
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE LA
MYOTONIE CONGÉNITALE OPPENHEIM

Dystrophie musculaire congénitale
"Central core disease"
"Nemaline myopathy"
"Myotubular myopathy"
Dystrophie myotonique
Glycogénose
Hypoplasie musculaire généralisée
Hypotonie congénitale bénigne
Myasthénie grave congénitale
Amyotrophie spinale infantile
Polyneuropathie
Paralysie cérébrale
Syndrome de <i>Prader-Willi-Labhart</i>
Syndrome de <i>Kocher-Debré-Sémélaigne</i>
Ptérygo-arthro-myodysplasie congénitale

(Rossi)

A la naissance l'hypotonie musculaire est souvent au premier plan de la symptomatologie des affections neuromusculaires, comme c'est le cas par exemple dans la myopathie de l'hypothyroïdie, ou "*Syndrome de Kocher-Debré-Sémélaigne*", où l'hypotonie généralisée est associée à une hypertrophie musculaire manifeste des muscles fessiers et deltoïdes, donnant ainsi au patient l'aspect d'un petit athlète. Cependant ni l'électromyogramme, ni l'aspect histologique, ni le status enzymatique ne

sont pathologiques. C'est en 1892 déjà que Theodor Kocher a écrit que cette hypertrophie régresse très rapidement dès le début du traitement de substitution. Aussi a-t-on pensé qu'il s'agit d'un œdème, d'un myxoœdème de la musculature. Dans notre observation, la biopsie musculaire ne démontre pas d'image pathologique. Il est également intéressant de signaler que l'augmentation de la créatine-kinase observée dans l'hypothyroïdie disparaît rapidement dès le début du traitement.

Shy et Magee ont décrit une famille atteinte de "central core disease". Cette affection est caractérisée par une hypotonie et par une faiblesse musculaire localisée principalement à la musculature proximale et entraînant par la suite une atrophie musculaire plus ou moins étendue. Les *enzymes sériques* et l'électrocardiogramme sont normaux. A l'examen histologique on observe une coloration plus forte au trichrome de la partie centrale des fibres musculaires que des myofibrilles environnantes. Le microscope électronique révèle dans la région centrale l'absence de mitochondries et un *parcours irrégulier* du zig-zag des lignes en Z.

En 1963 Shy et collaborateurs ont décrit une affection analogue, appelée "nemaline myopathy". Il s'agit également d'une myopathie congénitale caractérisée histologiquement par l'apparition de *formations de bâtonnets* rangées souvent en palissades sous le sarcolemme. Des études au microscope électronique semblent démontrer que ces formations sont *issues des lignes en Z*. Il semble qu'il s'agisse d'une *affection héréditaire autosomique et dominante*, dont l'évolution clinique paraît stationnaire.

Enfin rappelons la forme grave d'hypotonie musculaire du nouveau-né, décrite par Prader-Willi-Labhart, qui, au cours de l'évolution, se caractérise par une obésité et une oligophrénie associée à un diabète sucré.

DYSTROPHIE MUSCULAIRE DISTALE

Jusqu'ici nous avons considéré surtout dans cette revue la forme de dystrophie touchant les parties proximales. Welander au contraire a décrit une forme caractérisée par une atteinte distale, en générale à hérédité dominante et frappant avant tout les adultes. Nous-mêmes avons observé un frère et une sœur, âgés respectivement de seize et huit ans (Fig. 3) dans l'ascendance desquels on ne note aucune affection neuromusculaire, de sorte qu'aucun critère ne permet de parler de type dominant. Chez les deux patients le type clinique est caractérisé par une atrophie musculaire distale grave, accompagnant une expression particulièrement



Fig. 3 — E. C. (8 ans) et E. R. (16 ans) atteints de myopathie distale.

frappante du visage, faisant penser à celle que l'on rencontre dans la dystrophie myotonique. La vitesse de conduction nerveuse était cependant normale, la sensibilité intacte et la réaction myotonique faisait défaut à l'électromyogramme, ce qui permet d'exclure aussi bien une affection de Charcot-Marie-Tooth qu'une dystrophie myotonique. Il s'agit donc vraisemblablement d'une nouvelle variante récessive de la myopathie distale.

L'ATROPHIE MUSCULAIRE SPINALE PSEUDOMYOPATHIQUE DE KUGELBERG-WELANDER nous semble également importante.

Chez l'un de nos patients les premiers symptômes, sous forme d'hypotonie et de faiblesse musculaire, n'apparurent qu'à l'âge de deux ans. L'affection, qui touchait les parties proximales et les ceintures, évolua de façon particulièrement lente. Cliniquement il est impossible durant les premières années de la distinguer d'une dystrophie musculaire. Ce n'est que l'électromyogramme et, plus tard, l'apparition de fasciculations musculaires, qui permettront de préciser l'étiologie neurogène. Il nous semble important de rappeler que l'affection de Kugelberg-Welander peut survenir dans l'enfance, ce qui souligne l'importance des examens

approfondis (biopsie musculaire, électromyogramme et dosages enzymatiques).

Cette synthèse clinique du problème des myopathies de l'enfant nous montre combien les méthodes d'investigation modernes ont permis d'avancer dans la compréhension et la classification des différentes affections musculaires, mais à travers ces nouvelles découvertes se dessinent de nouveaux et passionnants problèmes qui attendent encore d'être résolus.

Résumé

L'auteur présente une courte revue des aspects les plus importants pour le clinicien des myopathies héréditaires, ainsi que de leur diagnostic différentiel: les divers types des dystrophies musculaires progressives, la dystrophie musculaire congénitale, d'autres formes de myopathies présentes à la naissance, ainsi que l'observation personnelle d'une myopathie distale familiale progressive débutant dans la petite enfance. Les critères cliniques ne permettent pas dans tous les cas de poser un diagnostic exact et il est nécessaire de recourir à l'histologie musculaire, l'enzymologie et l'électromyographie.

Summary

A short review of some clinical aspects and of their differential diagnosis is given of the following myopathies: the main types of progressive muscular dystrophy, congenital muscular dystrophy, nemaline myopathy and central core disease. A personal observation of an infantile distal progressive myopathy is not always possible unless supplementary investigations as electromyography, determination of serum enzymes and muscle biopsy are performed.

BIBLIOGRAPHIE

- BECKER, P.: Neue Ergebnisse der Genetik der Muskeldystrophien. *Acta genet. (Basel)*, 7: 303, 1957.
 BECKER, P.: Two new families of benign sex linked recessive muscular dystrophy. *Rev. canad. biol.*, 21: 551, 1962.
 CHUNG, C. S. et MORTON, N. E.: Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy. *Amer. J. Hum. Gen.*, 11: 339, 1959.
 DEBRE, R. et SEMELAIGNE, G.: Syndrome of diffuse muscular hypertrophy in infants causing athletic appearance. *Amer. J. Dis. Child.*, 50: 1351, 1935.
 DUCHENNE, G. B.: Recherches sur la paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclérosique. *Arch. gén. méd.*, 6: 5, 1868.
 KOCHER, T.: Zur Verhütung der Cretinismus und cretinoider Zustände nach neuen Forschungen. *Dtsch. Zschr. Chir.*, 34: 556, 1892.
 KUGELBERG, E. et WELANDER, L.: Heredofamilial juvenile muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch. Neurol. Psychiatr. (Chic.)*, 75: 500, 1956.
 McCUSIK, V. A.; HOSTETTLER, J. A. et EGELAND, J. A.: Genetic studies of the Amish; background and potentialities. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 115: 303, 1946.
 NAJJAR, S. S. et NACHMAN, H. S.: The Kocher-Debré-Sémélaigne syndrome; hypothyroidism with muscular "hypertrophy". *J. Pediatr.*, 66: 901, 1965.
 PRADER, A.; LABHART, A. et WILLI, H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz. med. Wschr.*, 86: 1260, 1956.
 SHY, G. M.; ENGEL, W. K.; SOMERS, J. E. et WANKO, T.: Nemaline myopathy; a new congenital myopathy. *Brain*, 86: 793, 1963.
 SHY, G. M. et MAGEE, K. B.: A new congenital non-progressive myopathy. *Brain*, 79: 610, 1956.
 STEVENSON, A. C.: Muscular dystrophy in Northern Ireland; I. An account of the condition in fifty-one families. *Ann. Eugen.*, 18: 50, 1953.
 VASSELLA, F.; MUMENTHALER, M.; ROSSI, E. et MOSER, H.: Die kongenitale Muskeldystrophie. *Zschr. Nervenheilk.*, 190: 349, 1967.
 WALTON, J. N. et NATRASS, F. J.: On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain*, 77: 169, 1954.
 WEBER, J. W.: Kardiale Befunde bei progressiver Muskeldystrophie. *Päd. Fortbildungskurse*, 18: 36, 1966.
 WELANDER, L.: Myopathia distalis tarda hereditaria. *Acta med. scand.*, 141: 1, Suppl. 265, 1951.

LA PUBERTÉ PRÉCOCE ¹

Jean-Marie LIMAL ², Pierre LEDUC, Gilles LEBŒUF ³
et Jacques Raymond DUCHARME, M.Sc. (Med.) ⁴

L'âge d'apparition des caractères sexuels secondaires chez le garçon ou la fillette va certes varier selon une foule de circonstances, telles les particularités individuelles, la race, ou les climats. Ainsi, certains facteurs dits intrinsèques, comme le bilan génétique de l'individu, certains caractères familiaux et héréditaires, de même que l'individualité biochimique, entreront en jeu. Il y aura également une influence importante de facteurs dits extrinsèques, tels la nutrition et diverses maladies chroniques, qui pourront soit accélérer, soit retarder l'apparition des phénomènes pubertaires.

En 1943, Schonfeld et ses collaborateurs (1), à la suite d'un examen de 1475 jeunes garçons normaux fréquentant l'école, ont tenté de définir l'âge moyen d'apparition des différents caractères sexuels secondaires de même que l'écart observé chez ces adolescents normaux. Aucun de ces garçons ne présentait de signes pubertaires avant la dixième année, tandis qu'un certain nombre n'avaient pas complété leur adolescence avant la fin de la vingt-et-unième année. La majorité cependant était entrée en puberté dans leur douzième année pour ne la compléter que vers l'âge de 16 à 17 ans. Des études comparables chez la fillette ont été faites (2) et les auteurs s'entendent en général pour considérer comme précoce l'apparition chez elle des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 9 ans. Ceci s'applique vraisemblablement à notre population canadienne.

Le terme "puberté précoce" s'appliquera donc dans cet exposé à l'apparition de caractères sexuels secondaires chez la fillette (bourgeonnement mammaire, œstrogénisation de la muqueuse vaginale, pilosité sexuelle) avant l'âge de 9 ans, et chez le garçon (augmentation du volume testiculaire, croissance pénienne, pilosité pubienne) avant l'âge de 10 ans. De plus, nous nous limiterons essentiellement à la puberté précoce vraie, c'est-à-dire celle qui implique l'activation de l'axe hypothalamo-

hypophyso-gonadique, par opposition aux pseudo-pubertés précoces qui touchent directement ou indirectement les organes cibles, sans participation des gonadotrophines hypophysaires.

PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTÉ: RÉGULATION HORMONALE

L'adolescence fait appel à la participation globale du système endocrinien, mais plus spécifiquement de l'hypophyse, des surrénales et des glandes sexuelles (Fig. 1). A la période immédiatement pré-pubertaire, sous l'influence de la maturation du système nerveux central et de l'hypothalamus, l'axe hypophyso-surrénalien sera activé. Ainsi, sous l'action de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH) la sécrétion androgénique surrénalienne s'accroîtra et sera reflétée par une augmentation graduelle des androgènes urinaires mesurés sous forme de 17-cétostéroïdes. Rappelons de plus que les androgènes surrénaliens sont partiellement responsables de l'apparition progressive de la pilosité pubienne et axillaire, de même que du développement des grandes lèvres chez la fillette.

Par la suite, alors que le système nerveux central, et plus particulièrement l'hypothalamus, auront atteint un degré de maturité suffisant, les hormones gonadotropes déclencheront le réveil gonadique. Chez le garçon, la FSH (Follicle-Stimulating Hormone) entraînera graduellement le développement des tubules séminipares du testicule, amenant peu à peu une spermatogénèse complète. La LH (Luteinizing Hormone) ou I.C.S.H. (Interstitial Cell-Stimulating Hormone) favorisera le développement des cellules de Leydig, et par conséquent la sécrétion testiculaire d'hormones androgéniques, principalement la testostérone. Le développement des tubules séminipares expliquera l'augmentation du volume testiculaire, tandis que la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig sera à l'origine du développement pénien, de la pilosité sexuelle et du développement scrotal et prostatique. Notons en corollaire que c'est à ce moment que se rencontre fréquemment un bourgeon sous-aréolaire mammaire, de volume variable, que l'on appelle la gynécomastie de l'adolescent. Cette gynécomastie est probablement reliée à une sensibilité plus ou moins temporaire de l'organe cible aux œstrogènes dont la sécrétion est passa-

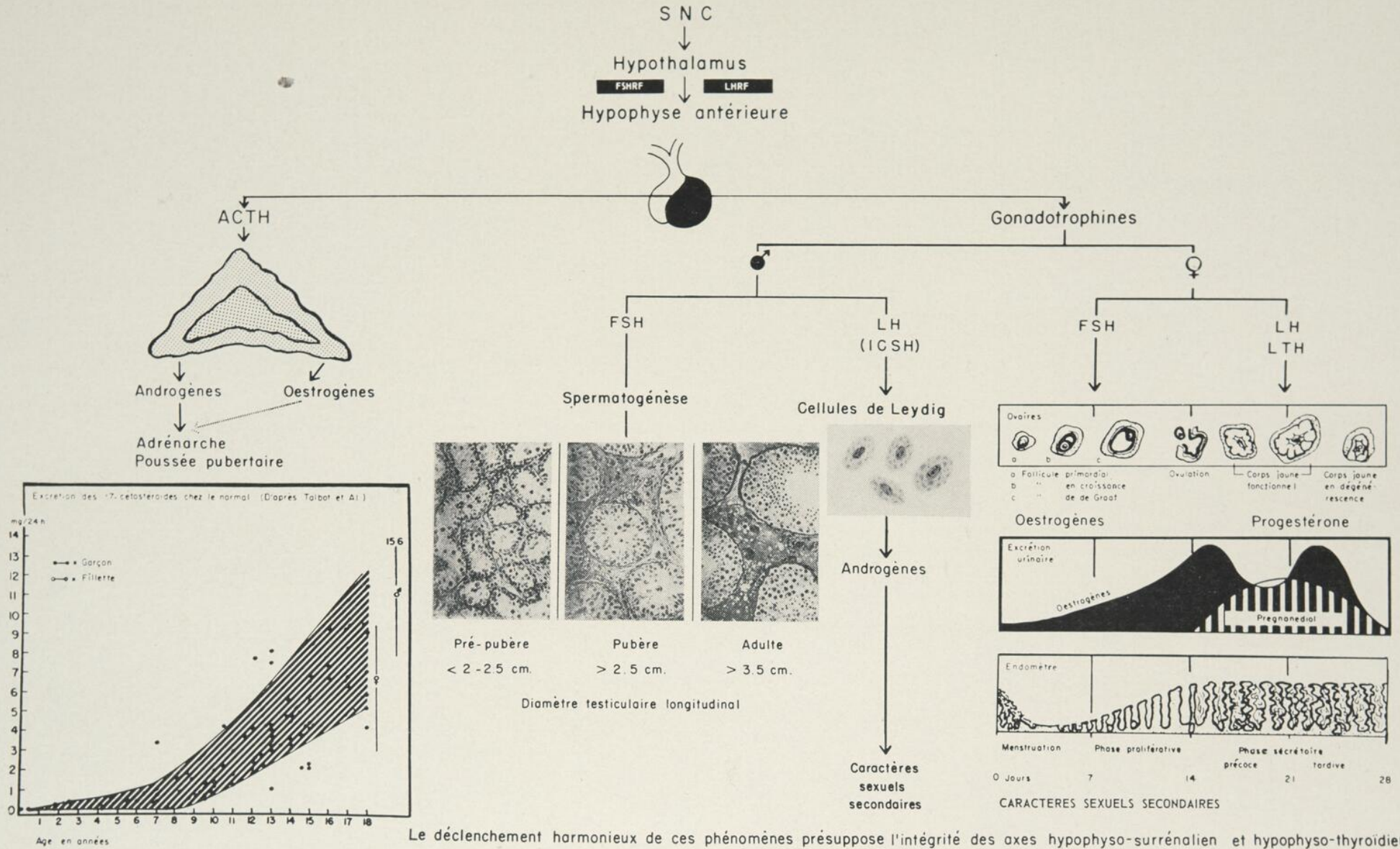
¹ Travail supporté par le Conseil des Recherches Médicales du Canada et la Compagnie Upjohn du Canada.

² Assistant de recherche (Fellow), Laboratoire de Recherches en Endocrinologie Infantile, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

³ Assistant-professeur de pédiatrie, Université de Montréal et directeur-adjoint, Laboratoire de Recherches en Endocrinologie Infantile, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

⁴ Professeur agrégé, Département de Pédiatrie, Université de Montréal et directeur, Laboratoire de Recherches en Endocrinologie Infantile, Hôpital Sainte-Justine, Montréal.

DYNAMIQUE DE LA REGULATION HORMONALE DE L'ADOLESCENCE



Le déclenchement harmonieux de ces phénomènes présuppose l'intégrité des axes hypophysio-surrénalien et hypophysio-thyroïdien.

Fig. 1

blement augmentée à la fois aux niveaux surrénalien et testiculaire. Ce n'est que beaucoup plus tard, vers l'âge de 18 à 20 ans, qu'apparaîtra la pilosité sexuelle masculine de type adulte caractéristique avec montée vers l'ombilic.

Sous l'influence également des gonadotrophines, nous aurons chez la fillette une stimulation de l'ovaire, avec croissance des follicules primordiaux, leur maturation et leur rupture, et enfin la production par le corps jaune résultant, de progestérone. Le cycle menstruel normal s'établira alors avec ses deux phases principales, la phase œstrogénique (FSH) et la phase progestative (LH + LTH). Les œstrogènes seront responsables de la maturation des organes génitaux externes (vulve, petites lèvres, utérus, trompe et vagin) ainsi que du développement des seins. L'épithélium de la muqueuse vaginale va s'épaissir avec stratification cellulaire et apparition de cellules polyédriques intermédiaires et de cellules cornifiées, le tout pouvant se vérifier par un prélèvement ou frottis de la muqueuse vaginale.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

Il est bien établi que l'activation complète de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique est possible à un âge très précoce. En effet, qu'il suffise de rappeler l'observation clinique célèbre d'Escomel (3) à propos d'une petite péruvienne qui menstrua à 3 ans, devint enceinte à 4 ans 10 mois, et mit au monde un garçon de 6 livres $\frac{1}{2}$ par césarienne à 5 ans 7 mois. Cependant, nos connaissances du mécanisme physiologique de l'initiation de la puberté demeurent encore quelque peu incertaines, malgré que de nombreuses études expérimentales chez l'animal aient contribué à les préciser depuis quelques années. Il devient de plus en plus évident que la maturation des divers systèmes impliqués dans l'apparition de la puberté se fait de longue main. Harris et Jacobsohn (4) en 1952 ont démontré que la transplantation d'hypophyses d'animaux immatures mâles ou femelles à des femelles adultes hypophysectomisées était capable de maintenir l'œstrus, d'induire l'ovulation et de maintenir la grossesse, suggérant leur capacité de sécréter des hormones gonadotropes. Récemment, Odell et collaborateurs (5), par méthode radio-immuno-chimique, ont pu mettre en évidence dans le sang périphérique d'enfants prépubères des quantités significatives d'hormone lutéinisante (LH). A la lumière d'expériences clefs chez l'animal et de certaines observations cliniques ou expérimentales chez l'homme, nous allons essayer de définir quels sont

les facteurs qui vont produire une puberté soit normale, soit précoce, et discuter des mécanismes régulateurs qui retardent habituellement l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique jusqu'à l'âge physiologique de la puberté.

RÔLE DE L'HYPOTHALAMUS ET DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSGONADIQUE DANS LA RÉGULATION SEXUELLE

Un schéma rappelant la localisation des principaux centres hypothalamiques permettra de mieux suivre l'expérimentation (Fig. 2). Notons dès maintenant sur ce schéma l'importance de la localisation de l'éminence médiane qui forme le plancher du III^e ventricule.

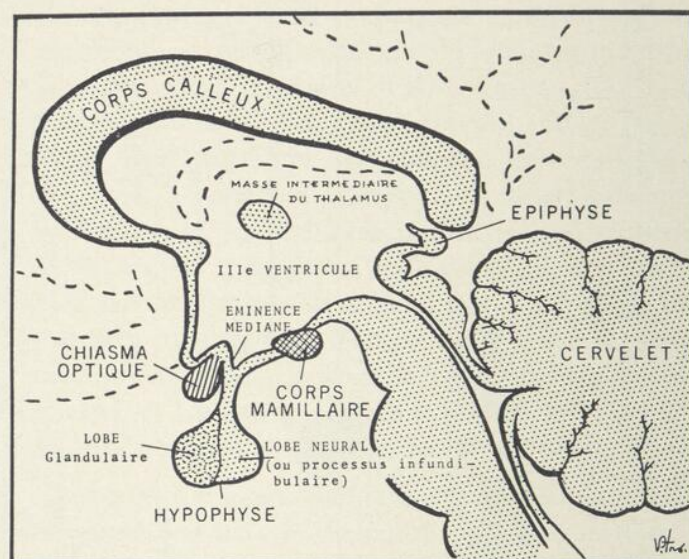


Fig. 2 — Schéma de la région hypothalamo-hypophysaire.

Effets de lésions hypothalamiques expérimentales localisées

L'observation chez diverses espèces animales a permis de conclure que certains facteurs d'environnement tels que la lumière, l'olfaction et le stress (6-8) pouvaient exercer une influence excitatrice au niveau de l'hypothalamus, tandis que le coït semblait être le stimulus principal de l'ovulation chez l'oiseau, le lapin et le chat (8). Une foule d'études expérimentales a tenté de préciser les régions du cerveau, et surtout de l'hypothalamus, plus directement impliquées dans le contrôle de la fonction sexuelle. Nous nous contenterons de rapporter ici les expériences qui nous apparaissent plus fondamentales et davantage utiles à la compréhension du problème que pose la survenue des phénomènes pubertaires à un âge anormalement précoce.

Dès 1920, Camus et Roussy (9), en piquant la région hypothalamique, provoquent une atrophie gonadique chez le lapin. En 1959, Sawyer (10)

par des lésions limitées de la région basale du tuber cinereum chez la lapine pubère réussit à bloquer l'ovulation induite par la copulation; une atrophie ovarienne s'ensuit souvent. Par contre, certaines lésions localisées ailleurs peuvent déclencher précocement la maturation sexuelle. Ainsi, Schiva (11), en 1964, par électrocoagulation des régions antéro-interne et postéro-interne de l'hypothalamus de rates prépubères, obtient un œstrus précoce avec établissement de cycles ovulatoires, alors que des stimuli de toutes les autres parties du cortex cérébral sont inefficaces. Nombre d'auteurs ont fait appel à des stimuli de nature très diverse. Ainsi, Harris, dès 1937 (12) avait démontré qu'un courant électrique localisé à l'hypothalamus et à la région pré-optique pouvait provoquer l'ovulation, tandis que Markee (13) observait que l'excitation électrique de la région hypophysaire elle-même était sans effet chez le lapin. En 1957, Flerko et Szentagothai (14) implantent des fragments ovariens au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse du rat, et constatent que tandis que le greffon hypothalamique amène une atrophie utérine, suggérant une diminution de sécrétion des gonadotrophines, le greffon ovarien intra-hypophysaire est inefficace. Par la suite, Lisk (15) montre que l'implantation d'œstradiol ou de testostérone (16) dans la région tubérienne de l'hypothalamus chez le rat induit secondairement une atrophie gonadique. En 1961, Davidson et Sawyer ont obtenu des résultats à peu près identiques chez le lapin (17) et la lapine (18). Des études expérimentales rapportées ci-dessus, certains faits se dégagent clairement:

1° Il existe dans l'hypothalamus des centres à la fois inhibiteurs et stimulateurs de la fonction gonadique.

2° D'autre part, la région hypothalamique fonctionne en relation étroite avec l'hypophyse et les gonades: elle forme un troisième chaînon avec l'axe hypophysio-gonadique déjà bien établi.

Physiologie de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique

Précisons maintenant l'aspect physiologique du fonctionnement de cet axe hypothalamo-hypophysio-gonadique et le rôle moteur actif joué par l'hypothalamus.

La notion de facteurs de relâche ou "releasing factors" (RF) a capté l'attention de nombre de chercheurs depuis quelques années, comme venant confirmer l'hypothèse d'une transmission neuro-humorale entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Malgré que le terme "RF" apparaisse mal choisi

puisque ces facteurs influencent non seulement la libération des hormones hypophysaires, mais également leur synthèse, cette terminologie est actuellement acceptée et correspond à des notions de plus en plus précises. Ainsi, des facteurs de relâche ont été découverts pour la plupart des stimulines hypophysaires. Pour les hormones gonadotropes, les "RF" sont des polypeptides de faible poids moléculaire (6, 19) dont le rôle primordial est d'agir sur la synthèse hypophysaire des gonadotrophines et leur libération dans le sang périphérique. C'est le facteur de relâche de l'hormone lutéinisante (LHRF) qui a retenu le plus d'attention jusqu'à maintenant et qui, par conséquent, est davantage précisé à l'heure actuelle. Son existence a été suggérée par certaines expériences, dont celles de McCann et Taleisnik (20). S'ils injectent du benzoate d'œstradiol à des rates ovariectomisées, dont la LH plasmatique est élevée, ils observent une chute marquée de la LH plasmatique. Cependant, la LH plasmatique remonte sous l'effet d'une injection d'extrait d'éminence médiane hypothalamique, tandis qu'un extrait global de cortex cérébral est sans effet. Ces auteurs suggèrent donc que l'éminence médiane est bien le site de production de ce RF, le LHRF.

Ramirez et Sawyer (21, 22), en 1965, ont démontré que la puberté est accompagnée chez la rate d'une brusque augmentation de LH dans le sang périphérique. Au même moment, la quantité de LH hypophysaire diminue brusquement, tandis qu'au niveau de l'hypothalamus le LHRF augmente. Par la suite, la LHRF diminue alors que la LH hypophysaire est déversée dans le sang périphérique. Il semble donc que la synthèse de LHRF se produit quelques heures après la libération de la LH hypophysaire, suggérant une inhibition de cette synthèse par la LH hypophysaire elle-même, probablement par mécanisme de servo-frein ou "négative feedback". Si ces mêmes auteurs (21, 22) continuent leur expérimentation en injectant des œstrogènes à des rates impubères, ils réussissent à avancer la puberté d'une semaine environ. Ils interprètent ces faits de la manière suivante: avant la puberté, la faible quantité d'œstrogènes sécrétée semble suffisante pour inhiber la sécrétion des gonadotrophines par mécanisme de servo-frein. A la puberté spontanée ou induite expérimentalement (par injection d'œstrogènes à des animaux prépubères), les œstrogènes, quantitativement plus importants dans la circulation, agissent directement sur les mécanismes de sécrétion de la LHRF qui, à son tour, commande la libération de LH hypophysaire.

Ramirez et McCann (23) ont également étudié le mécanisme de relâche de la LHRF chez le rat. Lorsqu'ils soumettent un animal immature à la castration, ils notent une élévation dans le sang périphérique de la LH, et ceci en quantité aussi importante que lorsque cette expérience est répétée chez un animal adulte. Ils en concluent que le mécanisme de relâche de la LH hypophysaire fonctionne de façon identique, que l'animal soit pubère ou non. Par contre, les œstrogènes administrés à la rate castrée ou la testostérone au rat également gonadectomisé sont capables d'inhiber la relâche de LH à des doses beaucoup plus faibles chez l'animal immature que chez l'animal adulte. Les expériences de Davidson et Smith (24) effectuées chez le rat mâle auquel on a implanté de la testostérone au niveau de l'éminence médiane, ont démontré que la sensibilité de l'éminence médiane à la testostérone est plus élevée chez l'animal immature que chez l'animal pubère ou adulte.

Toutes ces expériences suggèrent qu'avant la puberté le faible taux d'œstrogènes ou d'androgènes circulants pourrait inhiber un centre hypothalamique récepteur par le même phénomène de servofrein auquel nous faisons référence antérieurement. Au moment de la puberté cependant (physiologique ou induite expérimentalement), un second centre hypothalamique entrerait en jeu et sécréterait une substance activatrice de la synthèse et de la libération de la LH hypophysaire: c'est la LHRF. Chowers (25) a de plus démontré que des implantations d'œstrogènes au niveau de l'hypophyse stimulaient la synthèse et le stockage de la LHRF dans l'hypothalamus, tandis que les mêmes implants, placés dans l'éminence médiane de l'hypothalamus, provoquaient une déplétion de LHRF. De ces expériences, nous pourrions conclure qu'il existe deux mécanismes régulateurs de la LHRF, soit un mécanisme de "feedback" interne (hypophysio-hypothalamique), et un autre, périphérique, lié à la quantité d'hormones sexuelles circulantes (Fig. 3).

Facteurs de relâche de l'hormone folliculinisante (FSHRF)

L'évidence en faveur de la FSHRF est moins bien documentée que celle de la LHRF, mais son existence semble maintenant certaine. L'histologie ovarienne chez une rate porteuse de lésions au niveau de l'éminence médiane est caractérisée par une diminution relative du développement folliculaire, suggérant une déficience de sécrétion en FSH (26). De plus, la FSH hypophysaire est

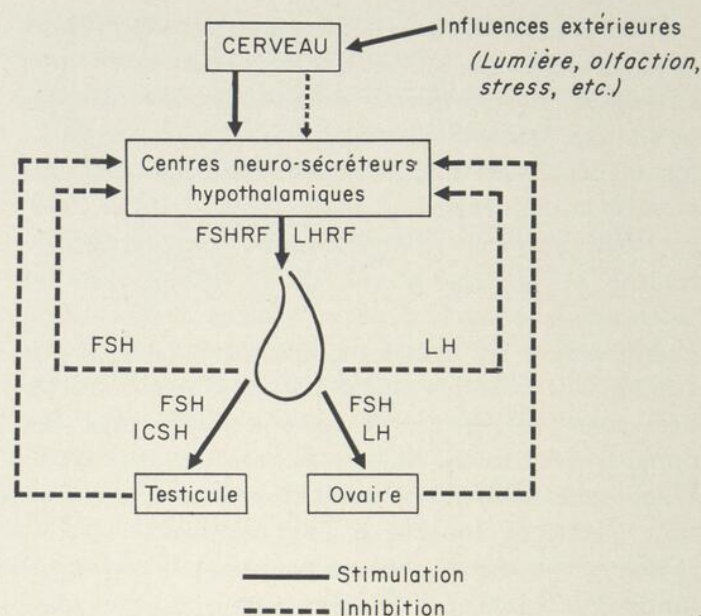


Fig. 3 — Fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique.

diminuée chez le chien porteur de lésions de la partie postérieure de l'éminence médiane (27). McCann et collaborateurs (28), constatent que la destruction de l'éminence médiane de rates ovariectomisées, réduit la FSH plasmatique à des taux inférieurs à la sensibilité de leur méthode biologique. Cette baisse de LH est cependant contre-carrée par l'administration intra-veineuse d'extrait d'éminence médiane, alors que des extraits de cerveau sont inefficaces. Ces faits nous apparaissent donc suffisants pour prouver l'existence de la FSHRF, puisque les extraits hypothalamiques peuvent amener la libération de FSH hypophysaire, même en l'absence de connexions nerveuses et que, d'autre part, certaines lésions hypothalamiques peuvent en bloquer la sécrétion et la libération. De plus, on a réussi (29) à séparer par gel-filtration sur colonne de Sephadex G-25 la FSHRF et la LHRF, démontrant ainsi que ce sont deux polypeptides entièrement différents.

A la lumière des données expérimentales que nous venons d'exposer, il est logique de considérer l'initiation des phénomènes pubertaires de la façon suivante (Fig. 3): Nous aurons une activation de l'hypothalamus qui pourra se faire de deux manières différentes:

1) *Par voie nerveuse.* C'est le cas de l'ovulation induite par la copulation chez certains animaux, et, dans l'espèce humaine, l'inhibition de l'ovulation et de la menstruation de cause psychique est bien connue.

2) *Par voie hormonale.* Avant la puberté, les faibles taux d'œstrogènes et d'androgènes circu-

lants sont suffisants pour influencer les centres hypothalamiques inhibiteurs de FSHRF et LHRF. A la puberté cependant, l'augmentation de la sécrétion des hormones sexuelles influencerait un autre centre hypothalamique, dont l'action positive serait de stimuler la synthèse des facteurs de relâche des hormones gonadotropes et leur décharge par voie neuro-humorale vers l'hypophyse, sous l'influence marquante de l'éminence médiane. Il semble de plus, qu'une fois la puberté amorcée, ce mécanisme devient autoréglé; cette régulation relèverait, d'une part, de la stimulation hypothalamique et son inhibition par les gonadotrophines hypophysaires, et d'autre part, d'un mécanisme de contrôle périphérique que serait le taux des hormones sexuelles circulantes, agissent directement au niveau hypothalamique: c'est le "negative feedback" périphérique. De plus, l'implantation de LH (30) et de FSH (31) au niveau de l'éminence médiane chez le rat provoque respectivement une diminution hypophysaire et plasmatique de LH et de FSH: c'est le "negative feedback" interne.

D'autres faits, cependant, sans être nécessairement en contradiction avec les énoncés ci-haut, viennent ajouter une autre dimension au problème, et démontrer que le mécanisme physiologique d'apparition des phénomènes pubertaires est encore plus complexe. En effet, Odell (5) a démontré que les taux de LH plasmatique par méthode radio-immunochimique et de FSH urinaire par méthode biologique (32) étaient habituellement presque aussi élevés chez l'enfant normal prépubère que chez l'homme et la femme adultes normaux. Cependant, devant les résultats contradictoires de différents auteurs concernant l'excrétion urinaire de FSH chez l'enfant prépubère, il nous apparaît difficile actuellement de considérer le débat comme clos. De plus, les taux de LH plasmatiques rapportés par Odell ayant été mesurés par méthode radio-immunochimique, il reste à démontrer que cette substance, active au point de vue immunologique, l'est également sur le plan biologique. Si l'on accepte ces observations, ceci pourrait laisser croire à première vue que la théorie d'inhibition par les hormones sexuelles circulantes de la synthèse et de la libération des gonadotrophines ne serait pas exacte. Cependant, l'observation récente d'Abrams, Grumbach et collaborateurs (33) suggère un rôle physiologique important des gonadotrophines au moment de la puberté. En effet, ces auteurs ont administré à une fillette de 15 ans présentant un panhypopituitarisme avec infantillisme sexuel complet, séquelle d'une hypophysectomie pour craniopha-

ryngiome, un traitement à base de gonadotrophines humaines post-ménopausique (FSH) et de gonadotrophines chorioniques (LH). A peine 20 jours après le début de cette thérapie, des signes francs de puberté sont apparus, suivis, peu de temps après, par l'apparition, des menstruations. Comme les ovaires de cette enfant étaient définitivement au stade pré-pubertaire, ils en concluent que les facteurs gonadiques sont probablement beaucoup moins importants que les facteurs hypophysaires de type gonadotrophines dans le déclenchement de la puberté.

Nous aimerions suggérer qu'il est possible de concilier les deux observations, à savoir la présence de taux importants de LH (5) et de FSH (32) avec la réponse rapide d'un ovaire prépubère aux gonadotrophines. En effet, il est concevable qu'il puisse exister un effet inhibiteur sur l'hypothalamus des faibles quantités d'androgènes et d'œstrogènes circulants à la période pré-pubertaire, mais que l'augmentation assez subite des gonadotrophines à la période pubertaire, fût-elle même de faible degré, serait quand même suffisante pour activer un ovaire ou un testicule stimulés de longue date par les gonadotrophines, alors que la maturation du système nerveux central et de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique est complétée. A ce moment, la diminution de sensibilité du centre hypothalamique inhibiteur permettrait l'activation subite de cet axe et la libération hypothalamique de facteurs de relâche, qui rejoindraient l'hypophyse par l'intermédiaire du système porte hypothalamo-hypophysaire.

Finalement, Landau et collaborateurs (34, 35) ont retrouvé une substance inhibitrice des gonadotrophines dans l'urine d'enfants âgés de 3 à 10 ans. Cette substance était retrouvée de façon constante avant l'âge de 6 ans, mais de façon beaucoup plus irrégulière par la suite. Leurs expériences plus récentes (36) suggèrent que le facteur inhibiteur en question serait dirigé plus spécifiquement contre la LH. La signification précise de ces résultats n'est pas claire actuellement, et son rôle physiologique reste à clarifier.

ÉTIOLOGIE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

Les différentes causes de la précocité sexuelle vraie apparaissent au Tableau 1. Comme on peut le constater, la puberté précoce vraie, c'est-à-dire, secondaire à l'activation prématurée de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, peut être reliée à

une foule de lésions touchant le système nerveux central. Plus de 50% des pubertés précoces vraies chez les garçons font suite à une atteinte neurologique, tandis que, proportionnellement, ces lésions ont toujours été considérées comme beaucoup plus rares chez la fillette. En effet, plus de 80% des cas de puberté précoce rapportés chez celle-ci ont été classés comme idiopathiques, ou d'origine indéterminée. Parmi les tumeurs cérébrales le plus souvent en cause, ce sont les tumeurs de la région postérieure de l'hypothalamus et des corps mamillaires qui sont en général impliquées, comme les phacomatoses. Au contraire, les tumeurs de la région antérieure de l'hypothalamus et du chiasma optique, tel le crâniopharyngiome, s'accompagnent habituellement d'un retard de développement sexuel. Cependant, toute tumeur hypophysaire ou suprasellaire peut, par compression de la région hypothalamique, amener une précocité sexuelle. De même, toute atteinte non tumorale du système nerveux central, soit à la suite d'une malformation de la région hypothalamique, de certains traumatismes cérébraux ou d'infection bactérienne ou virale du système nerveux central, comme dans les méningites, encéphalites ou méningo-encéphalites, peut induire un développement sexuel précoce. Citons enfin certaines malformations, telles la microcéphalie, ou encore l'hypertension intra-crânienne secondaire à une hydrocéphalie.

Plus rares sont les pubertés précoces où un phénomène de chevauchement amènerait par entraînement la sécrétion des gonadotrophines, par exemple dans l'hypothyroïdie juvénile, de façon simul-

tanée à l'augmentation classique de l'hormone thyroïdienne. Dans ce cas, il y aurait parfois aussi augmentation de l'hormone lactogénique, comme l'ont rapporté VanWyk et Grumbach (37), avec galactorrhée. Ici la symptomatologie régresse habituellement lorsque le traitement de substitution par l'hormone thyroïdienne est institué. Wood et collaborateurs (38) ont décrit deux cas d'hypothyroïdie juvénile avec puberté précoce, dont l'un s'accompagnait d'une masse ovarienne palpable qui régresa sous thérapie thyroïdienne de remplacement. La fréquence du ballonnement de la selle turcique trouvé à la radiographie du crâne dans certains cas graves d'hypothyroïdie acquise, serait en accord avec la théorie d'une augmentation fonctionnelle hypophysaire plus ou moins globale par mécanisme de chevauchement. Nous avons eu l'occasion d'observer un cas semblable à l'Hôpital Sainte-Justine, alors que la régression fut complète en quelques mois, suggérant la possibilité d'une hyperplasie transitoire des cellules hypophysaires impliquées. Plus récemment, Bertrand et collaborateurs (39) rapportent le cas apparemment unique d'un garçon de 3 ans $\frac{1}{2}$ atteint de maladie d'Addison, avec puberté précoce vraie et élévation de la testostérone urinaire. Le traitement de substitution de l'insuffisance surrénalienne amena une récession des signes de puberté précoce chez cet enfant. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'il puisse s'agir, comme dans l'hypothyroïdie, d'un exemple de chevauchement touchant les hormones protidiques hypophysaires avec entraînement des gonadotrophines de façon parallèle à l'hypersecretion d'ACTH.

La dysplasie fibreuse polyosseuse de McCune-Albright-Sternberg, malgré sa rareté, présente un intérêt particulier. En effet, il s'agit d'un curieux syndrome qui associe souvent chez la fillette une précocité sexuelle vraie à des lésions multiples caractérisées par des plages disséminées de raréfaction de la trame osseuse. La possibilité de cette entité est également suggérée par la présence de plages cutanées d'hyperpigmentation, distribuées souvent sur un seul côté du corps. Cette atteinte osseuse, parfois source de fractures pathologiques, serait due à un défaut embryologique qui atteint la transformation du mésenchyme en tissu osseux; ce sont surtout les os longs qui sont touchés bien que l'on rencontre aussi parfois des lésions du crâne et plus particulièrement de la base. La cause de ce syndrome demeure encore totalement inconnue. Chez le garçon, cette maladie ne s'accompagne habituellement pas de signes de précocité sexuelle.

TABLEAU I

ÉTILOGIE DE LA PRÉCOCITÉ SEXUELLE

1. *Puberté précoce vraie*
 - a) idiopathique
 - b) causes neurologiques
 - Tumeurs
 - Encéphalopathies (encéphalites, méningo-encéphalites, autres)
 - Phacomatoses (neurofibromatose de Von Recklinghausen et autres)
 - Dysplasie fibreuse (McCune Albright)
 - Microcéphalie — Hydrocéphalie
 - Traumatismes crâniens
 - Divers (hypothyroïdie, insuffisance surrénale, etc.)
2. *Pseudo puberté précoce*
 - Tumeurs testiculaire ou ovarienne
 - Tumeur surrénalienne
 - Déficit enzymatique (hyperplasie congénitale des surrénales)
 - Iatrogénique (cause médicamenteuse)
 - Hépatomes

LA PUBERTÉ PRÉCOCE IDIOPATHIQUE

En présence d'une puberté précoce vraie, une fois éliminée une cause touchant directement ou indirectement le système nerveux central, nous la qualifierons alors d'idiopathique. Ceci signifiera que nous n'avons trouvé aucune cause précise, à quelque niveau que ce soit, pour expliquer l'apparition prématurée des caractères sexuels secondaires. Dans ce cas, le développement sexuel se déroulera de façon normale, mais à un âge plus précoce. Chez le garçon, le développement des testicules, du pénis et l'apparition de la pilosité sexuelle s'établissent graduellement, aboutissant à une spermatogénèse complète. Chez la fillette, le développement des seins, des petites lèvres, de même que la pilosité sexuelle, précèdent habituellement les menstruations; après une période variable de cycles anovulaires, l'ovulation et la fertilité apparaîtront.

Sur le plan physique, le seul problème majeur d'une puberté précoce idiopathique est celui de la croissance. En effet, malgré une croissance linéaire le plus souvent accélérée, la maturation osseuse est constamment en avance sur l'âge chronologique, et même sur l'âge statural. Le résultat final aboutira à la fusion prématurée des épiphyses, et la taille définitive de l'enfant sera d'autant plus compromise que la puberté sera apparue à un âge plus précoce. Il faut également souligner que l'examen clinique permet souvent de retrouver des kystes ovariens au toucher rectal. Ces kystes seraient plutôt la conséquence de la puberté précoce que sa cause, et toute ovariectomie nous apparaît dans ces cas absolument contre-indiquée. Il convient de noter aussi que la ménopause n'apparaîtra pas de façon précoce, mais, au contraire, il semblerait exister une certaine relation entre la précocité sexuelle et la ménopause plutôt tardive.

Enfin, d'un particulier intérêt est l'étude électroencéphalographique dans les cas de puberté précoce idiopathique. Liu et Grumbach (40) ont étudié 42 enfants (dont 39 fillettes et 3 garçons), présentant une puberté précoce dite idiopathique. Quatre-vingt-un pour cent de ces cas présentait des tracés électroencéphalographiques anormaux, sans qu'on puisse constater d'altérations vraiment spécifiques ou pathognomoniques. Ces auteurs ont émis l'hypothèse que des altérations anatomiques microscopiques, indécélables cliniquement, pourraient exister dans la plupart des pubertés précoces idiopathiques et jouer un rôle étiologique. En outre, malgré que de rares cas de précocité sexuelle sem-

blent avoir un caractère familial, ce facteur ne semble jouer qu'un rôle secondaire dans l'étiologie de ces pubertés précoces idiopathiques, et Liu et Grumbach n'ont retrouvé une histoire familiale positive que chez moins de 10% des sujets étudiés.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel chez l'enfant présentant des caractères sexuels secondaires à un âge précoce se fait entre les différentes entités qui apparaissent au Tableau 1. La pseudo-puberté précoce est suggérée par l'interrogatoire, et surtout, par l'examen physique. Chez le garçon, une tumeur surrénalienne, ou encore, une hyperplasie congénitale des surrénales, tout en amenant des phénomènes de masculinisation, ne s'accompagne pas d'augmentation du volume testiculaire. Quant à la tumeur testiculaire, celle-ci est le plus souvent palpable. Chez la fillette, les tumeurs surrénaliennes ne présentent habituellement pas de problème diagnostique puisque la puberté est alors hétérosexuelle avec des signes de masculinisation. Dans le cas d'hyperplasie congénitale des surrénales, la présence d'un pseudo-hermaphrodisme féminin orientera le diagnostic. Le problème peut être plus difficile à trancher cependant dans le cas d'une tumeur ovarienne. En effet, les tumeurs qui s'accompagnent d'une hyperproduction œstrogénique peuvent donner le change exactement pour une puberté précoce vraie. Puisque les gonadotrophines ne sont en général pas décelables dans les urines par les méthodes usuelles au tout début de la puberté, seul le taux d'œstrogènes urinaires pourra préciser le diagnostic dans la plupart des cas, de même que l'évolution, puisque ces tumeurs deviennent habituellement rapidement palpables. Enfin, la présence d'une tumeur hépatique (hépatome) pourra donner le change pour une puberté précoce idiopathique, puisqu'alors cette tumeur sécrète des substances de type gonadotrophique (41). L'hépatomégalie irrégulière permettra cependant de trancher le diagnostic.

L'apparition précoce de certains caractères sexuels secondaires isolés, tels un développement mammaire et l'apparition de pilosité à la région génitale peuvent poser un problème diagnostique difficile avec une puberté précoce vraie: c'est ce qu'on appelle "thélarche" (ou hyperplasie mammaire bénigne) et "pubarche" précoces.

Thélarche précoce

Il s'agit ici d'un développement mammaire précoce, sans aucun autre signe d'effet œstrogénique.

Ceci se rencontre le plus fréquemment entre 1 et 3 ans, et les seins peuvent atteindre un volume aussi important que dans une puberté précoce vraie, bien que la pigmentation aréolaire et le développement mamelonnaire soient ici exceptionnels. Seule l'évolution permettra de poser un diagnostic précis. En effet, s'il s'agit d'une thélarche précoce, dans au moins un tiers des cas il y aura régression complète en quelques mois. Dans un tiers des cas cependant, le développement sexuel demeurera localisé à la région mammaire, mais pourra persister durant de nombreux mois ou années. Enfin, un tiers environ des cas évoluera en quelques mois vers une puberté précoce vraie. La cause de ce développement mammaire n'est pas bien définie, bien qu'on pense qu'il s'agisse vraisemblablement d'une certaine hypersensibilité plus ou moins transitoire de cet organe cible aux œstrogènes circulants.

Si l'enfant est très jeune, le diagnostic différentiel doit comprendre l'hypertrophie mammaire physiologique de la période néonatale qui est due au passage transplacentaire d'œstrogènes en fin de grossesse. Dans ce cas, l'évolution sera caractérisée par une régression graduelle. On rencontre aussi parfois à la période néonatale un saignement vaginal que l'on croit secondaire à un phénomène de retrait alors que l'enfant est sevré brusquement de son environnement œstrogénique. Cette régression, qui est de règle, peut être cependant lente, et être suivie insidieusement d'un développement mammaire dû à une cause différente. Enfin dans tout développement mammaire ou autre signe de féminisation chez la fillette, ou de masculinisation chez le garçon, il faut se rappeler que ceci peut être d'origine iatrogénique ou médicamenteuse, et un questionnaire poussé dans ce sens permettra assez souvent de préciser cette possibilité.

La pubarche précoce

On appelle pubarche précoce le développement prématuré de pilosité pubienne, sans autre signe de féminisation ou de masculinisation. Ce développement, ici encore isolé, va habituellement persister sans que d'autres signes de puberté précoce ne se manifestent. Dans certains cas cependant, la maturation osseuse est quelque peu avancée et conduira alors souvent à une puberté précoce vraie. Liu et Grumbach (40) ont décelé, sur 10 cas de pubarche précoce, des électroencéphalogrammes anormaux dans 5 cas, dont 4 montraient des signes d'atteinte cérébrale certaine. Il semble donc que certaines lésions cérébrales prédisposeraient à l'apparition d'une pilosité sexuelle précoce. Si cette pilosité

s'étend également à la région axillaire, on parle alors davantage d'"adrénarche" précoce, ou si l'on veut, d'hyperstimulation précoce de l'axe hypothyso-surrénalien.

CAS DE PUBERTÉ PRÉCOCE SUIVIS À L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE (1958-1967)

La répartition des cas de puberté précoce rencontrée à l'Hôpital Sainte-Justine depuis 1958 apparaît au Tableau 2. Si l'on compare la répartition selon le sexe, notre expérience se compare à ce qui est habituellement rencontré dans la littérature, soit une prédominance marquée de cette entité chez la fillette (42). Quant à la répartition étiologique des pubertés précoces, notre expérience montre, même chez la fillette, une prédominance de lésions du système nerveux central, malgré que la majorité des auteurs rapportent une nette prédominance de la forme idiopathique (42). Chez le garçon, au contraire, notre expérience de six cas avec lésions du système nerveux central (dont 3 phacomatoses) sur 7 cas de puberté précoce confirme une nette prédominance des lésions neurologiques. Les tableaux 3 et 4 résument les observations des pubertés précoces rencontrées à l'Hôpital Sainte-Justine depuis 1958. L'âge statural a été évalué d'après les tables de Simmons modifiées par Watson et Lowrey (2), et la maturation osseuse d'après l'atlas de Greulich et Pyle (43). L'âge osseux, tel que rapporté, représente parfois une estimation moyenne entre deux âges précis fournis par l'atlas. Comme on peut le constater, l'âge statural est habituellement en avance, mais la maturation osseuse l'est encore davantage. Quelques exemples de puberté précoce de diverses étiologies que nous avons investigués et traités apparaissent à la figure 4 et aux tableaux 3 et 4.

TABLEAU II

PUBERTÉS PRÉCOCES VRAIES
L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE — de 1958 à 1967

<i>Etiologie</i>	<i>Filles</i>	<i>Garçons</i>	<i>Total</i>
Idiopathique	13	1	14
Lésion du système nerveux central	14	6	20
Indéterminée	1	0	1
<i>Total</i>	28	7	35

DIAGNOSTIC D'UNE PUBERTÉ PRÉCOCE

L'histoire de la maladie a une importance capitale puisqu'elle permet parfois de mettre en évidence une étiologie iatrogénique, ou suggérer l'existence d'un problème neurologique. Ainsi, dans certaines phacomatoses, telle la neurofibromatose, une incidence familiale est retrouvée. Par la suite le diagnostic d'une puberté précoce idiopathique se faisant par exclusion, l'investigation tentera d'éliminer une pathologie organique du système nerveux central, une tumeur gonadique fonctionnelle ou autre processus pathologique (cf. Tableau I). L'investigation comprendra donc:

- La radiographie du crâne.
- L'électroencéphalogramme.
- La pneumoencéphalographie gazeuse, s'il y a évidence d'atteinte neurologique à l'examen, ou si la radiographie du crâne ou l'électroencéphalogramme suggèrent une pathologie endocrânienne. Nous ne croyons pas que la pneumoencéphalographie soit une épreuve de routine, mais une pneumoencéphalographie fractionnée peut être nécessaire pour préciser un diagnostic.

- Épreuves biologiques: sur le plan hormonal, la détermination des gonadotrophines urinaires ou plasmatiques, de même que la mesure des œstrogènes urinaires et des 17-cétostéroïdes, permettra souvent de différencier une puberté précoce vraie d'une forme de pseudo-puberté précoce.

- La maturation osseuse, puisqu'elle sera habituellement très accélérée et même davantage que l'âge statural, pourra servir d'indication thérapeutique pour freiner le rythme du développement sexuel.

- Évaluations psychologique et psychiatrique: dans certaines situations où le problème est difficilement accepté par l'enfant ou son entourage, une étude psychologique de même que des entrevues psychiatriques avec la famille peuvent s'avérer de grande utilité.

TRAITEMENT DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE

S'il s'agit d'une puberté précoce liée à une cause tumorale du système nerveux central, des gonades ou autres, le traitement sera d'emblée chirurgical, si la lésion s'avère curable. S'il s'agit cependant de lésions neurologiques autres que tumorales, le traitement envisagé peut être le même que celui d'une puberté précoce idiopathique vraie.

La thérapeutique d'une puberté précoce idiopathique vraie vise à atteindre deux buts principaux:

1) Essayer de ralentir la progression des caractères sexuels secondaires et parfois amener leur disparition; en plus, chez la fillette, prévenir la survenue des menstruations ou les supprimer.

2) Tenter de retarder l'accélération de la maturation osseuse qui conduira, tel que nous l'avons dit plus haut, à une fusion prématurée des cartillages de conjugaison vouant à une courte stature à l'âge adulte. En effet, nous savons que les hormones sexuelles, et plus particulièrement les œstrogènes, bien qu'elles accélèrent la croissance linéaire, ont un effet encore plus marqué sur la maturation osseuse, ce qui augmente graduellement la disparité entre l'âge physiologique, évalué par cette maturation osseuse, et l'âge statural.

Ces dernières années, l'observation simple de même qu'une thérapie de support psychologique étaient seules offertes à ces enfants atteints de développement sexuel précoce. Une possibilité thérapeutique a été entrevue au moment où certains inhibiteurs de synthèse des gonadotrophines ont été mis au point. En 1959, Glenn et collaborateurs (44) rapportent une diminution de la fonction surrénalienne et gonadique chez les rats traités avec un nouveau dérivé de la progestérone, "l'acétage de médroxyprogestérone" ou la "6 α -méthyl, 17 α -hydroxyprogestérone". Peu après, Hahn et collaborateurs (45) rapportent des résultats décevants avec ce composé administré per os, sur une courte période de temps, chez 3 fillettes atteintes de puberté précoce idiopathique. Par la suite, l'emploi, par les mêmes auteurs, de l'acétate de médroxyprogestérone (Provera®) à action retard par voie intra-musculaire est suivi d'arrêt des menstruations et de régression des caractères sexuels secondaires chez 5 enfants, sans toutefois modifier la progression rapide de la maturation osseuse après une période d'observation de 14 à 42 mois.

Root, Eberlein et Bongiovanni (46) ont traité à la médroxyprogestérone, par voie orale ou intra-musculaire, 6 fillettes et 1 garçon dont l'âge variait de 2 ans $\frac{1}{2}$ à 6 ans. Ils obtinrent également une diminution du volume mammaire chez les fillettes, une régression de la pilosité sexuelle et la suppression des menstruations. Ces auteurs n'ont pas été impressionnés par l'effet du Provera sur le pronostic de taille, et même ont attiré l'attention sur la possibilité d'accélérer la maturation osseuse par le traitement lui-même. La médroxyprogestérone, chez le garçon qu'ils ont traité, fut totalement sans effet.

Une étude assez courte de Kupperman (47) chez 5 fillettes traitées par voie intra-musculaire et

TABLEAU III

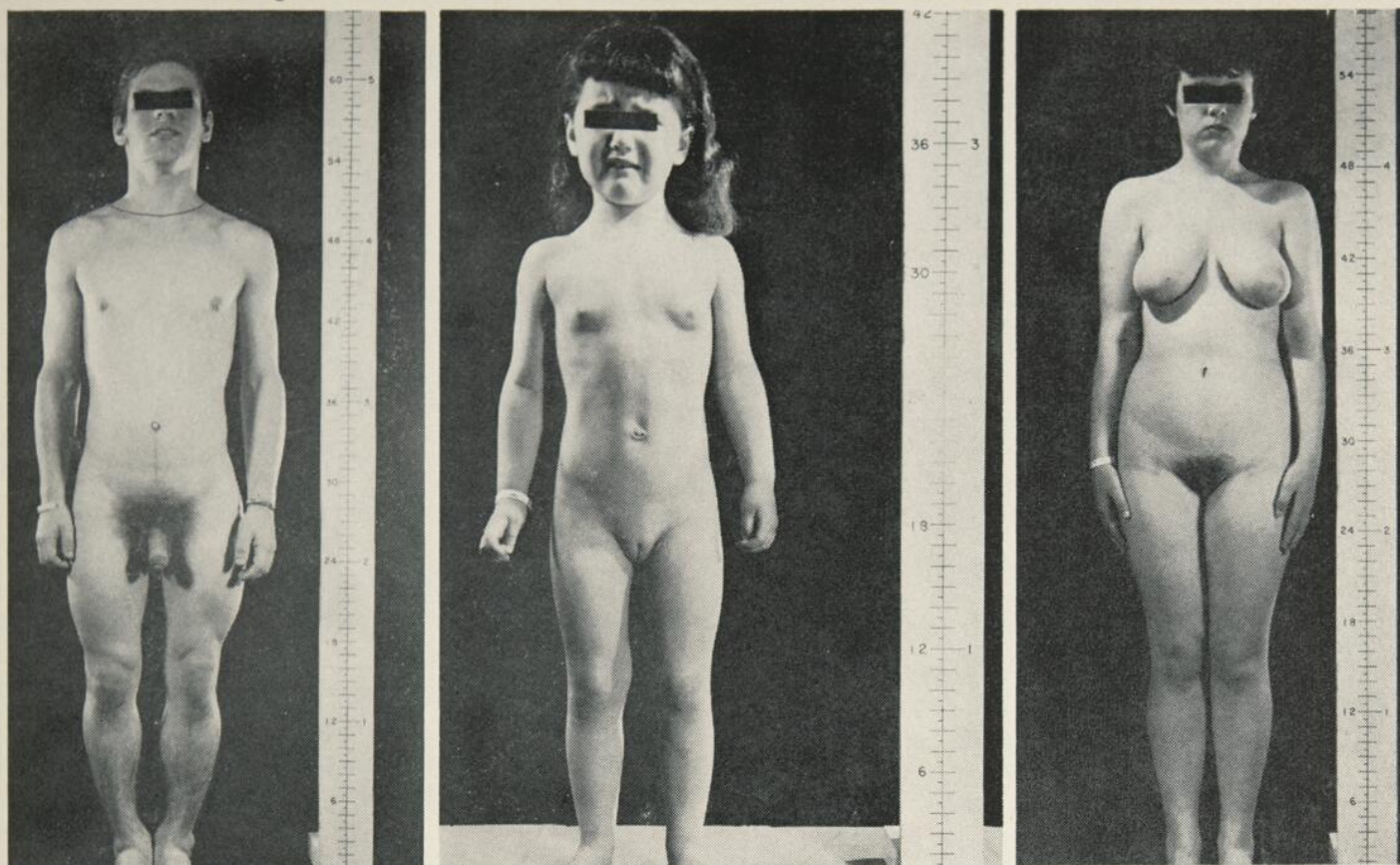
PUBERTÉS PRÉCOCES: CAUSES NEUROLOGIQUES — L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE — 1958 à 1967

Filles	Evol.*	Age chronol.	Age statural	Age osseux	Menst.	Seins	Pilos. sex	Lésion neurologique	Oest. urin. mcgm/24 h.	17 cétos. mgm/24 h.	F.S.H. urin. U.S.
J.D.	7	4 3/12	—	4 6/12	o	↑	+	Méningite purulente Hématome sous-dural	—	—	—
G.G.	9	5 9/12	5 11/12	—	o	↑	+	Kyste plancher IIIe ventricule et Hydrocéphalie	30	2.7	— 6.6
R.B.	29	10 5/12	9 9/12	13	o	↑	+	Kyste sous arachnoïdien uncus temporal droit	25	—	—
F.G.	15	6 9/12	6 9/12	8 6/12	o	↑	+	Neurofibromatose + astrocytome du chiasma opt.	—	0.8	— 6.6
L.I.	27	6 3/12	6 9/12	6	o	↑	+	Epilepsie + hydrocéphalie	—	—	+ 13.2
C.L.	8	3 2/12	—	6 6/12	o	↑	+	Paralysie cérébrale + épilepsie	—	0.6	+ 13.2
M.L.	3	8 9/12	8	10	o	↑	+	Spina bifida + paraplégie flasque	13.8	5.6	— 6.6
J.R.	4	7 9/12	7 9/12	10	o	o	+	Poliomyélite à forme bulbaire à 6 ans 6/12	—	2.3	— 6.6
N.N.	12	9 11/12	10 4/12	15	+	↑	+	Spina bifida L ₄ à S ₅	—	3.9	— 6.6
B.D.	?	6 8/12	6 6/12	8	o	↑	+	Trauma crânien + hémiplégie droite	10.4	—	— 6.6
C.P.	4	6 4/12	6 5/12	9 6/12	o	↑	+	Epilepsie — obésité	—	2.7	—
N.B.	49	8 1/12	4 8/12	11 6/12	o	↑	+	Paralysie cérébrale Arriération mentale	7	20	— 6.6
L.S.	?	4	5 9/12	7 4/12	+	↑	+	Dysplasie fibreuse de MacCune Albright	24.8	0.8	+ 6.6
I.R.	5	7 11/12	9 9/12	11	o	↑	+	Hydrocéphalie + Encéphalite ourlienne	—	—	—

Garçons	Evol.*	Age chronol.	Age statural	Age osseux	Volume testic.	Pénis	Pilos. sex.	Lésion neurologique		17 cétos. mgm/24 h.	F.S.H. urin. U.S.
D.M.	?	8 6/12	10	10	↑	↑	+	Neurofibromatose + gliome du chiasma optique		1.4	+ 6.6
J.D.	7	7 7/12	8 2/12	10 5/12	↑	↑	+	Neurofibromatose + tumeur du nerf optique		1.5	+ 6.6
R.C.	?	9 5/12	11 9/12	13 6/12	↑	↑	+	Neurofibromatose + gliome du chiasma optique		3.4	+ 13.2
D.B.	8	3 8/12	4 6/12	7 6/12	↑	↑	+	Hydrocéphalie		0.4	—
R.D.	?	4	4 4/12	4	↑	↑	o	Paralysie cérébrale Syndrome pyramidal		1.8	— 6.6
M.G.	?	7 2/12	3	5 6/12	↑	↑	+	Paralysie cérébrale Microcéphalie Atrophie cérébrale		1.5	— 6.6

* Evolution en mois avant le premier examen.

Fig. 4 — QUELQUES EXEMPLES DE PUBERTÉ PRÉCOCE *



G.B.**

C.F.

S.G.

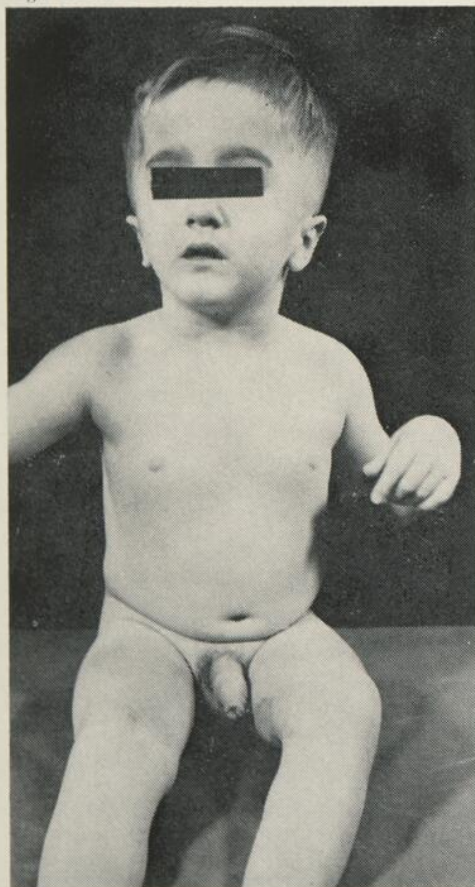
IDIOPATHIQUE

ÉTIOLOGIE

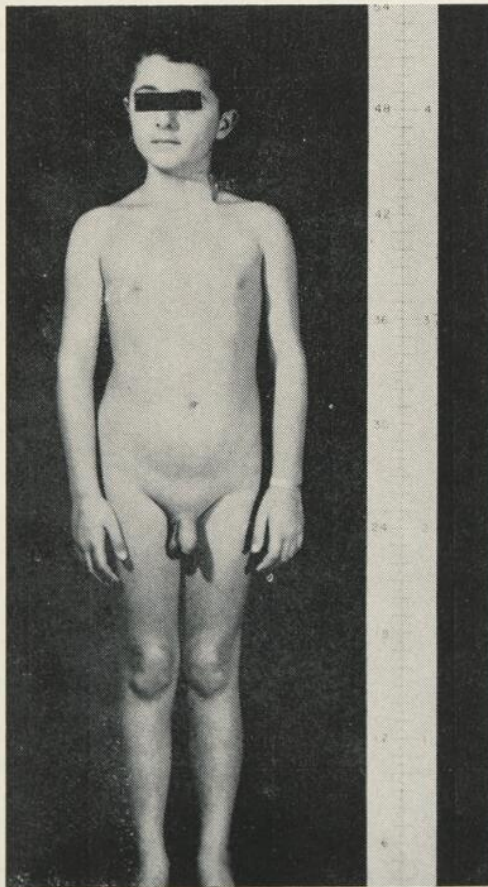
Age chronologique 15 ans
 Age statural 13 ans
 Age osseux Adulte

27/12 ans
 39/12 ans
 5 ans

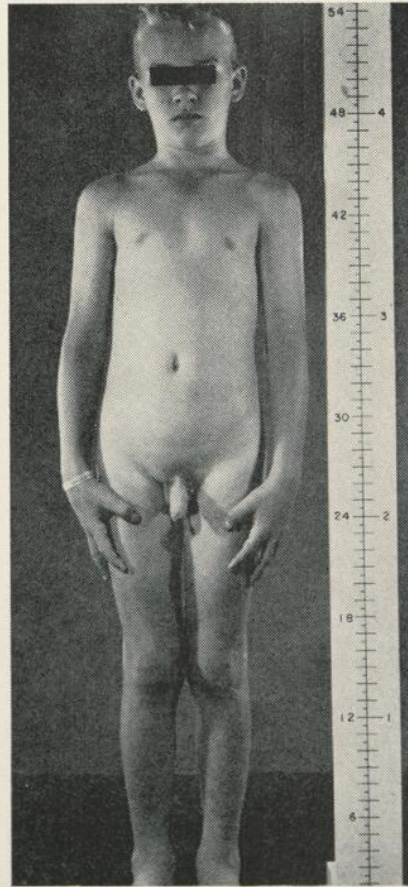
88/12 ans
 12 ans
 123/12 ans



D.B.



J.D.



J.B.***

ÉTIOLOGIE Hydrocéphalie

Neurofibromatose et gliome du chiasma optique

Iatrogénique (gonadotrophines)

Age chronologique 38/12 ans
 Age statural 41/2 ans
 Age osseux 71/2 ans

77/12 ans
 82/12 ans
 105/12 ans

87/12 ans
 11 ans
 10 ans

* Les détails de ces cas apparaissent aux tableaux III et IV.

** A fusionné ses épiphyses à 8 ans. Noter les proportions corporelles infantiles (seg. sup./seg. inf. = 1.2).

*** Traité aux gonadotrophines chorioniques (A.P.L.) 30.000 unités réparties sur 1 ans (3 séries).

* Evolution en montrant le premier examen.

TABLEAU IV

PUBERTÉS PRÉCOCES IDIOPATHIQUES — L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE — 1958 à 1967

Filles	Evol.**	Age chronol.	Age statural	Age osseux	Menst.	Seins	Pilos. sex.	EEG	Oest. urin. mcgm/24 h.	17 céto. urin. mgm/24 h.	F.S.H. urin. U.S.
E.M.*	21	1 9/12	2 3/12	4 2/12	+	↑	+	normal	27	0.7	+ 6.6
C.F.*	17	2 7/12	3 9/12	5	o	↑	+	normal	11	0.4	— 6.6
S.D.*	6	3 6/12	4 3/12	3 6/12	o	↑	o	perturbé	9.2	3.6	+ 6.6
G.D.*	12	6 10/12	9	11	o	↑	+	perturbé	19.2	0.9	+ 6.6
L.H.*	29	4 5/12	5 5/12	7 10/12	+	↑	+	normal	17	0.3	— 6.6
S.L.*	6	4	5 9/12	7 4/12	+	↑	+	normal	—	0.8	+ 6.6
S.G.	38	8 8/12	12	12 3/12	+	↑	+	normal	19.6	—	— 6.6
G.C.	15	8 10/12	9 2/12	11	o	↑	+	perturbé	12.5	2.3	—
J.J.	10	8 4/12	8 10/12	11	o	↑	+	normal	10.9	1.2	— 6.6
L.G.	72	6 4/12	7 7/12	10	+	↑	+	—	—	0.9	— 6.6
F.P.	8	7 8/12	8	10	o	↑	+	—	—	—	—
C.B.*	16	2 1/12	2 10/12	3 6/12	o	↑	+	normal	13.5	0.5	—
L.V.	10	6 4/12	6 10/12	9 6/12	o	↑	+	perturbé	15.8	1.6	— 6.6
Garçon	Evol.**	Age chronol.	Age statural	Age osseux	Volume testic.	Pénis	Pilos. sex.	EEG		17 céto. urin. mgm/24 h.	F.S.H. urin. U.S.
G.B.	28	4 4/12	8 2/12	8 5/12	↑	↑	+	normal	—	6.2	—

* Cas traités par la Médroxyprogestérone.

** Evolution en mois avant le premier examen.

qui reçurent une dose totale de 150 à 200 mg, amena des conclusions similaires. Par la suite, Collip et collaborateurs (48), Lemli et collaborateurs (49) et Surti (50) rapportèrent également leurs expériences avec des résultats sensiblement identiques. Schoen (51) obtint la suppression des gonadotrophines et des androgènes chez 3 garçons traités à la médroxyprogestérone durant une période de 12 à 28 mois, par voie intra-musculaire. Chez 2 de ces 3 sujets, la progression de la maturation osseuse fut décélérée. Il semble donc qu'en général la médroxyprogestérone provoque une régression des caractères sexuels secondaires dans la plupart des cas, avec diminution du développement mammaire, de la pilosité sexuelle et des menstruations. Chez le garçon cependant, les résultats semblent nettement décevants. Par contre, l'effet sur la progression de la maturation osseuse, même à la suite de ces nombreuses observations, demeurait incertain.

Nous avons entrepris en 1962 une étude sur l'effet de la médroxyprogestérone⁵ orale dans la puberté précoce idiopathique chez la fillette. Les détails cliniques et biologiques concernant les 7 fillettes étudiées et traitées apparaissent au Tableau IV. Cinq d'entre elles ont été suivies de 2 à 5 ans, tandis que 2 autres fillettes sont traitées depuis une période de temps trop courte pour permettre d'arriver à quelque conclusion valable. Les résultats détaillés de cette étude seront publiés plus tard. Qu'il nous suffise de dire que la médroxyprogestérone a fait régresser au moins partiellement le développement des caractères sexuels secondaires dans tous les cas. Lorsque les menstruations étaient apparues, elles ont cessé ou ne sont jamais apparues, à moins que le traitement ait été interrompu ou suivi de façon irrégulière. La dose quotidienne a varié entre 15 et 45 mg par jour, fractionnée en trois prises à intervalles réguliers de 8 heures. (Helmreich et collaborateurs (55) ont en effet démontré que la médroxyprogestérone administrée de façon fractionnée par voie orale est mieux absorbée et plus efficace qu'administrée par voie intra-musculaire.)

On peut résumer nos observations en affirmant que la médroxyprogestérone orale, administrée de cette façon, peut avoir une action bénéfique sur les caractères sexuels secondaires. Quant à son action sur la maturation osseuse et la croissance linéaire, elle semble avoir été bénéfique dans la plupart des cas, sauf à doses plus élevées de l'ordre de 40 à 45 mg par jour, alors que la maturation

osseuse nous paraît s'accélérer. Nous pouvons toutefois affirmer qu'aux doses usuelles de 15 à 30 mg par jour, la médroxyprogestérone orale n'a pas d'effet nuisible, mais probablement bénéfique, sur la maturation osseuse. C'est d'ailleurs la seule thérapeutique disponible à l'heure actuelle.

Malgré qu'il soit parfois difficile d'apprécier les effets d'une thérapeutique dans ces cas, puisque l'évolution spontanée pourra être variable, nous croyons cependant que notre étude, avec une période d'observation beaucoup plus prolongée que tout ce qui a été rapporté jusqu'à maintenant, nous permet de conclure à un effet nettement bénéfique de cette thérapeutique. Nous pensons de plus que les résultats défavorables rapportés antérieurement par nombre d'auteurs sont dus à une dose inefficace ou encore au fait que les conclusions ont été tirées à la suite d'observations de trop courte durée.

Chez nos malades, la médroxyprogestérone semble avoir été un bon inhibiteur des gonadotrophines, puisqu'elles ont été supprimées sous traitement, lorsqu'elles étaient décelables. De plus, chez le rat, Glenn (44) avait démontré la suppression de l'ovulation, et Ectors et Pasteels (52, 53) l'efficacité sur les gonadotrophines de la médroxyprogestérone orale chez la rate adulte à doses anti-ovulatoires. En effet, ils obtinrent une rétention de matériel PAS positif dans les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse avec une stimulation concomitante de la sécrétion de prolactine. De plus, il semble que la médroxyprogestérone déprime l'activité modératrice de l'hypothalamus sur la sécrétion de prolactine puisque, si elle est ajoutée à une hypophyse isolée, elle empêche la libération de l'hormone lactogénique (30, 31). Il semble donc que la médroxyprogestérone peut avoir un effet direct (52, 53) sur l'hypothalamus. Plus récemment, Simon et collaborateurs (54) ont démontré que l'administration de médroxyprogestérone amenait une diminution du taux plasmatique de l'hormone de croissance chez l'homme. La participation de l'hormone de croissance dans l'accélération staturale de la puberté précoce idiopathique, de même que la signification de sa suppression sous médroxyprogestérone méritent une investigation plus poussée.

Résumé

Les mécanismes physiologiques de la puberté normale de même que les phénomènes d'initiation de cette puberté à un âge précoce ont été discutés à la lumière de données expérimentales recueillies dans la littérature. L'expérience à l'Hôpital Sainte-Justine depuis 1958 concernant les différentes for-

⁵ Gracieusement fournie par le docteur E. L. Masson de la Cie Upjohn du Canada.

mes de puberté précoce a été présentée. Enfin, l'effet de la médroxyprogestérone orale dans la puberté précoce idiopathique suggère qu'il s'agit là d'un apport thérapeutique majeur efficace pour amener la régression des caractères sexuels secondaires, et probablement réduire la disparité entre l'âge statural et la maturation osseuse.

Summary

The physiological mechanisms involved in the onset of puberty either normal or precocious have been discussed in the light of experimental studies reported in the literature. A study of the incidence of different etiologies of precocious sexual development at l'Hôpital Sainte-Justine has been reported. It appears that oral medroxyprogesterone in idiopathic sexual precocity is an important therapeutic agent leading to regression of secondary sexual characteristics, and most probably, to a decrease in disparity between height, age and bone maturation.

REMERCIEMENTS

Les auteurs désirent remercier les membres du Département d'Art Médical et de Photographie de l'Hôpital Sainte-Justine pour les illustrations, de même que Madame Berthe Gendron pour la préparation dactylographique du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHONFELD, W. A.: Primary and secondary sexual characteristics. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 65: 535, 1943.
- WATSON, E. H. et LOWREY, G. H.: Growth and development of children. Third ed., The Year Book Publishers Inc., édit., Chicago, 1958.
- ESCOMEL, E.: La plus jeune mère du monde. *Presse Méd.*, 47: 875, 1939.
- HARRIS, G. W. et JACOBSON, D.: Functional grafts of anterior pituitary gland. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, S.B., 139: 263, 1952.
- ODELL, W. D.; ROSS, G. T. et RAYFORD, P. L.: Luteinizing Hormone in human plasma or serum. *J. Clin. Invest.*, 46: 248, 1967.
- McCANN, S. M. et RAMIREZ, V. D.: Regulation of Luteinizing Hormone. *Rec. Prog. in Hormone Res.*, 20: 131, 1964.
- SAWYER, C. H.; KAWAKAMI, M. et KANEMATSU, S.: Neuroendocrine aspects of reproduction, *Endocrines and the Central Nervous System*, p. 59. The Williams and Wilkins Company, édit., Baltimore, 1966.
- HARRIS, G. W.: Handbook of Physiology, Section I. Neurophysiology, vol. 2, p. 1007. J. Field, édit., Baltimore, 1960.
- CAMUS, J. et ROUSSY, G.: Experimental researches on the pituitary body — Diabetes insipidus, glycosuria, and those dystrophies considered as hypophyseal in origin. *Endocr.*, 4: 507, 1920.
- SAWYER, C. H.: Effects of brain lesions on oestrus behavior and reflexogenous ovulation in the rabbit. *J. Exper. Zool.*, 142: 227, 1959.
- SCHIVA, R. C.: Effect of anterior and posterior hypothalamic lesions on precocious sexual maturation. *Am. J. Physiol.*, 206: 805, 1964.
- HARRIS, G. W.: The induction of ovulation in the rabbit by electrical stimulation of the hypothalamo-hypophysial mechanism. *Proc. Roy. Soc., Lond., S.B.*, 122: 374, 1937.
- MARKEE, J. E.; SAWYER, C. H. et HOLLINSHEAD, W. H.: Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. *Endocr.*, 38: 345, 1946.
- FLERKO, B. et SZENTOGTHAI, J.: Oestrogen sensitive nervous structures in the hypothalamus. *Acta Endocr.*, 26: 121, 1957.
- LISK, R. D.: Estrogen sensitive centers in the hypothalamus of the rat. *J. Exper. Zool.*, 145: 197, 1960.
- LISK, R. D.: Testosterone sensitive centers in the hypothalamus of the rat. *Acta Endocr.*, 141: 195, 1962.
- DAVIDSON, J. M. et SAWYER, C. H.: Evidence for an hypothalamic focus of inhibition of gonadotrophin by androgen in the male. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 107: 4, 1961.
- DAVIDSON, J. M. et SAWYER, C. H.: Effects of localized intracerebral implantation of estrogen on reproductive function in the female rabbit. *Acta Endocr.*, 37: 385, 1961.
- GUILLEMEN, R.: Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. *Rec. Prog. in Hormone Res.*, 20: 89, 1964.
- McCANN, S. M. et TALEISNIK, S.: The Effect of a hypothalamic extract on the plasma luteinizing hormone (LH) activity of the estrogenized, ovariectomized rat. *Endocr.*, 68: 1071, 1961.
- RAMIREZ, V. D. et SAWYER, C. H.: Changes in Hypothalamic Luteinizing Hormone Releasing Factor (LHRF) in the female rat during puberty. *Endocr.*, 78: 958, 1966.
- RAMIREZ, V. D. et SAWYER, C. H.: Advancement of puberty in the female rat by estrogen. *Endocr.*, 76: 1158, 1965.
- RAMIREZ, V. D. et McCANN, S. M.: Comparison of the regulation of Luteinizing Hormone (LH) secretion in immature and adult rats. *Endocr.*, 72: 452, 1963.
- DAVIDSON, J. M. et SMITH, E. R.: Testosterone feedback in the control of somatic and behavioral aspects of male reproduction. *Proc. of the 2nd Intern'l. Cong. on Horm. Steroids*, Milan, p. 805. L. Martini, F. Fraschini, M. Motta, éd., Excerpta Med. Found., 1967.
- CHOWERS, I. et McCANN, S. M.: Content of Luteinizing Hormone Releasing Factor and Luteinizing Hormone during the Estrous cycle and after changes in gonadal steroid titers. *Endocr.*, 76: 700, 1965.
- McCANN, S. M.: Recent studies on the regulation of hypophysial Luteinizing Hormone secretion. *Am. J. Med.*, 34: 379, 1963.
- McCANN, S. M.; RAMIREZ, V. D. et IGARASHI, M.: Hypothalamic FSH and LH Releasing Factors. *Metab.*, 13: 1177, 1964.
- DAVIDSON, J. M.; CONTOPOULOS, A. N. et GANONG, W. F.: Decreased gonadotrophic hormone content of the anterior pituitary gland in dogs with hypothalamic lesions. *Endocr.*, 66: 735, 1960.
- McCANN, S. M. et DHARIWAL, A. P. S.: Hypothalamic factors which influence gonadotrophin secretion. *Trans. New York Acad. Sc.*, 27: 39, 1964.
- CORBIN, A. et COHEN, A. I.: Effect of Median Eminence Implants of LH on Pituitary LH of female rats. *Endocr.*, 78: 41, 1966.
- CORBIN, A. et STORY, J. C.: Internal feedback mechanism: Response of Pituitary FSH and of stalk Median Eminence Stimulating Hormone Releasing Factor to Median Eminence implants of FSH. *Endocr.*, 80: 1006, 1967.
- KULIN, H. E.; RIFKIND, A. B.; ROSS, G. T. et ODELL, W. D.: Total Gonadotrophin Activity in the urine of prepubertal children. *J. Clin. Endocr.*, 27: 1123, 1967.
- ABRAMS, C. A. L.; GRUMBACH, M. M.; DYRENFURTH, I. et VANDE WIELE, R. L.: Ovarian stimulation with human menopausal and chorionic gonadotropins in a prepubertal hypophysectomized female. *J. Clin. Endocr.*, 27: 467, 1967.
- LANDAU, B.; SCHWARTZ, H. S. et SOFFER, L. J.: Presence of a Gonadotrophin-Inhibiting Factor in urine of young children. *Metab.*, 9: 85, 1960.
- SOFFER, L. J. et FOGEL, M.: Effect of Urinary "Gonadotrophin-Inhibiting Substance" upon the action of human chorionic gonadotrophin (APL) and on human post-menopausal urinary gonadotrophin (Pergonal). *J. Clin. Endocr.*, 23: 870, 1963.
- LANDAU, B.; LANDAU, R. et SCHWARTZ, A. D.: Presence of a Gonadotrophin-Inhibiting Factor in the urine of hypogonadotrophic-hypogonadal patients and further studies of its properties. *J. Clin. Endocr.*, 25: 339, 1965.
- VAN WYK, J. J. et GRUMBACH, M. M.: Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: An example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J. Pediatr.*, 57: 416, 1960.
- WOOD, L. C.; OLICHNEY, M.; LOCKE, H.; CRISPELL, K. R.; THORNTON, W. N. Jr. et KITAY, J. I.: Syndrome of juvenile hypothyroidism associated with advanced sexual development. *J. Clin. Endocr.*, 25: 1289, 1965.
- BERTRAND, J.; LORAS, B.; SAEZ, J.; FOREST, M.; DE PERETTI, E. et JEUNE, M.: Puberté précoce au cours d'une insuffisance surrénale chronique. Nouvel exemple d'endocrinopathie complexe par entraînement. *Ann. Ped.*, 12: 772, 1965.
- LIU, N.; GRUMBACH, M. M.; DE NAPOLI, R. A. et MORISHIMA, A.: Prevalence of electro-encephalic abnormalities in idiopathic precocious puberty and premature pubarche. *J. Clin. Endocr.*, 25: 1296, 1965.
- HUNG, W.; BLIZZARD, R. M.; MIGEON, C. J.; CAMACHO, A. M. et NYLAN, W. L.: Precocious Puberty in a boy with hepatoma circulating gonadotropin. *J. Pediatr.*, 63: 895, 1963.
- WILKINS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Third ed., p. 225. Charles C. Thomas, édit., Springfield, Ill., 1965.
- GREULICH, W. W. et PYLE, I. S.: A Roentgenological Atlas of skeletal maturation of the hand and wrist. 2nd ed., Stanford Univ. Press, édit., 1959.
- GLENN, E. M.; RICHARDSON, S. L. et BOWMAN, B. J.: Biologic activity of 6-alpha-methyl compounds corresponding to progesterone, 17 alpha-hydroxyprogesterone acetate and compounds. *Metab.*, 8: 265, 1959.
- HAHN, H. B.; HAYLES, A. B. et ALBERT, A.: Medroxyprogesterone and constitutional precocious puberty. *Mayo Clin. Proc.*, 39: 182, 1964.
- ROOT, A. W.; EBERLEIN, W. R. et BONGIOVANNI, A. M.: Treatment of sexual precocity with medroxyprogesterone acetate. (Abstract) Am. Ped. Soc. Meet., Philadelphia, (mai) 1965.
- KUPPERMAN, H. S. et EPSTEIN, J. A.: Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitutional sexual precocity. *J. Clin. Endocr.*, 23: 456, 1962.
- COLLIP, P. J.; KAPLAN, S. A.; BOYLE, D. C.; PLACHTE, F. et KOGUT, M. D.: Constitutional isosexual precocious puberty. Effects of Medroxyprogesterone Acetate therapy. *Am. J. Dis. Child.*, 108: 399, 1964.
- LEMLI, L.; ARON, M. et SMITH, D. W.: The action of Depo-Provera in 3 girls with idiopathic isosexual precocity: Decrease in estrogen effect without urinary gonadotropin reduction. *J. Pediatr.*, 65: 888, 1964.
- SURTI, N. R.: Treatment of constitutional precocious puberty with medroxyprogesterone acetate. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 58: 123, 1965.
- SCHOEN, E. J.: Treatment of idiopathic precocious puberty in boys. *J. Clin. Endocr.*, 26: 363, 1966.
- Ectors, F.; PASTEELS, J. L. et HERLANT, M.: Action de la médroxyprogestérone (Provera) sur l'hypophyse, les glandes mammaires et les ovaires chez la rate. *C. R., Acad. Sc., Paris*, 263: 1988, 1966.
- PASTEELS, J. L. et ECTORS, F.: Mode d'action de la médroxyprogestérone (Provera) sur le système hypothalamo-hypophysaire de la rate. *C. R. Acad. Sc., Paris*, 264: 106, 1967.
- SIMON, S.; SCHIFFER, M.; SCHWARTZ, E. et GLICK, S. M.: Effect of medroxyprogesterone acetate on secretion of Human Growth Hormone (HGH). 49th Meet. Endocrine Soc., Miami, Flo. (Abstract) juin 1967.
- HELMREICH, M. L. et HUSEBY, R. A.: Factors influencing the absorption of medroxyprogesterone acetate. *Steroids*, 6, suppl. 2: 79, 1965.

AUTO-IMMUNITÉ DE LA THYROÏDE ET ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES

Louis DALLAIRE¹ et Diana KINGSMILL FLYNN²

Depuis plusieurs années déjà, la clinique et les examens de laboratoire ont mis en évidence de l'hypo (1, 2, 3, 4) et de l'hyperthyroïdisme (5, 6, 7) chez des enfants souffrant de mongolisme (syndrome de Down). Des troubles de la fonction thyroïdienne ont aussi été observés chez les parents et plus particulièrement chez les mères de ces enfants (8, 9, 10, 11, 12). De plus quelques auteurs ont, dans le passé, observé des cas de thyroïdite et de myxœdème dans des cas de dysgénésie gonadique (13, 14, 15, 16, 17). A la suite de la découverte d'un chromosome surnuméraire (18) dans les cellules somatiques de l'enfant mongol, et d'une monosomie X dans le syndrome de Turner (19), les recherches se sont orientées vers l'étude des dysfonctions thyroïdiennes en regard des aberrations chromosomiques.

En 1963, Engel et Forbes (20), trouvaient des anticorps anti-thyroglobuline chez 14 des 18 cas de syndrome de Turner qu'ils étudièrent; dans leur communiqué les auteurs suggérèrent que le phénomène de non-disjonction chromosomique survient plus fréquemment dans les familles prédisposées à l'auto-immunité. La même année, Mellon et ses collaborateurs (21) retrouvaient des anticorps antithyroïdiens chez des enfants mongols et certains de leurs parents. Fialkow (22) a plus tard émis l'hypothèse que l'auto-immunité de la thyroïde pouvait jouer un rôle dans la production de ces erreurs cytogénétiques, sans affirmer si l'aneuploïdie découle des troubles thyroïdiens observés chez la mère ou suscite chez cette dernière la formation d'auto-anticorps. Depuis lors, plusieurs communiqués (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31) ont confirmé que la fréquence d'anticorps antithyroïdiens est plus élevée chez un groupe ou l'autre de ces individus, souvent en l'absence de pathologie glandulaire. Ce travail porte donc sur la fréquence des anticorps antithyroïdiens et les facteurs susceptibles de provoquer leur formation. A la lumière de ces observations, nous discuterons du rôle de l'auto-immunité de la glande thyroïde dans les aberrations chromosomiques.

MATÉRIEL CLINIQUE ET TECHNIQUES D'EXAMEN

Nous avons étudié deux groupes principaux d'individus, soit: a) 73 mères d'enfants mongols porteurs d'une trisomie

¹ Directeur,

² Assistante en recherches, Laboratoire de Génétique Médicale, Hôpital Douglas, Montréal 19, P.Q., Canada,

21; b) 953 sujets témoins des deux sexes âgés de 1 à 79 ans. Une histoire génétique détaillée a été obtenue de toutes les familles et l'étude des chromosomes a été faite chez les enfants mongols afin d'exclure les cas de translocation et les mosaïques. L'histoire maternelle était complétée d'un rappel médico-obstétrical et tout renseignement utile concernant ces événements. Dans le but d'étudier la relation pouvant exister entre le phénomène gravidique, l'âge maternel et la présence d'anticorps antithyroïdiens, nous avons choisi un groupe de 518 femmes mariées canadiennes-françaises de milieu moyen ayant plus de 40 ans. Dans les familles témoins le produit de la dernière grossesse tenait lieu de propositus. Les renseignements obtenus et le résultat des examens de laboratoire ont été codifiés de façon systématique et analysés à l'aide d'une ordinateur électronique. Les échantillons de sérum prélevés chez les individus normaux et les mères d'enfants mongols ont été obtenus au cours d'une période de 2 ans et conservés à une température de -20°C . La recherche des anticorps antithyroïdiens s'est effectuée régulièrement durant la même période au hasard de la collection.

La glande thyroïde possède trois fractions antigéniques distinctes (32): la thyroglobuline qui constitue la plus grande partie des protéines colloïdales, la fraction microsomiale localisée dans le cytoplasme épithélial et un second antigène colloïdal appelé communément CA_2 . Comme examen de base nous avons fait la recherche des anticorps à la thyroglobuline par une méthode d'hémagglutination déjà décrite (33). D'une fois à l'autre, lors de l'application de la technique, nous avons utilisé des sérums à titre connu. Nous avons de plus recherché les anticorps à la fraction microsomiale des cellules de la thyroïde dans 67 sérums de mères d'enfants mongols, par une méthode de fixation du complément (34).

RÉSULTATS

Les résultats obtenus (Tableau I) démontrent que peu d'individus (4%) des deux sexes ont des

TABLEAU I

FRÉQUENCE DES ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE DANS LA POPULATION

Age	Sexe	Nombre de sérums	Hémagglutination Positive	% +
0 - 19	M + F	70	3	4.3
20 - 39	F	126	13	10.3
40 - 79	F	518	83	16.0
40 - 79	M	239	28	11.7

anticorps à la thyroglobuline durant les deux premières décades de la vie. Par contre, alors que la fréquence de ces anticorps dans la population adulte est de 14%, elle est plus élevée chez les femmes (16%) que chez les hommes (11%) âgés

TABLEAU II
ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE
CHEZ LES MÈRES D'ENFANTS MONGOLS

Age	<i>Mongols</i>		<i>Témoins</i>	
	# sérums	Hémagglutination Positive	# sérums	Hémagglutination Positive
20 - 32	29	24.1%	92	9.8%
33 - 45	34	29.4%	227	18.9%
45 +	10	20.0%	327	13.5%
Total	73	26.0%	646	14.9%

de plus de 40 ans. Chez les mères d'enfants mongols (Tableau II et III), 26% des sérums agglutinent les hématies enrobées de thyroglobuline à des taux de dilution variant de $1/5$ à $1/2560$, comparativement à 14.9% des mères d'enfants normaux pour une moyenne d'âge égale de 35 ans ($p < .01$). La technique de fixation du complément a démontré que parmi le même groupe de mères d'enfants mongols 51 des 67 sérums étudiés ont une réaction positive, alors que les sérums témoins sont rarement positifs (14%). Les résultats obtenus de cette dernière technique ne sont que fragmentaires et seront discutés en détail sous peu.

TABLEAU III
ÉTUDE COMPARÉE DE LA FRÉQUENCE
DES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS
CHEZ LES MÈRES D'ENFANTS MONGOLS

	<i>Mongols</i>		<i>Témoins</i>	
	Nombre de sérums	Hémagglutination Positive	Nombre de sérums	Hémagglutination Positive
Burgio et al. (29)	50	44%	80	14%
Fialkow et Uchida (59)	242	29%	242	16%
Wren et al. (60)	59	15%	68	20%
Cette étude	73	26%	646	14%

DISCUSSION

Hall et ses collaborateurs (35) ont démontré en 1960 une prédisposition familiale marquée au développement de troubles thyroïdiens. Par la suite Burgio (29), a noté une fréquence élevée d'anticorps antithyroïdiens chez les mères et leurs enfants mongols. Toutefois, même si ces anticorps sont souvent présents à la fois chez la mère et l'enfant, nos études confirment que cette fréquence est statistiquement plus élevée chez les mères d'enfants porteurs d'une trisomie 21, que les mères témoins. Un ou plusieurs facteurs, directement reliés au phénomène de non-disjonction chromosomique, seraient donc propres à ce groupe d'individus, ne serait-ce qu'une réponse immunologique maternelle à la présence "in utero" d'un fœtus aneuploïde.

Le sexe et l'âge des sujets étudiés sont deux facteurs importants considérés dans l'étude de la fréquence des anticorps. Ainsi il a été démontré que la femme est plus sujette aux troubles thyroïdiens (36, 37, 38) et plus particulièrement lorsqu'elle a dépassé la quarantaine. Néanmoins alors

que le taux d'anticorps anti-thyroglobuline dans le groupe témoins semble plus élevé chez les femmes âgées de 33 à 45 ans (18%) nous observons une baisse de cette fréquence (13%) à compter de la cinquième décade de la vie. Chez l'homme adulte la fréquence d'anticorps anti-thyroglobuline demeure sensiblement la même, et nous n'observons pas de changements importants chez les hommes âgés de plus de 40 ans. Précédemment Fialkow (26) démontrait que le test d'hémagglutination était plus souvent positif chez les jeunes mères d'enfants mongols, alors que le test d'immunofluorescence pour la recherche des anticorps à la fraction microsomiale de la thyroïde devenait surtout révélateur entre 33 et 45 ans. A compter de 46 ans, les deux étaient également positifs. Dans le mongolisme, Penrose (39) suggère l'existence d'un groupe, où l'âge avancé de la mère ne serait pas en cause. Pour faire suite à cette constatation, Richards (40) en étudiant la distribution des cas de mongolisme en fonction de l'âge maternel mettait en évidence une courbe bi-modale: un premier sommet se situe entre 25 et 30 ans et l'autre après 40 ans. Nos études démontrent effectivement

qu'un grand nombre de mères âgées de 25 à 30 ans ont des anticorps anti-thyroglobuline (Fig. 1).

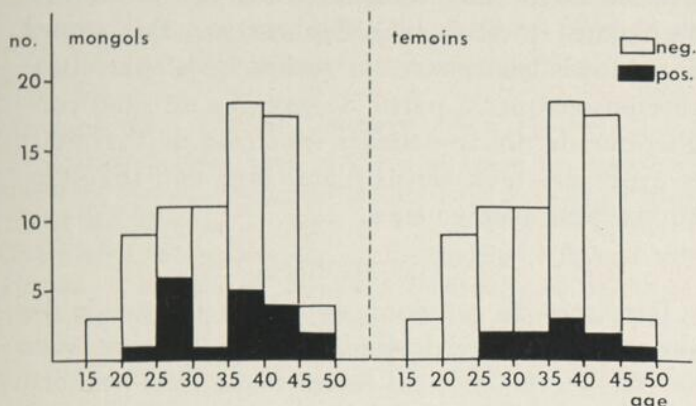


Fig. 1 — Anticorps anti-thyroglobuline chez les mères d'enfants mongols et les témoins.

La méthode de fixation du complément appliquée chez les mêmes individus est positive dans 21 des 24 sérums de mères âgées de moins de 33 ans et dans 30 des 43 sérums des mères âgées de 33 ans et plus.

En 1934 Penrose (41) a démontré qu'il n'existait aucune relation directe entre le nombre de grossesses et la naissance d'enfants mongols. Dans une communication antérieure (42) nous avons rapporté que parmi 120 nullipares seulement trois possédaient des anticorps anti-thyroglobuline. Par contre, la moyenne de grossesses chez les mères, dont le test d'hémagglutination était positif, était plus élevée. L'analyse du nombre total de grossesses (Tableau IV) dans un groupe témoin de 558

TABLEAU IV

ÉTUDE DE LA MOYENNE DES GROSSESSES
CHEZ LES MÈRES D'ENFANTS MONGOLS
ET LES MÈRES TÉMOINS

Age	20 - 39		40 ans et plus	
	Hémagglutination Positive	Négative	Positive	Négative
Mongols	5.0 (12) *	3.2 (34)	8.0 (7)	4.8 (20)
Témoins	2.0 (3)	3.7 (48)	6.4 (81)	6.1 (426)

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de sérums maternels étudiés.

mères démontre que si la réaction est positive la moyenne de grossesses incluant les fausses couches est de 6.2 comparativement à 5.8 chez les négatives. La majorité de ce groupe tel que décrit plus haut était cependant formé de mères canadiennes-françaises âgées de plus de 40 ans et habitant une région dont le taux de natalité était statistiquement plus élevé. Étant donné le petit nombre de mères

d'enfants mongols ayant un taux d'anticorps positif, nous ne pouvons comparer les données obtenues pour ce groupe, bien qu'il y ait indication d'une influence de la grossesse sur la formation des anticorps.

Dans un autre ordre d'idées, il a été démontré que plus de 20% des tissus embryonnaires (43) recueillis entre les 8e et 15e semaines de la grossesse ont une caryologie anormale. Puisque nous retrouvons une incidence plus élevée d'anticorps antithyroïdiens chez les mères d'enfants mongols et que nous tentons de relier ces données avec le phénomène de non-disjonction chromosomique, il serait normal de retrouver une incidence accrue de fausses couches chez les mères ayant des anticorps antithyroïdiens. Les résultats obtenus à date suggèrent que la moyenne de fausses couches (Tableau V) est légèrement plus élevée chez les mères

TABLEAU V

ÉTUDE DE LA MOYENNE DES FAUSSES COUCHES
CHEZ LES MÈRES D'ENFANTS MONGOLS
ET LES MÈRES TÉMOINS

Age	20 - 39		40 ans et plus	
	Hémagglutination Positive	Négative	Positive	Négative
Mongols	0.6 (12) *	0.38 (34)	0.86 (7)	0.75 (20)
Témoins	0.0 (3)	0.48 (48)	0.93 (81)	0.90 (426)

* Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de sérums maternels étudiés.

de mongols dont l'hémagglutination est positive, sans que cette différence ne soit statistiquement significative.

Nous avons déjà cité plusieurs communiqués faisant état de la présence d'anticorps antithyroïdiens chez les mères d'enfants souffrant de dysgénésie gonadique de type XO, ou présentant une mosaïque sexuelle. Ces données sont encore basées sur un nombre restreint d'individus étant donné que l'incidence des cas n'est pas très élevée et qu'en maintes occasions le diagnostic cytologique n'est pas posé. Ferguson-Smith (44) n'a pas trouvé de fréquence élevée d'anticorps antithyroïdiens chez les mères de Klinefelter, bien qu'il y ait association entre l'âge maternel avancé et la naissance de ces enfants. Le facteur âge maternel dans les aberrations chromosomiques sexuelles ne semble donc pas directement relié au phénomène d'auto-immunité.

Des observations de nature épidémiologique et cytologique supportent d'une certaine façon l'hypothèse d'une étiologie virale (45) à la base du phé-

nomène de non-disjonction chromosomique. En effet les Australiens Stoller et Collmann (46) ont démontré une association entre les épidémies d'hépatite infectieuse et l'augmentation, neuf mois plus tard, des naissances d'enfants mongols. Toutefois d'autres auteurs (47, 48, 49, 50) n'ont pas constaté le même phénomène dans leur pays. Afin de vérifier si le phénomène d'auto-immunité de la thyroïde était de quelque façon lié à cette recrudescence périodique de naissances d'enfants mongols nous avons étudié un groupe de patients souffrant d'hépatite infectieuse et nos données (51) démontrent effectivement la présence d'anticorps antithyroïdiens chez plus de 60% de ces patients, et dans plusieurs cas les anticorps antithyroglobuline persistaient durant plusieurs semaines après la convalescence. On peut alors se demander si l'hépatite infectieuse en favorisant la formation d'anticorps maternels, ne conduirait pas à la formation de gamètes anormales et la naissance d'enfants aneuploïdes. Cette réaction immunologique serait, d'une façon immédiate ou plusieurs mois plus tard, associée à une augmentation des cas de non-disjonction chromosomique. La suppression du phénomène mitotique, l'augmentation des bris de chromosomes et la persistance des nucléoles observées dans les cas d'hépatite infectieuse sont autant d'aberrations cytogénétiques (52, 53, 54) susceptibles de modifier le phénomène de division cellulaire méiotique chez la mère ou mitotique de l'œuf. Nous n'avons pas retrouvé d'anticorps antithyroglobuline dans 22 cas de rougeole et 12 cas d'oreillons. En rétrospective, la recherche d'anticorps à des virus respiratoires chez les mères de mongols et un groupe témoin n'a donné à date aucune indication d'une autre association infectieuse avec une réponse immunologique de la thyroïde.

Quelques expériences, ayant pour objet l'étude des effets cellulaires produits *in vitro* par des substances hormonales et des extraits de lymphocytes, provenant de patients souffrant de maladies immunologiques, revêtent une certaine importance. Merz et ses associés (55) utilisant de fortes doses de thyroxine injectées à des cultures ont observé une coalescence des nucléoles et secondairement une augmentation d'association entre les chromosomes porteurs de satellites. Administrant une préparation de thyroxine à trois cultures de fibroblastes humains, Bishun (56) a noté une fréquence accrue du phénomène d'endoreduplication. Par contre, des extraits lymphocytaires (57), provenant de mères de mongols ayant des anticorps antithyroï-

diens provoquaient des bris de chromosomes *in vitro*. Sous des conditions analogues (58) d'autres maladies immunologiques ont révélé de l'hyperploïdie et de l'endoreduplication. Par contre, dans notre laboratoire, la recherche d'aberrations chromosomiques à partir de cultures de sang périphérique de douze patients souffrant de thyroïdite et ayant des taux élevés d'anticorps anti-thyroglobuline, s'est avérée vaine.

CONCLUSIONS

Il ressort de ces données que la fréquence des anticorps anti-thyroglobuline dans la population est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et varie avec l'âge des individus. Les mères d'enfants aneuploïdes souffrant de mongolisme ou de dysgénésie gonadique ont une fréquence élevée d'anticorps anti-thyroïdiens et cette différence est statistiquement significative. La production d'anticorps antithyroïdiens maternels semble reliée au nombre de grossesses et à certaines maladies infectieuses et endocriniennes. Les études faites *in vitro* ne prouvent, ni ne rejettent par contre l'hypothèse d'une action directe des anticorps sur le phénomène de division cellulaire. Nous ne pouvons encore affirmer que les anticorps antithyroïdiens maternels sont directement responsables de la production de gamètes aneuploïdes ou de non-disjonction chromosomique dans l'embryon, mais la relation qui existe entre ces deux phénomènes justifie une étude approfondie du problème.

Résumé

Depuis plusieurs années déjà des troubles de la glande thyroïde ont été observés dans des familles d'enfants mongols, ou porteurs d'anomalies du développement sexuel. Les découvertes en cytogénétique et la mise en évidence d'anticorps antithyroïdiens chez les mères d'enfants aneuploïdes ont récemment remis en question l'association de ces troubles endocriniens avec la non-disjonction chromosomique. Dans le but de vérifier si l'origine étiologique de ces anticorps est reliée de quelque façon à d'autres facteurs, nous avons fait la recherche des anticorps antithyroïdiens chez 73 mères d'enfants mongols et 953 sujets témoins des deux sexes âgés de 1 à 79 ans. Alors que dans la population adulte la fréquence d'anticorps antithyroglobuline est de 14% elle est plus élevée chez les femmes (16%) que chez les hommes (11%). Chez les mères d'enfants mongols 26% des sérums ont une réaction positive, ce qui est statistiquement significatif. L'âge maternel, le nombre de grossesses et certaines maladies infectieuses semblent re-

liés à la présence d'anticorps antithyroïdiens. Les observations cliniques et les recherches faites en laboratoire suggèrent à date que le phénomène d'auto-immunité est relié de quelque façon à la production des aberrations chromosomiques.

Summary

Several authors have in the past found an association between thyroid dysfunction and the birth of a child affected with mongolism or an abnormal sexual development. Recent discoveries in cytogenetics and the finding of thyroid antibodies in mothers of aneuploid children have led to the hypothesis that thyroid auto-immunity is related to chromosomal non-disjunction. We searched for thyroglobulin antibodies in 73 mothers of mongoloid children and 953 controls of 1 to 79 years of age. Our results show that the frequency of thyroglobulin antibodies in the adult population is 14%, and that this frequency is higher (16%) among women than men (11%). Among mothers of mongoloid children 26% have a positive hemagglutination reaction and these results are statistically significant. Maternal age, the number of pregnancies, and some infectious diseases seem to be associated with the presence of thyroid antibodies. Clinical observations and in vitro studies suggest that the phenomenon of auto-immunity is related to the production of chromosomal aberrations.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le docteur Gilles Lebœuf qui a bien voulu appliquer la technique de Fixation du Complément à un groupe de nos sérums. Nous remercions aussi Mlle L. Cochrane pour son assistance technique, Mlle C. Larocque et Mme M. Forster qui ont travaillé à la copie du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- BENDA, C. E. et BIXBY, E. M.: Function of the thyroid and pituitary in mongolism. *Amer. J. Dis. Child.*, **58**: 1240, 1939.
- SIMON, A.; LUDWIG, C.; GOFMAN, J. W. et CROOK, G. H.: Metabolic Studies in Mongolism: Serum PBI, cholesterol, and lipoprotein. *Amer. J. Psychiat.*, **111**: 139, 1954.
- FRIEDMAN, A.: Radioiodine uptake in children with mongolism. *Pediatrics*, **16**: 55, 1955.
- PEARSE, J. J.; REISS, M. et SUWALSKI, R. T.: Thyroid functions in patients with mongolism. *J. Clin. Endocrinol.*, **23**: 311, 1963.
- KURLAND, G. S.; FISHMAN, J.; HAMOLSKY, M. W. et FREEDBERG, A. S.: Radioisotope study of thyroid function in 21 mongoloid subjects, including observations in 7 parents. *J. Clin. Endocrinol.*, **17**: 552, 1957.
- JACKIM, E.; WORTIS, J. et ADESMAN, J.: Triiodothyronine uptake by erythrocytes in mongolism. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **107**: 401, 1961.
- RESSI, F. S. et BERGONZI, F.: Red cell triiodothyronine uptake as a measure of thyroid function in mongolism. *Acta Paediat.*, **52**: 575, 1963.
- MYERS, C. R.: An application of the control group method to the problem of the etiology of mongolism. *Proc. Am. A. Ment. Deficiency*, **62**: 142, 1938.
- BENDA, C. E.; DAYTON, N. A. et PROUTY, R. A.: On etiology and prevention of mongolism. *Amer. J. Psychiat.*, **99**: 822, 1943.
- BENDA, C. E.: Prenatal maternal factors in mongolism. *J.A.M.A.*, **139**: 979, 1949.
- EK, J. I.: Thyroid function in mothers of mongoloid infants. *Acta Paediat.*, **Stockh.**, **48**: 33, 1959.
- COPPEN, A. et COWIE, V.: Maternal health and mongolism. *Brit. Med. J.*, **1**: 1843, 1960.
- ATRIA, A.; SANZ, R. et DONOSO, S.: Necropsy study of a case of Turner's syndrome: case report. *J. Clin. Endocrinol.*, **8**: 397, 1948.
- MONTES, J. C.: Turner's syndrome with anovarium — case report. *J. Clin. Endocrinol.*, **12**: 947, 1952.
- ENGEL, E. et FORBES, A. P.: An abnormal medium-sized meta-centric chromosome in a woman with primary gonadal failure. *Lancet*, **2**: 1004, 1961.
- DE LA CHAPPELLE, A.: Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta endocrinol. Supp.*, **65**: 1, 1962.
- SPARKES, R. S. et MOTULSKY, A. G.: Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. *Lancet*, **1**: 947, 1963.
- LEJEUNE, J.; TURPIN, R. et GAUTIER, M.: Le mongolisme, premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann. Genet. (Paris)*, **1**: 41, 1959.
- FORD, E. C.; JONES, K. W.; POLANI, P. E.; de ALMEIDA, J. D. et BRIGGS, J. H.: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, **1**: 711, 1959.
- ENGEL, E. et FORBES, A. P.: Further observations on the association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid antibodies with Turner's syndrome. *Harper Hosp. Bull.*, **21**: 83, 1963.
- MELLON, J. P.; PAY, B. Y. et GREEN, D. M.: Mongolism and thyroid antibodies. *J. Ment. Def. Res.*, **7**: 31, 1963.
- FIALKOW, P. J.: Autoimmunity: a predisposing factor to chromosomal aberrations? *Lancet*, **1**: 474, 1964.
- SPARKES, R. S. et MOTULSKY, A. G.: Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. *Lancet*, **1**: 947, 1963.
- WILLIAMS, E. D.; ENGEL, E. et FORBES, A. P.: Thyroiditis and gonadal dysgenesis. *New Engl. J. Med.*, **27**: 805, 1964.
- GRUMBACH, M. M. et MORISHIMA, A.: X-chromosome abnormalities in gonadal dysgenesis: DNA replication of structurally abnormal X-chromosome: relation to thyroid disease. *J. Pediat.*, **65**: 1087, 1964.
- FIALKOW, P. J.; UCHIDA, I. A.; HECHT, F. et MOTULSKY, A. G.: Increased frequency of thyroid autoantibodies in mothers of patients with Down's syndrome. *Lancet*, **2**: 868, 1965.
- RICHARDS, B. W.; STEWART, A. et SYLVESTER, P. E.: Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols. *J. Ment. Def. Res.*, **9**: 245, 1965.
- SAXENA, K. M. et PRYLES, C. V.: Thyroid function in mongolism. *J. Pediat.*, **67**: 363, 1965.
- BURGIO, G. R.; SEVERI, F.; ROSSONI, R. et VACCARO, R.: Autoantibodies in Down's syndrome. *Lancet*, **1**: 497, 1966.
- VALLOTTON, M. B. et FORBES, A.: Autoimmunity in Gonadal Dysgenesis and Klinefelter's syndrome. *Lancet*, **1**: 648, 1967.
- DALLAIRE, L. et FLYNN, D.: Frequency of antibodies to thyroglobulin in relation to gravidity and to Down's syndrome. *Can. Med. Ass. J.*, **97**: 209, 1967.
- DONIACH, D. et ROITT, I. M.: Clinical application of thyroid auto-antibody tests. In: *Clinical aspects of immunology*. Edited by P. G. H. Gell and R. R. A. Coombs, p. 611. Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, 1963.
- FULTHORPE, A. J.; ROITT, I. M.; DONIACH, D. et COUGHMAN, K.: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin antibodies and its clinical applications. *J. Clin. Path.*, **14**: 654, 1961.
- ROITT, I. M. et DONIACH, D.: Human auto-immune thyroiditis: serological studies. *Lancet*, **2**: 1027, 1958.
- HALL, R.; OWENS, S. G. et SMART, G. A.: Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies. *Lancet*, **2**: 187, 1960.
- HACKETT, E.; BEECH, M. et FORBES, I. J.: Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of thyroid gland. *Lancet*, **2**: 402, 1960.
- HILL, O. W.: Thyroglobulin antibodies in 1,297 patients without thyroid disease. *Brit. Med. J.*, **1**: 1798, 1961.
- BEUTNER, E. H. et WITEBSKY, E.: Studies on organ specificity. XIV. Immunofluorescent studies of thyroid reactive auto-antibodies in human sera. *J. Immunol.*, **88**: 462, 1962.
- PENROSE, L. S.: Mongolism. *Brit. Med. Bull.*, **17**: 184, 1961.
- RICHARDS, B. W.: Mongolism: the effect of trends in age at childbirth on incidence and chromosomal type. *J. Ment. Subnormality*, **13**: 3, 1967.
- PENROSE, L. S.: A method of separating the relative aetiological importance of birth order and maternal age, with special reference to mongolian imbecility. *Ann. Eugen. (Lond.)*, **6**: 108, 1934.
- DALLAIRE, L. et FLYNN, D.: Presence of thyroglobulin antibodies in adult women: frequency and prognostic value in cytogenetic studies. *Int. Congr. Hum. Genet. Abstract No. 72*, p. 23, 1966.
- CARR, D. H.: Chromosome studies in abortuses and stillborn infants. *Lancet*, **2**: 603, 1963.
- FERGUSON-SMITH, M. A.; ANDERSON, J. R.; FROLAND, A. et GRAY, Kathleen G.: Frequency of Autoantibodies in patients with chromatin-positive Klinefelter's Syndrome and their parents. *Lancet*, **2**: 566, 1966.
- STOLLER, A. et COLLMANN, R. D.: Virus aetiology for Down's syndrome (mongolism). *Nature (Lond.)*, **208**: 903, 1965.
- STOLLER, A. et COLLMANN, R. D.: Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later. *Lancet*, **2**: 1221, 1965.
- STARK, C. R. et FRAUMENI, Jr., J. F.: Viral Hepatitis and Down's Syndrome. *Lancet*, **1**: 1036, 1966.
- LECK, I.: Incidence and Epidemicity of Down's Syndrome. *Lancet*, **2**: 457, 1966.
- CECCARELLI, G. et TORBIDONI, L.: Viral hepatitis and Down's syndrome. *Lancet*, **1**: 438, 1967.
- KOGON, A.; KRONMAL, R. et PETERSON, D. R.: Viral hepatitis and Down's syndrome. *Lancet*, **1**: 615, 1967.
- DALLAIRE, L. et KINGSMILL-FLYNN, D.: Infectious hepatitis and Down's syndrome. *Lancet*, **2**: 467, 1967.
- EVANS, H. J.: The nucleolus, virus infection and trisomy in man. *Nature (Lond.)*, **214**: 361, 1967.
- NICHOLS, W. W.: The role of viruses in the etiology of chromosomal abnormalities. *Amer. J. Hum. Genet.*, **18**: 80, 1966.
- MELLA, B. et LANG, D. J.: Leukocyte mitosis: Suppression in vitro associated with acute infectious hepatitis. *Science*, **155**: 80, 1967.
- MERZ, T.; PEMPREE, T. et MIGEON, B. R.: Thyroxin, satellite association and trisomy. *Nature*, **209**: 198, 1966.
- BISHUN, N. P.; MORTON, W. R. M. et RASHAD, M. N.: Chromosome endoreduplication. *Lancet*, **1**: 1452, 1964.
- FIALKOW, P. J.: Chromosomal breakage induced by extracts of human allogeneic lymphocytes. *Science*, **155**: 1676, 1967.
- FIALKOW, P. J. et GARTLER, S. M.: Hyperploidy effect of lymphocyte extract of fibroblasts in vitro. *Nature*, **211**: 713, 1966.
- FIALKOW, P. J. et UCHIDA, I. A.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (sous presse).
- WREN, P. J.; EVANS, D. A. P.; VETTERS, J. M. et CHEW, A.: Autoimmune antibodies in mongol families. *Lancet*, **2**: 186, 1967.

LES CIRRHOSSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE CHEZ L'ENFANT¹

Claude MORIN² et Andrew SASS-KORTSAK³

La cirrhose du foie est avant tout un diagnostic histologique caractérisé par une distorsion architecturale de cet organe due à la prolifération du tissu conjonctif et également par la présence de phénomènes cellulaires parenchymateux de différents degrés. Cette entité pathologique survient à la suite d'une nécrose parenchymateuse ou d'une inflammation chronique. C'est donc dans cette optique que nous abordons cette revue des maladies métaboliques, propres à l'enfant, qui peuvent s'accompagner de lésions inflammatoires pouvant conduire à l'image histologique décrite plus haut et donner du point de vue clinique, en plus des symptômes rattachés à la maladie de base, des signes d'atteinte hépatique. C'est donc dire aussi que certaines maladies du métabolisme, comme le diabète, l'hémochromatose idiopathique, les formes hépatiques de porphyrie, qui amènent ou peuvent amener une cirrhose chez l'adulte ne seront pas traitées ici.

L'incidence des maladies chroniques du foie en pédiatrie n'est généralement pas reconnue comme significative et pourtant un bref relevé du matériel clinique de l'"Hospital for Sick Children" de Toronto révèle qu'environ cent cinquante cas de cirrhose de diverses étiologies ont été traités ici durant les cinq dernières années. C'est pourquoi nous croyons que le pédiatre, bien que moins souvent confronté avec un cas de cirrhose que son confrère en médecine adulte, ne doit sûrement pas négliger ce domaine de la pathologie.

CLASSIFICATION DES MALADIES DU MÉTABOLISME POUVANT AMENER UNE CIRRHOSE

Nous avons énuméré dans le Tableau I, les différentes maladies du métabolisme qui peuvent s'accompagner d'une cirrhose. Celle-ci n'est alors en général qu'une partie d'une maladie plus généralisée qui affecte d'autres organes en plus du système hépato-biliaire. Cependant souvent, les premières et les plus importantes manifestations de la maladie touchent le système hépato-biliaire.

¹ Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Toronto et Institut de Recherches, Hospital for Sick Children, Toronto.

² Boursier du Conseil des Recherches Médicales du Canada. Adresse actuelle: The Research Institute, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario.

³ Professeur-agrégé, Département de Pédiatrie, Université de Toronto.

TABLEAU I

MALADIES DU MÉTABOLISME POUVANT AMENER UNE CIRRHOSE

1. Trouble du métabolisme du cuivre
Maladie de Wilson.
2. Trouble du métabolisme des acides aminés
Tyrosinémie et tyrosylurie héréditaire.
3. Troubles du métabolisme des hydrates de carbone
Galactosémie congénitale
Les glycogénoses
1 — Maladie d'Andersen (Type IV)
2 — Maladie de Forbes (Type III)
Intolérance héréditaire au fructose.
4. Trouble des glandes exocrines
Fibrose kystique du pancréas.
5. Hémoglobinopathie
Maladie à cellules falciformes (sickle cell disease).

Certaines de ces maladies répondent aux critères des "maladies innées" du métabolisme: un gène unique, responsable d'un processus métabolique unique, fait défaut et cause une altération d'un métabolisme donné à un point bien particulier. Dans la majorité des cas, ce gène est hérité comme un gène autosomique et récessif. Ce fait explique l'apparition répétée de la maladie chez les frères et sœurs d'une même famille, l'absence de la maladie dans les générations précédentes et la fréquence d'apparition de ces conditions dans les descendants de mariages consanguins.

TROUBLE DU MÉTABOLISME DU CUIVRE

La maladie de Wilson

La maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) comporte au point de vue clinique un syndrome neurologique traduisant une atteinte du système nerveux central, particulièrement des noyaux lenticulaires, une cirrhose et la présence d'anneaux de Kayser-Fleischer de la cornée.

Cette forme complète de la maladie de Wilson ne peut être confondue avec aucun autre syndrome et peut facilement être reconnue d'après des critères purement cliniques. Cependant, on s'est vite rendu compte qu'un certain nombre de patients présentant cette maladie n'avaient qu'une atteinte neurologique sans trouble hépatique, et que le contraire était également vrai spécialement chez les enfants (1). Ces malades avec une atteinte

hépatique isolée peuvent même mourir de leur maladie, avant même que les signes neurologiques n'apparaissent. De plus, les anneaux de Kayser-Fleischer qui représentent un signe clinique pathognomonique de la maladie prennent un certain temps à se développer et pourront être absents ou n'être visibles que lors de l'examen avec la lampe à fente.

La cirrhose présente chez ces jeunes malades est habituellement insidieuse et lentement progressive. Le foie est augmenté de volume, dur, nodulaire et il y a fréquemment des signes d'hypertension portale et d'hypersplénisme.

Chez quelques patients, on peut cependant avoir une évolution rapide. Ainsi, nous avons eu deux patients qui sont morts en insuffisance hépatique six et huit semaines après l'apparition des premiers symptômes. Ils ont tout d'abord présenté un tableau typique d'une hépatite infectieuse aiguë avec évolution maligne rapidement progressive. Chez ces 2 patients, les anneaux de Kayser-Fleischer ne pouvaient se voir qu'avec la lampe à fente.

Le diagnostic adéquat ne peut être posé que par des tests biochimiques spéciaux. En effet ces patients ont en général un taux sérique abaissé en céruloplasmine (2) et en cuivre (la céruloplasmine est une alpha-2-globuline comportant 8 atomes de cuivre). Ils excrètent de plus des quantités exagérées de cuivre dans leurs urines. On peut également mettre en évidence sur une biopsie hépatique, par des méthodes histochimiques ou chimiques, une teneur élevée en cuivre dépassant souvent de cinquante à cent fois les valeurs normales. Dans certains cas douteux, il pourra être nécessaire pour avoir un diagnostic définitif d'étudier l'incorporation du cuivre radioactif sous forme de céruloplasmine (Fig. 1). En plus de ces anomalies qui traduisent une altération du métabolisme du cuivre, la fonction tubulaire du rein est également perturbée. En effet on retrouve une aminoacidurie, une glycosurie, une uricosurie avec un taux sérique en acide urique abaissé et également une phosphaturie excessive avec un phosphore sanguin sous la normale.

Il faut également se rappeler que la maladie de Wilson est une maladie héréditaire de type récessif et que, lors de la découverte d'un patient avec cette maladie, il est absolument impérieux d'investiguer les autres membres de la famille particulièrement les frères et sœurs. En effet, cette maladie grave peut maintenant être contrôlée efficacement pourvu que le traitement soit commencé assez tôt;

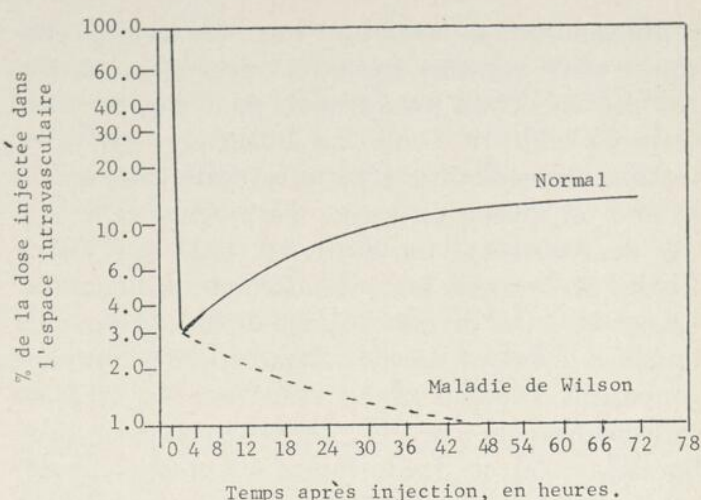


Fig. 1. — A la suite d'une injection de cuivre radioactif (Cu^{64}) il y a une baisse rapide et importante de la radioactivité au niveau du plasma de l'individu normal et du patient avec une maladie de Wilson. Dans les heures qui suivent, il y a une remontée de la radioactivité chez le normal mais non chez le malade. Cette remontée de la radioactivité est due à l'incorporation du cuivre radioactif dans la céruloplasmine; celle-ci est déficiente chez le patient avec une maladie de Wilson.

le but de celui-ci sera de diminuer la teneur en cuivre des différents tissus. Il sera donc de mise de donner une diète pauvre en cuivre et d'employer un agent chélateur tel que la D-penicillamine. Celle-ci a été introduite par Walshe en 1956 (3) et est rapidement devenue le médicament de choix dans cette maladie. Cette substance permet la mobilisation du cuivre contenu en quantité exagérée dans tous les tissus mais spécialement dans le cerveau, le foie, les reins et la cornée. Le cuivre ainsi mobilisé est excrété par la voie rénale. L'administration prolongée de ce médicament cause habituellement une amélioration notable: les signes neurologiques régressent et il y a amélioration de la fonction hépatique. C'est donc dire qu'un traitement précoce est très important si on veut éviter des lésions tissulaires irréversibles.

Nous croyons donc que tout enfant ayant une atteinte hépatique chronique ou sub-aiguë de cause inconnue n'a pas été étudié d'une façon adéquate, tant qu'il n'y a pas eu un examen avec la lampe à fente et les tests biochimiques nécessaires pour déceler une maladie de Wilson.

TROUBLES DU MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

La tyrosinémie et tyrosylurie héréditaire

La tyrosinémie et tyrosylurie héréditaire est la plus récente maladie du métabolisme décrite pouvant provoquer le développement d'une cirrhose chez l'enfant. Il existe actuellement une certaine

confusion dans la littérature entre les termes tyrosinose et tyrosinémie (en effet, récemment ceux-ci ont été employés tour à tour pour décrire cette nouvelle entité). Dans les 2 cas, il s'agit d'un trouble du métabolisme de la tyrosine mais qui se situe à un niveau différent. Le premier et le seul cas de tyrosinose fut décrit en 1927 par Grace Medes et il semble bien, à la lumière des connaissances actuelles du métabolisme de la tyrosine, que le tableau clinique de myasthénie grave décrit chez ce patient résultait d'une déficience en tyrosine transaminase du foie (4). Zetterstrom et ses collaborateurs (5) en Suède furent les premiers à décrire cette condition récente qu'est la tyrosinémie et tyrosylurie héréditaire bien que l'on puisse retracer antérieurement dans la littérature la description de cinq ou six autres cas. Cette maladie est d'une importance toute particulière dans la Province de Québec, spécialement dans les régions du Lac St-Jean et du Saguenay où J. Larochelle et ses collaborateurs ont pu retracer un nombre important de patients ayant cette maladie (6). La tyrosinémie et tyrosylurie consiste en un trouble héréditaire probablement autosomique récessif caractérisé par un défaut de croissance, une hépatosplénomégalie avec cirrhose nodulaire du foie et un syndrome de Toni-Debré-Fanconi avec rachitisme résistant. Du point de vue biochimique, il y a une élévation sanguine en tyrosine et plus tardivement en méthionine en même temps qu'une excrétion urinaire accrue en tyrosine, en acide p-hydroxyphénylpyruvique, p-hydroxyphénylacétique et p-hydroxyphényllactique. La présence en quantité excessive de ces derniers métabolites laisse supposer une absence ou une diminution de l'activité de l'enzyme p-hydroxyphénylpyruvique oxydase nécessaire à la dégradation de l'acide p-hydroxyphénylpyruvique venant de la tyrosine. Effectivement, il a été démontré chez les patients atteints de cette maladie que l'activité de cette enzyme est habituellement très diminuée ou absente (4). Les tests de laboratoire révèlent également des tests hépatiques anormaux, une anémie, une hypoprotéïnémie, un taux anormal de la prothrombine, une hypophosphatémie et une amino-acidurie.

Nous avons dans notre matériel clinique trois patients qui sont morts de cette maladie et dont nous avons résumé les principaux faits saillants sur le Tableau II. Les 3 patients se sont présentés pour un défaut de croissance entre 3 et 5 mois. Une cirrhose hépatique rapidement progressive était présente chez les 3, de même qu'un rachitisme, bien que léger et transitoire chez l'un d'eux,

et des troubles de la fonction tubulaire du rein. Ces 3 patients ont présenté des phénomènes d'hypoglycémie et deux avaient une anémie hémolytique légère. Les 3 patients sont décédés entre 9 mois et 4 ans; l'un d'eux a présenté un hépatôme malin comme complication terminale. Il est à noter que cette association hépatôme malin et tyrosinémie a été rapportée chez quelques patients et il semblerait que l'accumulation de certains métabolites mentionnés plus haut pourraient avoir une action cancérogène sur le foie. Il faut également ajouter ici que les patients souffrant de cette maladie se divisent en 2 groupes, bien qu'il y ait des intermédiaires. Dans un groupe, la maladie se manifeste durant les premiers mois de vie et la mort survient en insuffisance hépatique en 6 à 8 mois. Dans l'autre groupe, le début de la maladie est plus tardif et les symptômes se présentent sous forme d'insuffisance tubulaire rénale et d'insuffisance hépatique chronique, l'évolution est plus longue et les patients meurent durant les premières décades.

Un certain nombre d'auteurs ainsi que nous-mêmes avons traité cette maladie avec une diète pauvre en tyrosine et en phénylalanine et les résultats obtenus sont des plus encourageants tant du point de vue clinique que chimique (7, 8, 36). Il

TABLEAU II
RÉSUMÉ DES PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES
DE 3 PATIENTS AVEC TYROSINÉMIE ET
TYROSYLURIE HÉRÉDITAIRE

	<i>B. Har.</i> M	<i>E. Ron</i> M	<i>C. Ron</i> F
Sexe			
Histoire familiale	2 autres enfants en bonne santé	1 sœur atteinte	1 frère atteint
Consanguinité	— ?		—
Grossesse	Normale et à terme	Normale et à terme	Normale et à terme
Poids de naissance, kg	4.17	3.40	3.35
Age au début de la maladie, mois	3	5	4
Premier symptôme	Défaut	de	croissance
Manifestations cliniques:			
Cirrhose	+	+	+
Rachitisme	±	+	+
Trouble tubulaire rénal	+	+	+
Anémie hémolytique	+	±	+
Hypoglycémie	+	+	+
Retard mental	—	±	—
Age au décès, année	1½	4	9/12
Cause du décès	Septicémie à <i>E. Coli</i>	Hépatôme	Insuffisance hépatique

sera donc très intéressant de voir les effets préventifs de cette diète chez les patients dont le diagnostic pourra être fait avant l'apparition des premiers symptômes.

TROUBLES DU MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

Comme pour beaucoup d'autres métabolismes, le foie joue un rôle important dans le métabolisme des hydrates de carbone. Aussi peut-on retrouver au niveau de cet organe à peu près toutes les enzymes nécessaires à l'incorporation et à la dégradation des sucres. Il y a maintenant un certain nombre de déficiences enzymatiques reconnues qui peuvent entraîner un bloc métabolique et quelques-unes d'entre elles, en plus de divers troubles cliniques, s'accompagnent d'une atteinte hépatique qui peut aboutir à une cirrhose. Dans la Figure 2, nous avons fait un schéma du métabolisme des sucres au niveau de la cellule hépatique tout en mettant en évidence les déficiences enzymatiques qui peuvent être rencontrées dans certaines cirrhoses.

La galactosémie congénitale

De ce groupe de maladie, la galactosémie congénitale est sans aucun doute la mieux connue tant au point de vue clinique que biochimique. C'est une maladie congénitale et héréditaire où le défaut primaire consiste en une inhabilité pour le patient à métaboliser le galactose d'une façon normale. Le galactose existe toujours dans la nature combiné au glucose pour former le lactose qui est le principal hydrate de carbone d'à peu près tous les laits. Après hydrolyse du lactose, au niveau intestinal, la quasi-totalité du galactose passe vers le foie via la veine porte où il sera converti en glu-

cose avant d'être utilisé. Chez l'individu galactosémique, un des enzymes qui sert à cette conversion, la galactose-1-phosphate uridyl transférase, est absent ou inactif (9, 10). C'est donc dire que les manifestations cliniques chez le sujet porteur de cette déficience enzymatique seront d'abord et avant tout reliées à l'ingestion du galactose, ce qui aura pour effet d'entraîner une accumulation de ce sucre et de galactose-1-phosphate (11) dans l'organisme; cette dernière substance semble avoir un effet toxique sur la plupart des cellules.

Dans la forme classique de la maladie, le nouveau-né est habituellement normal à la naissance, mais après quelques jours d'ingestion de lait, il présente des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, des périodes de déshydratation et il y a arrêt de croissance et habituellement perte de poids. L'atteinte hépatique se manifeste rapidement par l'apparition presque constante d'un ictère de type obstructif et transitoire et également par une augmentation progressive du volume du foie. Au début, le foie ne présente qu'une métamorphose graisseuse et qu'une fibrose intralobulaire. Cependant, si l'ingestion de lait continue, les bandes cellulaires hépatiques au pourtour des canalicules biliaires se transforment, entre 5 semaines et 6 mois, en structures pseudo-glandulaires et graduellement il y a remplacement du parenchyme hépatique par des nodules de régénérescence et l'image finale en est une de cirrhose (12). Un certain nombre de ces enfants meurent durant la période néonatale et habituellement, s'ils survivent pour 4 à 8 semaines avec les mêmes symptômes, il y a formation de cataractes bilatérales et un peu plus tard on ne peut manquer de voir les signes d'un retard mental (13). Le tableau clinique qui vient d'être décrit représente la forme sévère de la maladie et celle qui est rencontrée lorsque le galactosémique est laissé sous régime lacté. Ces malades meurent habituellement par dénutrition ou insuffisance hépatique. Il existe aussi des formes modérées qui présentent les signes classiques mais d'une façon moindre ou qui peuvent se révéler plus tard par un trouble bien précis comme une cirrhose, une cataracte ou un retard psycho-moteur (14). Ces formes modérées peuvent s'expliquer par une ingestion limitée en lactose ou encore par le développement d'une voie métabolique secondaire. Actuellement deux de ces voies sont connues: dans l'une (15), une enzyme, la pyrophosphorylase, permet la conversion du galactose-1-phosphate en UDP-galactose tandis que dans l'autre, une certaine quantité de galactose peut être transformée en D-xylulose

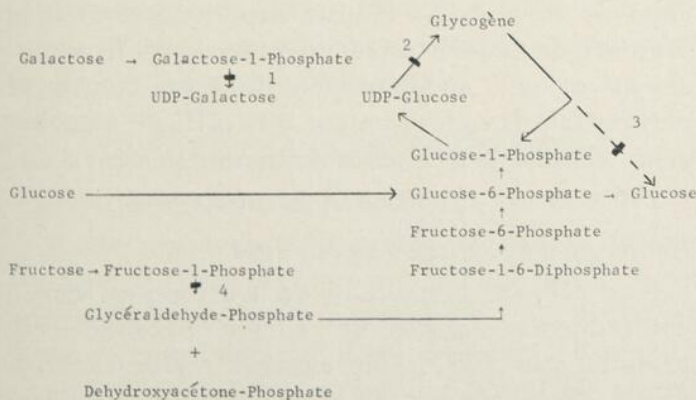


Fig. 2 — Métabolisme des sucres dans la cellule hépatique. Nous avons indiqué les blocs métaboliques qui peuvent être responsables du développement d'une cirrhose.

- 1 — Galactosémie congénitale
- 2 — Glycogénose (Type IV)
- 3 — Glycogénose (Type III)
- 4 — Intolérance héréditaire au fructose.

(16, 17). Cette dernière voie semble expliquer pourquoi quelques patients de race noire avec les signes classiques de la maladie peuvent métaboliser à un moment donné une certaine quantité de galactose. Le développement de cette voie métabolique n'a été rencontré jusqu'ici que chez les noirs et pour cette raison cette forme de galactosémie a été appelée la "negro variant".

De nombreux examens de laboratoire sont également normaux. Il y a habituellement présence de galactose dans les urines lorsque le patient est nourri au lait. Ce sucre réducteur pourra facilement être mis en évidence à l'aide du clinitest et identifié par chromatographie. Nous croyons cependant qu'il est important d'insister sur les points suivants: 1) Le clinitest ne sera positif chez ces patients que s'ils reçoivent au moment du test, un lait contenant du lactose. 2) Le "Test-Tape", utile pour déceler le glucose dans les urines, sera pour ainsi dire toujours négatif chez un galactosémique (quelques patients cependant, avec une fonction tubulaire rénale très altérée, pourront avoir un peu de glucose dans leurs urines). 3) De plus, la découverte de galactose dans les urines n'est pas un critère absolu de diagnostic puisqu'une hypergalactosémie avec galactosurie peut survenir dans des troubles hépatiques causés par une maladie différente; ceci est particulièrement vrai durant la période néonatale où une hépatite néonatale sévère peut s'accompagner de galactosurie.

Le meilleur critère de diagnostic avec la présence des signes cliniques est la démonstration dans les globules rouges d'une activité très réduite de l'enzyme galactose-1-phosphate uridyl transférase.

On pourra également mettre en évidence une fonction hépatique anormale tandis qu'une protéinurie et une aminoacidurie révéleront les lésions rénales.

Tous les signes, symptômes et anomalies biochimiques, traduisant une forme active de la maladie disparaîtront rapidement avec un régime sans galactose. Malheureusement si la maladie a évolué un certain temps, il pourra y avoir des séquelles hépatiques, oculaires ou cérébrales.

Les glycogénoses

Le glycogène est un polysaccharide de poids moléculaire élevé dont la molécule est faite de longues chaînes de molécules de glucose liées entre elles par des liaisons 1,4 sur lesquelles se greffent par des liaisons 1,6 d'autres chaînes également faites de molécules de glucose enchaînées par des liaisons 1,4. Les enzymes nécessaires à la synthèse

et dégradation du glycogène sont maintenant assez bien connus. Six de ces maladies et quelques variantes groupées sous le terme global de glycogénoses ont été décrites. Ces maladies, à l'exception d'une, s'accompagnent toujours entre autres signes d'une hépatomégalie. Cependant une cirrhose du foie ne semble devoir survenir que dans les 2 types de glycogénose où la structure du glycogène est anormale. L'un d'entre eux est le type IV connu aussi sous le nom de maladie d'Andersen. C'est une affection très rare ou très difficile à reconnaître car seulement 2 cas (18, 19) et possiblement trois autres (20) ont été décrits. Elle serait due à l'absence d'amylo 1,4-1,6 transglucosidase, enzyme qui crée les liaisons 1,6 de la molécule de glycogène. Il faut cependant noter que dans le cas original d'Andersen, il n'y a eu aucune étude enzymatique et que ce déficit a été déduit d'après la structure anormale du glycogène. Il se pourrait bien ici que l'on ne soit pas en présence de glycogène mais bien d'un polyside plus complexe. Dans l'autre type de glycogénose avec cirrhose possible du foie, le défaut est dû à l'inactivité ou à l'absence de l'enzyme débranchant amylo-1,6-glucosidase, qui rompt les liaisons 1,6 des molécules de glucose du glycogène. Cette maladie est le type III de Cori et est aussi connue sous le nom de maladie de Forbes. Le tableau clinique est voisin de celui de la maladie de Von Gierke avec cette différence que d'une part les symptômes, surtout pour ce qui a trait à l'hypoglycémie et les troubles de croissance, sont moins importants, tandis que d'autre part, la surcharge cardiaque et musculaire en glycogène est plus prononcée. Dans la description originale de cette maladie (21), le patient a présenté une hépatomégalie marquée en bas âge mais les tests hépatiques ne sont devenus anormaux qu'à l'âge de 12 ans. La biopsie hépatique révélait la présence de nodules de régénération dans le parenchyme et une augmentation du tissu conjonctif péri-portal. Il est cependant très difficile actuellement d'établir la fréquence du développement d'une cirrhose dans cette forme de glycogénose.

Intolérance héréditaire au fructose

L'intolérance héréditaire au fructose est due à une réduction marquée de l'enzyme phospho-fructose-aldolase (22). Cet enzyme scinde le fructose-1-phosphate en dihydroxyacétone-phosphate et en glycéraldéhyde. Comme résultat de cette déficience enzymatique, le fructose-1-phosphate s'accumule dans les cellules hépatiques et intestinales et inhibe la fructokinase (22, 23) expliquant ainsi la fructosémie élevée après ingestion de fructose.

Le fructose est un hexose abondamment répandu dans la nature et est présent dans la plupart des fruits soit sous forme de monosaccharide libre ou sous forme de saccharose. C'est donc dire que les symptômes n'apparaîtront qu'au moment du sevrage, lors de l'introduction dans la diète de fruits ou jus de fruits, ou encore beaucoup plus tôt, si l'enfant est alimenté avec un lait artificiel auquel on ajoute du "sucre de table", i.e. du saccharose. Les manifestations cliniques sont caractérisées par de l'anorexie, des vomissements, un retard staturopondéral, de fréquentes attaques d'hypoglycémie, perte de conscience et convulsions (23, 24). Le nourrisson devient rapidement cachectique et il y a développement d'une hépatosplénomégalie. Le dommage hépatique se manifeste par de l'ictère, une augmentation de l'activité des transaminases et l'apparition rapide au niveau du foie de lésions histologiques compatibles avec un début de cirrhose (25). Si l'apport de fructose continue les symptômes progressent et la mort s'ensuit. Évidemment les symptômes pourront varier en intensité selon la quantité de fructose ingérée. L'enfant plus vieux présentera de sévères douleurs épigastriques, nausées, distension abdominale, vomissements, diarrhée avec ou sans signes d'hypoglycémie (26), mais il apprendra rapidement à éviter les aliments contenant du fructose.

Les examens de laboratoire révéleront une fructosurie et une réduction marquée de la phosphofructose aldolase au niveau des cellules hépatiques (22) et des cellules des villosités intestinales (26).

Également, l'administration orale ou intraveineuse de fructose amènera une baisse de la glycémie et du phosphore sanguin. Les tests hépatiques sont en général anormaux et la présence d'une aminoacidurie et d'une protéinurie traduira les lésions rénales. Le traitement consiste évidemment à éliminer le fructose de la diète.

TROUBLE DES GLANDES EXOCRINES

La fibrose kystique du pancréas

Il est maintenant bien accepté que la fibrose kystique du pancréas est une maladie génétique et une maladie innée du métabolisme. Le défaut de base de cette maladie n'est cependant pas encore connu. On constate toutefois que la maladie affecte toutes les glandes exocrines et qu'elle se traduit généralement en bas âge par des symptômes respiratoires et gastro-intestinaux.

Au niveau du foie, il peut y avoir formation de concrétions éosinophiliques dans les canaux biliai-

res intrahépatiques pouvant causer une obstruction de ces canaux. L'image histologique qui en résulte est assez spécifique et représente une cirrhose biliaire focale. Une proportion importante de patients souffrant de fibrose kystique présentera ce type de cirrhose (28, 29, 30), mais la majorité de ceux-ci seront sans symptomatologie hépatique et auront des tests hépatiques normaux; ce ne sera qu'à l'autopsie que la lésion sera découverte.

Cependant chez un petit nombre de ces patients cette affection hépatique pourra se traduire cliniquement de 2 façons.

Ainsi on pourra constater durant les premiers mois de vie l'apparition d'un ictère obstructif (27). Cet ictère est habituellement transitoire et quelquefois il pourra constituer le seul symptôme initial sans les autres manifestations typiques de cette maladie, telles que stéatorrhée ou troubles pulmonaires. Pour cette raison, nous faisons de routine le dosage des chlorures de la sueur chez tous nos jeunes patients qui présentent un ictère de type obstructif durant les premiers mois de vie. Nous avons pu ainsi déceler de façon précoce deux cas de fibrose kystique du pancréas.

Également, quelques-uns de ces patients avec ce type spécial d'atteinte hépatique pourront présenter plus tard dans la vie des signes cliniques de cirrhose se manifestant par une hypertension portale, des hémorragies gastro-intestinales, de l'ascite et de l'hypersplénisme.

Certains auteurs croient que ces cas de cirrhose surviennent à la suite d'une déficience protéinique. Cependant les patients que nous suivons, et ceux que d'autres ont décrits, ne présentent pas et n'ont pas présenté de signes d'hypoprotéinémie. C'est pourquoi nous croyons que ces cas de cirrhose représentent un stade tardif de la cirrhose biliaire focale due à la maladie de base.

HÉMOGLOBINOPATHIE

Maladie à cellules falciformes (Sickle Cell Disease)

La maladie à cellules falciformes (Sickle Cell Disease) est due à une structure déficiente de l'hémoglobine, génétiquement déterminée, que l'on retrouve chez 7 à 13% de la population noire des États-Unis. Cette hémoglobine anormale est due au remplacement d'un seul acide aminé, à savoir l'acide glutamique, par de la valine dans la séquence des acides aminés formant la chaîne bêta. Cette structure anormale de l'hémoglobine dans la forme homozygote est responsable d'une anémie hémolytique chronique avec phases aiguës fréquen-

tes et interfère avec un apport sanguin adéquat des différents tissus. Le dommage hépatique dans cette maladie est fréquent et semble résulter de nombreux infarctissements d'origine ischémique causés soit par le blocage des capillaires sinusoides par les érythrocytes anormaux soit par des phénomènes thrombotiques localisés, secondaires à la thromboplastine venant de ces mêmes cellules (31). Song, à l'autopsie de 31 cas, a trouvé une anomalie histologique du foie chez tous, et 9 d'entre eux présentaient des signes de cirrhose post-nécrotique (32).

DISCUSSION

Nous avons limité notre exposé aux causes métaboliques de cirrhose hépatique. Comme nous l'avons dit plus haut, bien souvent les troubles hépatiques font partie d'un tableau clinique bien caractéristique de la maladie responsable de la cirrhose. Cependant ces maladies, en particulier la maladie de Wilson, la tyrosinémie, la galactosémie congénitale, la fructosémie et la fibrose kystique, peuvent se manifester tout d'abord par des troubles hépatiques. A l'heure actuelle, 50% des cas de cirrhose demeurent, même après investigation sérieuse, sans diagnostic étiologique précis. Il ne fait aucun doute cependant, qu'un certain nombre de ces cas sont la résultante de troubles du métabolisme que nous ne pouvons déceler avec nos moyens actuels.

Nous pensons particulièrement à ces cas de cirrhose qui peuvent survenir à la suite de ce syndrome encore très mal défini: l'hépatite néonatale. De nombreuses causes ont été proposées pour expliquer ce syndrome responsable d'environ vingt-cinq pour cent des cas d'ictère obstructif durant la période néonatale et se caractérisant par l'apparition de cellules géantes multinucléées au niveau du foie, mais aucune d'entre elles n'a réellement fait sa preuve. La nature familiale en a été cependant bien démontrée tout d'abord par Hsia (33) et plus récemment par Cassaday et ses collaborateurs (34) qui, en revoyant la littérature des dix dernières années, ont pu retracer dix-huit familles chez qui, une hépatite néonatale, prouvée histologiquement chez treize d'entre elles, s'est manifestée chez plus d'un membre.

Nous pensons également à ces cas de cirrhose de type familial où deux ou plusieurs membres d'une même famille peuvent être atteints. Iber et Maddrey ont rapporté huit familles où vingt-quatre cas de cirrhose pouvaient être décelés (35). Ces auteurs ont de plus fait une revue de la littérature à ce sujet

et concluent que des facteurs génétiques sont en jeu et que l'hérédité, chez toutes ces familles sauf une, est compatible avec un mode de transmission autosomique et récessif. Ils ont de plus constaté que l'âge du début de la cirrhose, l'évolution clinique et l'histologie étaient semblables pour chaque membre d'une même famille mais différaient d'une famille à l'autre.

Évidemment, nous ne concluons pas, parce que des facteurs génétiques entrent en jeu, qu'il y a nécessairement un trouble du métabolisme puisque ces différents facteurs peuvent tout simplement favoriser, par exemple, l'atteinte hépatique par un agent extérieur. Cependant nous croyons que certains troubles du métabolisme, inconnus pour le moment, peuvent être à l'origine de plusieurs de ces cas et de bien d'autres.

CONCLUSION

En terminant, nous voudrions insister sur les points suivants:

1) Devant un enfant atteint de cirrhose, le plus grand effort devrait être fait pour arriver à un diagnostic étiologique. Nous ne voyons aucun inconvénient à l'utilisation des termes de cirrhose juvénile, cirrhose biliaire, cirrhose post-nécrotique et ainsi de suite, en autant que ceux qui les utilisent s'en servent pour décrire un état donné et que cela ne devienne pas une source de contentement et partant favorise un manque d'investigation.

2) Nous voudrions aussi rappeler que le diagnostic de cirrhose post-hépatite ne devrait être posé qu'avec grande réserve et seulement après élimination des autres facteurs étiologiques. En effet, tant que le virus de l'hépatite infectieuse ne pourra être mis en évidence, la preuve du développement d'une cirrhose à la suite d'une hépatite infectieuse sera toujours très difficile à faire; ceci particulièrement en pédiatrie où l'hépatite infectieuse se manifeste habituellement d'une façon moins sévère que chez l'adulte.

Résumé

Nous avons revu les maladies connues du métabolisme qui peuvent favoriser le développement d'une cirrhose chez l'enfant. Une brève description de chacune d'entre elles a été faite et leur relation avec le développement d'une cirrhose a été discutée.

Summary

We have reviewed the known metabolic disorders which may induce the development of a cirrhosis in children. A brief description of each one of them has been given and their relation with cirrhosis discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. WALSHE, J. M.: Wilson's Disease. *Arch. Dis. Childhood*, **37**: 253, 1952.
2. SASS-KORTSAK, A.; JACKSON, S. J. et CHARLES, A. F.: Studies on ceruloplasmin. *Vox Sanguinis*, **5**: 187, 1960.
3. WALSHE, J. M.: Penicillamine, a new oral therapy for Wilson's disease. *Amer. J. Med.*, **21**: 487, 1956.
4. LA DU, B. N.: The enzymatic deficiency in tyrosinemia. *Amer. J. Dis. Child.*, **113**: 54, 1967.
5. ZETTERSTROM, R.: Tyrosinosis. *Annals of the New York Acad. of Sci.*, **111**: 220 (30 déc.) 1963.
6. LAROCHELLE, J.; PRIVE, L. et MORTEZAI, A.: 29 cas de cirrhose chez le nourrisson dont 14 familiaux. Présenté devant la Société Canadienne de Pédiatrie, Ottawa, 1965, et au symposium canadien sur la tyrosinémie, Toronto, le 8 mars, 1966.
7. GENTZ, J.; LINDBLAD, B.; LINDSTEDT, S.; LEVY, L.; SHASTEEN, W. et ZETTERSTROM, R.: Dietary treatment in tyrosinemia (tyrosinosis). *Amer. J. Dis. Child.*, **113**: 31, 1967.
8. HALVORSEN, S.: Dietary treatment of tyrosinosis. *Amer. J. Dis. Child.*, **113**: 38, 1967.
9. HALCKAR, H. M.; ANDERSON, E. P. et ISSELBACHER, K. J.: Galactosemia, a congenital defect in a nucleotide transferase: a preliminary report. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **42**: 49, 1956.
10. ISSELBACHER, K. J.; ANDERSON, E. P.; KURAHASKI, K. et KALCKAR, H. M.: Congenital galactosemia, a single enzymatic block in galactose metabolism. *Science*, **123**: 635, 1956.
11. SCHWARZ, V.: The value of gal-phosphate determination in the treatment of galactosemia. *Arch. Dis. Childhood*, **35**: 428, 1960.
12. SMETANA, H. F. et OLEN, E.: Hereditary galactose disease. *Amer. J. Clin. Path.*, **38**: 3, 1962.
13. STANBURY, J. B.; WYNGAARDEN, J. B. et FREDRICKSON, D. S.: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, p. 178, 2e ed. McGraw-Hill Book Co., édit., New York, 1966.
14. HSIA, D. Y.-Y. et WALPER, F. A.: Variability in the clinical manifestations of galactosemia. *J. Pediat.*, **59**: 872, 1961.
15. ISSELBACHER, K. J.: A mammalian uridine diphosphate galactose pyrophosphorylase. *J. Biol. Chem.*, **232**: 429, 1958.
16. SEGAL, S.; BLAIR, A. et TOPPER, Y. J.: Oxidation of carbon-14 labelled galactose by subjects with congenital galactosemia. *Science*, **136**: 150, 1962.
17. CUATRECASAS, P. et SEGAL, S.: Galactose conversion to D-xylulose: an alternate route of galactose metabolism. *Science*, **153**: 549, 1966.
18. ANDERSEN, D. H.: Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. *Lab. Invest.*, **5**: 11, 1956.
19. SIDBURY, J. B.; MASON, J.; BURNS, W. B. Jr. et RUEBNER, B. H.: Type IV glycogenosis. Report of a case proven by characterization of glycogen and studied at necropsy. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **111**: 157-181, 1962.
20. CRAIG, J. M. et UZMAN, L.: A familial metabolic disorder with storage of an unusual polysaccharide complex. *Pediatrics*, **22**: 20, 1958.
21. FORBES, G. B.: Glycogen disease: report of a case with abnormal glycogen storage structure in liver and skeletal muscle. *J. Pediat.*, **42**: 645, 1953.
22. FROESCH, E. R.; WOLF, H. P.; BAITSCH, H.; PRADER, A. et LOBBART, A.: Hereditary fructose intolerance. An inborn defect of hepatic fructose-1-phosphate splitting aldolase. *Amer. J. Med.*, **34**: 151, 1953.
23. JEUNE, M.; PLANSON, E.; COTTE, J.; BONNEFOY, S.; NIVELON, J. L. et SKOSOWSKY, J.: L'intolérance héréditaire au fructose. *Pédiatrie*, **16**: 605, 1961.
24. LELONG, M.; ALAGILLE, D.; GENTIL, C.; COLIN, J.; TUPIN, J. et BOUQUIER, J.: Cirrhose hépatique et tubulopathie par absence congénitale de l'aldolase hépatique. *Bull. et mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **113**: 58, 1962.
25. LEVIN, B.; OBERHOLZER, V. G.; SMODGRASS, G. J. A. I.; STIMMER, L. et WILMERS, M. J.: Fructosemia: an inborn error of fructose metabolism. *Arch. Dis. Childhood*, **38**: 220, 1963.
26. CORNBLATH, M. et SCHWARTZ, R.: *Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy*, p. 177-190, W. B. Saunders Company, Philadelphie et Londres, édit., 1966.
27. GATZIMOS, C. D. et JOWITT, R. H.: Jaundice in mucoviscidosis. *A.M.A.J. Dis. Children*, **89**: 182, 1955.
28. BODIAN, M.: *Fibrocystic disease of the pancreas*. Heinemann, édit., Londres, 1957.
29. CRAIG, J. M.; GELLIS, S. S. et HSIA, D. Y.-Y.: Cirrhosis of the liver in infants and childhood. *Amer. J. Dis. Child.*, **90**: 299, 1955.
30. di SANT'AGNESE, P. A. ET BLANC, W.: A distinctive type of biliary cirrhosis of the liver associated with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, **18**: 387, 1956.
31. DACIE, J. V.: *The hemolytic anemias*. Pt. 2, 2nd ed., p. 262. Grune and Stratton, édit., New York, 1960.
32. SONG, Y. S.: Hepatic lesions in sickle cell anemia. *Amer. J. Path.*, **33**: 331, 1957.
33. HSIA, D. Y.-Y.; BOGGS, J. D.; DRISCOLL, S. G. et GELLIS, S. S.: The genetic components of neonatal hepatitis. *Amer. J. Dis. Child.*, **45**: 485, 1958.
34. CASSADAY, G.; MORRISON, A. B. et COHEN, M. M.: Familial "giant cell" hepatitis in infancy. *Amer. J. Dis. Child.*, **107**: 456, 1964.
35. POPPER, H. et SCHAFFNER, F.: *Progress in Liver Diseases*. Vol. II, p. 290-302, Grune et Stratton, édit., New York et Londres, 1966.
36. SASS-KORTSAK, A.; FICICI, S.; PAUNIER, L.; KOOH, S. W.; FRASER, D. et JACKSON, S. H.: Clinical and biochemical study of three patients with tyrosyluria. *Can. Med. Ass. J.*: Paraître sous peu.

ÉTUDE SUR L'ÉTIOLOGIE VIRALE DES INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT

G. BRILLON¹ et L. LAFLEUR²

INTRODUCTION

De toutes les infections aiguës qui nécessitent une consultation médicale, les infections des voies respiratoires continuent d'occuper la première place du point de vue de la morbidité tant chez l'adulte que chez l'enfant. La moyenne des infections des voies respiratoires pour l'adulte se situerait aux environs de 6 épisodes par année (1); en ce qui concerne l'enfant normal, une étude épidémiologique de Valadian et collaborateurs (2) a démontré que 83% des maladies qu'il présente de la naissance à l'âge de 18 ans sont dues à des pathologies infectieuses de l'arbre respiratoire.

Même si les antibiotiques ont pu jusqu'à un certain point diminuer le taux de mortalité dû à des complications d'étiologie bactérienne, ils n'ont guère modifié l'allure sévère que ces infections revêtent d'emblée chez l'enfant, en particulier chez le nourrisson et chez celui d'âge pré-scolaire, en raison du fait qu'elles sont dues au virus "per se".

Au cours du présent travail, nous donnons le rapport d'une étude entreprise dans le but de mettre en lumière les virus prévalants dans la population infantile de Montréal et des environs lors d'infections respiratoires.

A — ASPECTS CLINIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES

L'étude porte sur un certain nombre d'enfants âgés de moins de 5 ans, admis à l'Hôpital Sainte-Justine de juin 1966 à avril 1967, souffrant d'infections aiguës des voies respiratoires. Nous avons d'emblée éliminé de notre étude les enfants présentant des maladies respiratoires chroniques dues à des troubles métaboliques, à des facteurs allergiques ou encore à des malformations congénitales; nous avons également exclu de notre étude les enfants dont le début de l'épisode infectieux datait de plus de 5 jours ainsi que ceux dont les signes respiratoires ne traduisaient qu'une phase prodromale d'une fièvre éruptive généralisée comme la rougeole, la rubéole, etc.

¹ Candidat à une maîtrise ès sciences. Département de Microbiologie et Immunologie de l'Université de Montréal et Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Sainte-Justine. Boursier du Conseil National de Recherches.

² M.Sc., F.R.C.P.(C), assistant professeur. Département de Microbiologie et Immunologie de l'Université de Montréal, Laboratoire de Virologie de l'Hôpital Sainte-Justine.

Dans la mesure du possible, nous avons tenté de limiter notre étude aux seuls enfants dont les données cliniques, hématologiques et radiologiques (RX pulmonaire avec incidence en antéro-postérieur et en latéral) disponibles moins de 24 heures après l'admission laissaient soupçonner une étiologie virale.

Une étude rétrospective des dossiers médicaux nous a par la suite permis, en nous basant sur les critères adoptés par la majorité des auteurs (3), de classer les diverses pathologies dans l'une ou l'autre des catégories suivantes:

- 1° I.V.R.S. comprenant pharyngite, amygdalite, sinusite, etc.
- 2° Laryngite striduleuse ou laryngo-trachéo-bronchite.
- 3° Bronchiolite.
- 4° Broncho-pneumonie, pneumonie.

B — MATÉRIEL ET MÉTHODES DE LABORATOIRE

a) Prélèvements

Nous avons pratiqué un écouvillonnage de la gorge à l'aide d'une tige montée à la phase aiguë de la maladie soit, dans la plupart des cas, dans les 24-48 heures qui ont suivi l'admission. Nous avons également obtenu un prélèvement de 5 à 10 cc de sang chez chacun des enfants, le lendemain alors qu'il était gardé à jeun, et tenté d'obtenir chez ces mêmes enfants un deuxième sérum 14 à 21 jours plus tard.

b) Manipulation des prélèvements de gorge

Les écouvillons étaient immédiatement déposés dans des tubes vissés renfermant 2 à 3 cc de solution balancée de Hank's additionnée d'hydrolysate de lactalbumine. Les prélèvements dirigés sans délai au laboratoire étaient aussitôt aspirés à l'aide d'une seringue et filtrés sur des filtres Millipore³ (porosité de 0.45 μ) afin d'éliminer bactéries et levures, après quoi 0.2 cc de solution ainsi filtrée étaient ensemencés dans chacun des tubes renfermant soit des cellules Hela, soit des cellules de reins de singe Cercopithecus Aethiops. Parce que déjà décrites d'une façon détaillée, nous passons sous silence les données techniques sur l'isolement et l'identification des divers virus (4).

c) Épreuves sérologiques

Sur chaque paire de sérums, nous avons recherché les anticorps fixateurs du complément en utilisant les antigènes suivants: Influenzae A et B, Adenovirus, Para Influenza I, II, III et Virus respiratoire Syncytial.

³ Millipore Ltd.

C — RÉSULTATS

Au cours des 11 mois qu'a duré notre étude, 93 enfants ont fait l'objet de recherches virales. Le Tableau I, tout en nous donnant la répartition des cas étudiés quant au mois et à la catégorie clinique, ne nous permet pas d'apprécier l'incidence réelle des infections respiratoires d'étiologie virale admises dans notre milieu hospitalier, puisque seuls les cas vus par l'un de nous lors de l'admission et pour lesquels nous avons nous-mêmes effectué les prélèvements font partie de notre étude. Tout au plus pouvons-nous affirmer que le nombre accru de cas étudiés de novembre à février correspond véritablement à un rythme d'admissions pour infections aiguës des voies respiratoires accéléré au cours de cette période.

Au total, 21 virus ont pu être isolés à partir des échantillons de gorge et identifiés comme appartenant soit au groupe des paramyxovirus ou à celui des adénovirus. Comme nous pouvons le constater sur le Tableau II, le groupe I.V.R.S. présente le pourcentage le plus élevé de cas positifs par rapport au nombre des cas étudiés. 12 des 21 virus isolés l'ont été au cours de la période de novembre 1966 à mars 1967 (Tableau III).

TABLEAU I

diag. mois	I.V.R.S.	Laryn- gite	Bron- chiolite	Br. pneum. pneum.	Total
Juin 1966	1	0	2	4	7
Juillet	0	0	0	1	1
Août	3	0	0	1	4
Sept.	4	1	0	2	7
Oct.	5	4	0	2	11
Nov.	0	8	8	2	18
Déc.	2	0	8	1	11
Janv. 1967	0	7	1	1	9
Fév.	1	7	2	0	10
Mars	0	7	0	0	7
Avril	0	8	0	0	8
Total	16	42	21	14	93

TABLEAU II

clinique virus	Para I	Para III	Adéno I	Adéno II	Adéno III	Adéno V	Total virus	No. cas	% isol.
I.V.R.S.	0	1	2	1	3	1	8	22	36.3%
Bronchiolite	0	0	0	0	0	0	0	20	0 %
Laryngite	7	3	0	0	1	0	11	40	27.5%
Br. Pneum. Pneum.	1	0	0	1	0	0	2	11	18.1%
Total	8	4	2	2	4	1	21	93	22.5%

TABLEAU III

virus mois	Juin 66	Juillet	Août	Sept.	Oct.	Nov.	Déc.	Janv. 67	Fév.	Mars	Avril
Para I						2	1	2	3		
Para III		1				2			1		
Adéno I	1				1						
Adéno II	1		1								
Adéno III			1	2				1			
Adéno V			1								
TOTAL	2	1	3	2	1	4	1	3	4		

TABLEAU IV

Clinique	No. de paires de sérums	NO. DE CAS POSITIFS						
		Inf. A	Inf. B	Adéno-virus	Para. I	Para. II	Para. III	R.S.
I.V.R.S.	9			1			1 x	2
Bronchiolite	12					1	2	1
Laryngite	14			1 xx	1 xxxx		6 xxx	4
Br. Pneum. Pneum.	1							
TOTAL		0	0	1	1	1	9	6

x paire de sérum également pour virus Respiratoire Syncytial.
 xx adénovirus III isolé, positif également pour virus Para. III.
 xxx Para. III isolé, positif également pour Para. III et R.S.
 xxxx aussi positif pour virus Para. III.

La recherche des anticorps sériques permettant de confirmer une étiologie virale n'a pu être effectuée que chez 6 des malades dont l'écouvillonnage a été positif. Sur les 6 prises de sérums étudiés, 3 présentaient une augmentation quadruple d'anticorps correspondant au virus isolé. Deux autres présentaient une double augmentation significative d'anticorps dont une correspondant au virus retrouvé dans la gorge. Nous avons étudié 30 autres paires de sérum provenant d'enfants pour lesquels nous n'avons pas réussi à mettre de virus en évidence dans les échantillons obtenus et par les méthodes utilisées. Plus de la moitié des sérums nous ont permis d'observer une augmentation importante d'anticorps en particulier pour les virus Para Influenzæ III ou Respiratoire Syncytial; deux paires de sérum prouvaient une double infection virale récente. Enfin, en 3 occasions, nous avons observé des augmentations moins du quadruple pour les virus ci-haut mentionnés en raison d'une présence d'anticorps dans les sérums de la phase aiguë. Nous avons résumé dans le Tableau IV les résultats des épreuves sérologiques.

D — DISCUSSION

Notre étude ayant porté sur des enfants atteints d'infection respiratoire dont l'étiologie nous apparaissait d'emblée comme étant tout probablement virale, il n'est pas étonnant de constater que chez aucun de nos cas une culture bactériologique des sécrétions de la gorge n'a décelé de bactéries pathogènes.

Si nous comparons notre étude à d'autres plus complètes faites antérieurement, nous constatons que notre pourcentage d'isolement viral dans la

gorge, qui est de 22.5%, est assez élevé. En effet, Beem (5) rapporte une étude de 424 enfants chez qui il a isolé 126 virus, soit un pourcentage d'isolement de 29.7%. Tenant compte du fait que des 126 isolements 87 révélaient du virus respiratoire syncytial, il nous est permis de supposer que si nous avions pu isoler ce virus nous aurions augmenté d'autant notre taux d'isolement. De son côté Parrot (6) rapporte une étude sur 8,000 enfants faite d'octobre 1957 à juin 1961. Son pourcentage d'isolement est extraordinaire, soit 68%. Mais de ce 68%, 28% mettaient en évidence du virus respiratoire syncytial et 10% du PPLO: deux microorganismes qui, pour le moment, n'ont pu être isolés dans notre étude.

Les auteurs (7) s'accordent à dire que les chances d'isolement du virus respiratoire syncytial de même que des rhinovirus sont de beaucoup plus nombreuses, si nous tentons l'isolement sur des cellules diploïdes d'origine fœtale humaine que sur des cellules courantes comme les cellules de rein de singes ou les cellules Hela. Nous avons, pour notre part, tenté à plusieurs reprises au cours de notre étude de mettre sur pied ces types de cellules. Celles-ci nous sont parvenues de trois endroits différents, mais malheureusement, pour des raisons biologiques et techniques, elles n'ont pas survécu. Selon Hayflick (8) ces cellules en culture passent par trois phases. La première phase ne durant que quelques semaines est la phase d'implantation des cellules sur la paroi du verre. La seconde phase est plus longue (2 à 10 mois); elle correspond à une multiplication logarithmique des cellules. La dernière phase est celle de la dégénérescence. Le tout se fait sur une période de 50 passages environ,

Comme, dans notre cas, les cellules ne nous provenaient pas avant le trentième passage, donc très près de la phase de dégénérescence, nous croyons que ce put être là une cause de notre insuccès.

Au sujet des mycoplasmes, nous n'avons pas cru opportun de les rechercher systématiquement dans notre étude. Il semble en effet que pour des enfants en bas de cinq ans le pourcentage d'isolement des PPLO soit très faible (9). Comme c'était notre cas, nous n'y avons pas accordé d'importance.

Nous aurions peut-être aussi augmenté notre taux d'isolement viral, si nous avons manipulé nos échantillons de gorge de façon différente. Si nous consultons la littérature, nous nous apercevons que nous sommes à peu près les seuls à filtrer nos échantillons sur filtre millipore, la plupart des auteurs ne filtrant pas mais y ajoutant des antibiotiques. Nous avons cru, par cette méthode, éviter l'acidification de nos milieux et augmenter nos chances d'isolement; mais maintenant nous nous demandons si ce n'est pas l'inverse qui se produit, si nous ne perdons pas des virus qui seraient présents dans des cellules ou des parcelles de cellules qui, elles, ne traversent pas le filtre.

Résumé et conclusion

Nous avons entrepris une étude pour isoler les virus respiratoires chez les enfants atteints d'infection respiratoire à l'Hôpital Sainte-Justine. Sur 93 cas, 21 virus ont pu être isolés. Le pourcentage d'isolement le plus élevé l'a été pour les infections

respiratoires hautes. L'isolement aurait été plus élevé pour les infections respiratoires basses si nous avons pu mettre en évidence le virus respiratoire syncytial (10, 6).

Summary

Twenty-one viruses have been isolated from ninety-three cases of respiratory infections. The "high" type of respiratory infections yielded a higher percentage of viruses than the "low" type of respiratory infections. This discrepancy is partly due to the failure to isolate the Respiratory Syncytial virus.

BIBLIOGRAPHIE

1. DINGLE, N. H.; BADGER, G. F.; FELLER, A. E.; HODGES, R. G.; JORDAN, W. S. Jr. et RAMMELKAMP, C. H.: A Study of illness in a group of Cleveland families. I. Plan of study and certain general observations. *Amer. J. Hyg.*, 58: 16, 1953.
2. VALADIAN, I.; STUART, H. C. et REED, R. B.: Contributions of respiratory infections to the total illness experiences of healthy children from birth to 18 years. *Amer. J. Pub. Health*, 51: 1320, 1961.
3. SUSSMAN, S.; GROSSMAN, M.; MAGOFFIN, R. et SCHIEBLE, J.: (16 alphamethyl, 9 alpha-fluoroprednisolone) in obstructive respiratory tract infections in children. A controlled study. *Pediatrics*, 34: 851, 1954.
4. LAFLEUR, L.; POIRIER, R. et MARTINEAU, B.: Etude du virus respiratoire syncytial et autres virus dans les infections des voies respiratoires à l'Hôpital Sainte-Justine. *Un. Méd. Canada*, 93: 521-530, 1964.
5. BEEM, M.; WRIGHT, F. H.; FASAN, D. M.; SGERER, R. et OEHME, M.: Observations on the etiology of acute bronchiolitis in infants. *J. Pediat.*, 61: 864-869, 1962.
6. PARROTT, R. H.: Viral respiratory tract illnesses in children. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 39: 629-648, 1963.
7. ANDERSON, J. M. et BEEM, M. O.: Use of human Diploid Cell cultures for Primary Isolation of Respiratory Syncytial Virus. *P.S.E.B.M.*, 121: 205-209, 1966.
8. HAYFLICK, L. et MOORHEAD, P. S.: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell. Res.*, 25: 585-621, 1961.
9. SUSSMAN, S. J.; MAGOFFIN, R. L.; LENNETTE, E. H. et SCHIEBLE, J.: Cold agglutinins, Eaton agent, and respiratory infections in children. *Pediatrics*, 38: 571-577, 1966.
10. COATES, H. U. et CHANOCK, R. M.: Clinical significance of Respiratory Syncytial Virus. *Postgrad. Med.*, 35: 460-465 (mai) 1964.

POLYCYTHÉMIE NÉO-NATALE

ASPECTS HÉMODYNAMIQUES

Jean-Claude FOURON, F.R.C.P.(C)¹

Il existe durant la première semaine de vie une polyglobulie dite physiologique; les limites normales en sont encore mal définies. D'après la récente publication de Moe (1), l'hémoglobine d'un nouveau-né normal de 2 à 6 jours de vie serait de 19.8 gm pour cent (D.S.: 2.4) et l'hématocrite de 65.9 pour cent (D.S.: 7.5) Des chiffres plus élevés ne sont pas rares cependant. Cette augmentation du volume total globulaire ou polycythémie s'accompagne parfois de retentissements cardiovasculaires graves (2-4). Cependant, aucune corrélation valable ne semble exister entre le degré d'élévation de l'hématocrite et l'apparition de ces symptômes cardio-vasculaires. Cinq des dix nouveau-nés avec cyanose et détresse cardio-respiratoire décrits par Gatti et collaborateurs (4) présentaient un hématocrite entre 61 et 71%. D'autres facteurs doivent donc être invoqués pour expliquer cette symptomatologie cardio-vasculaire. Nous nous proposons de montrer dans cet article comment les changements hémodynamiques varient selon que la polycythémie néo-natale s'accompagne ou non d'hypervolémie. A la lumière de ces données hémodynamiques, une attitude thérapeutique rationnelle sera dégagée.

CLASSIFICATION

Les différentes conditions susceptibles d'entraîner une polycythémie néo-natale peuvent se résumer dans le tableau suivant:

I — *Polycythémie avec hypervolémie*: — pré-natale: syndrome parabiologique des jumeaux identiques (3, 5), transfusion materno-fœtale "in utero" (6); — péri-natale: transfusion placentaire (7, 8), nouveau-né de mère diabétique (9).

II — *Polycythémie sans hypervolémie*: — pré-natale: syndrome d'insuffisance placentaire (10, 11), hyperplasie congénitale des surrénales (12), polyglobulie familiale (13).

Le syndrome parabiologique, connu déjà depuis assez longtemps, est d'un diagnostic relativement aisé, en présence de jumeaux univitellins de coloration et d'aspect physique différents. Tel n'est pas le cas des transfusions materno-fœtales décrites pour la première fois par Michael et Mauer

(6) et dont le diagnostic se vérifie par: 1) une réduction sensible du taux de l'hémoglobine fœtale, et 2) la mise en évidence de globules rouges maternels ou de macroglobulines (β_2M ou IgM) dans le sang du nouveau-né; plus récemment la présence de la fraction β_2A (ou IgA) des globulines était considérée comme un critère de diagnostic encore plus fiable (4).

La question de la transfusion placentaire est actuellement au centre de la grande controverse concernant le clampage précoce ou tardif du cordon ombilical (14). Une augmentation atteignant parfois 60% du volume sanguin initial peut être observée quand le cordon est ligaturé cinq minutes après l'accouchement, le bébé étant placé à 10 cm au-dessous du pubis (9). Cette transfusion rapide et massive qui ne cause en général aucun problème sérieux, peut quelquefois être mal tolérée surtout par les prématurés (15).

Quant à la polycythémie accompagnant le syndrome d'insuffisance placentaire, elle serait liée à une érythropoïèse stimulée durant la vie intra-utérine par l'hypoxie fœtale chronique (12). Nous avons récemment observé à l'Hôpital Maisonneuve un enfant illustrant bien ce syndrome. Produit d'une grossesse de 39 semaines, il pesait 2020 grammes à la naissance; plus d'un tiers de la surface du placenta, qui pesait 370 gms, paraissait non fonctionnel. L'enfant dans les premières 24 heures, avait un taux d'hémoglobine de 24.2 gm%, avec une hématocrite à 77.5%; la glycémie passa de 23 mg%, le premier jour, à 17 mg%, quarante-huit heures après. Son volume sanguin (calculé au bleu d'Evans) était de 195 ml, donc aux limites supérieures de la normale pour l'âge (16). Aucun signe de détresse cardio-vasculaire n'était présent.

Les autres conditions citées dans le tableau de classification ne sont observées qu'exceptionnellement. Il faudrait finalement signaler que le taux de l'hémoglobine ainsi que l'hématocrite tendent normalement à augmenter dans les premières heures de vie pas suite d'extravasation plasmatisque (17).

HÉMODYNAMIQUE

A) *Polycythémie avec hypervolémie*. C'est dans ce groupe, qu'à notre connaissance, les troubles cardio-vasculaires sont en général décrits. L'hyper-

¹ Département de Physiologie, Université de Montréal, et Section de Cardiologie infantile, Département de Pédiatrie, Hôpital Maisonneuve, Montréal, P.Q.

volémie dans ces cas fut soit prouvée (2) soit suggérée par l'érythrocytose toujours présente: aspect pléthorique, vultueux associé à une cyanose plus ou moins marquée des extrémités.

Nos connaissances sur le retentissement cardio-vasculaire de l'hypervolémie proviennent surtout d'études réalisées sur des sujets adultes (18) ou sur des animaux de laboratoires (19) également adultes. Une augmentation de 20 à 25% du volume sanguin entraînerait une hypertension veineuse associée à une élévation plus ou moins nette des pressions dans l'artère pulmonaire. Chez le chien adulte, l'hypervolémie s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque avec pressions systémiques normales et par conséquent, diminution de la résistance périphérique.

Plus rares sont les études concernant le nouveau-né. Toute application à l'enfant des données acquises chez l'adulte doit évidemment se faire avec grande réserve. Le système cardio-vasculaire de la période néo-natale, en effet, se singularise par la persistance d'éléments propres à la vie fœtale tels que le foramen ovale et le canal artériel. Le rôle joué par ces communications au cours de l'hypervolémie n'est pas connue. A notre connaissance, les seules études hémodynamiques de cette condition ont été réalisées sur des nouveau-nés humains, soit à la suite de transfusion placentaire (17), soit au cours d'exanguino-transfusion (20), soit enfin à l'occasion d'un cathétérisme cardiaque pour expliquer la cyanose avec défaillance cardiaque (4). Dans la plupart de ces publications il est fait mention des changements de pressions veineuse et pulmonaire, quelquefois de pressions artérielles, exceptionnellement du débit cardiaque, et en aucun cas des shunts possibles. De ces études, il ressort que le système circulatoire du nouveau-né semble s'accommoder moins aisément que l'adulte d'une augmentation aiguë du volume sanguin particulièrement en ce qui a trait au circuit pulmonaire. Dans ce circuit en effet, et au niveau de l'oreillette droite les pressions s'élèvent de façon nette, peut-être à cause de la résistance vasculaire pulmonaire normalement plus élevée à cette période de la vie. Quant à la pression systémique, Lind observait, à la suite de transfusion placentaire, une hypertension artérielle systolique modérée d'environ 80 mmHg, comparativement au chiffre moyen de 65 mmHg noté chez un groupe de nouveau-nés dont le cordon ombilical était ligaturé précocement. Cette différence cependant fut transitoire et les deux groupes avaient des chiffres de pression comparable après 3 ou 4 heures

de vie (17). Cette tendance à l'hypertension fut également notée par Wallgren (20). Se basant sur l'importance de la couche musculaire dans la paroi des artérioles pulmonaires et systémiques des jumeaux receveurs, Naeye, lui aussi, conclut à la présence d'hypertension artérielle prénatale dans le syndrome parabiologique (3).

Le rythme cardiaque au cours de l'hypervolémie néo-natale a été trouvé soit normal (20) soit, plus fréquemment, augmenté (2). La silhouette cardiaque apparaît souvent agrandie (20, 4) et des signes d'hypertrophie biventriculaire ne sont pas rares à l'électrocardiogramme, fréquemment associés à une onde P pulmonaire (4).

Nos connaissances s'arrêtent là, probablement à cause des grandes difficultés qu'offrent l'étude du débit cardiaque dans de telles circonstances. L'application du principe de Fick exige l'évaluation de la consommation d'oxygène pour chaque cas: les modifications du métabolisme par l'augmentation probable du débit cardiaque et la détresse respiratoire souvent associée rendent inutilisables les tables de consommation d'oxygène basées sur l'âge ou le poids. Les courbes de dilution sont également d'application difficile en présence de multiples shunts.

Nous avons récemment pu obtenir simultanément le débit pulmonaire à l'aide d'un débitmètre électromagnétique et le tracé de pression dans l'aorte ascendante, l'artère pulmonaire, l'oreillette gauche et l'oreillette droite chez des agneaux nouveau-nés. Pour faciliter l'interprétation des tracés du débit, le canal artériel était ligaturé au début de l'expérience. Le volume sanguin pouvait alors être modifié par injection de sang maternel et l'adaptation cardio-vasculaire étudiée. Sans entrer dans les détails de méthodologie qui seront exposés à l'occasion d'une publication ultérieure, soulignons que les animaux étaient endormis au Nembutal, leurs poumons ventilés par un respirateur avec une pression positive de 4 cm d'H₂O environ, et leur pH, pO₂, PCO₂ maintenus constants. La déflexion de l'intégrateur de la courbe du débit était calibrée par une courbe de dilution faite en duplicata au début de l'expérience. Les hématocrites étaient toujours artériels. La Fig. 1 (A et B) montre les résultats obtenus chez un agneau de 3 jours pesant 3.9 kgs à la suite d'injection de 400 ml de sang maternel à raison de 100

² Travaux effectués alors que l'auteur était Fellow de la Fondation Canadienne des Maladies du Cœur à l'Institut de Recherches cardiovasculaires, Université de Californie, San Francisco.

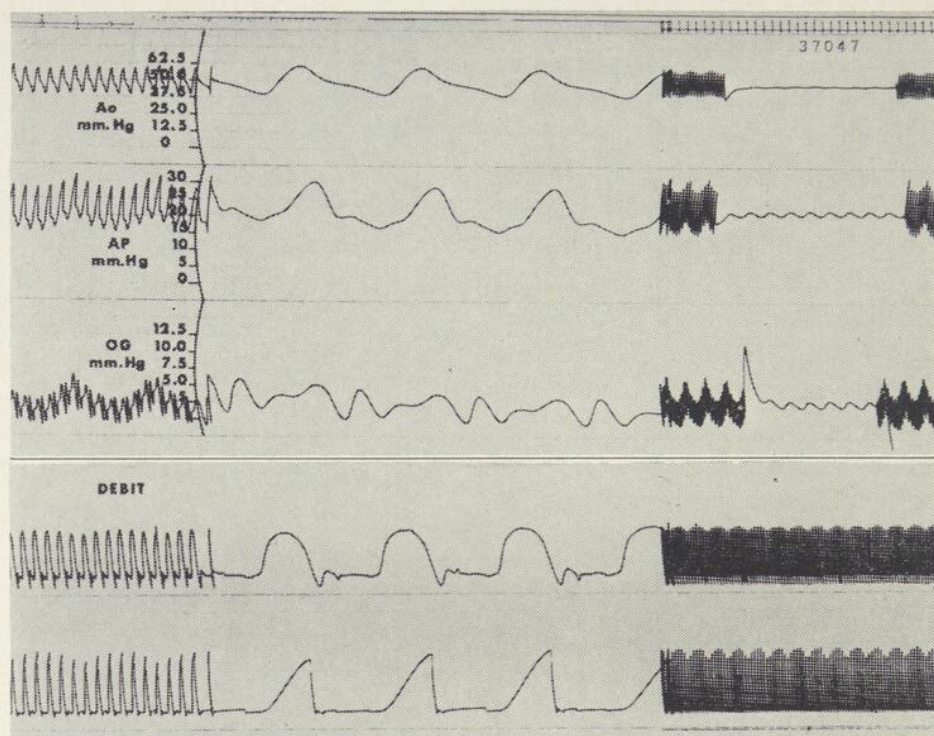


Fig. A

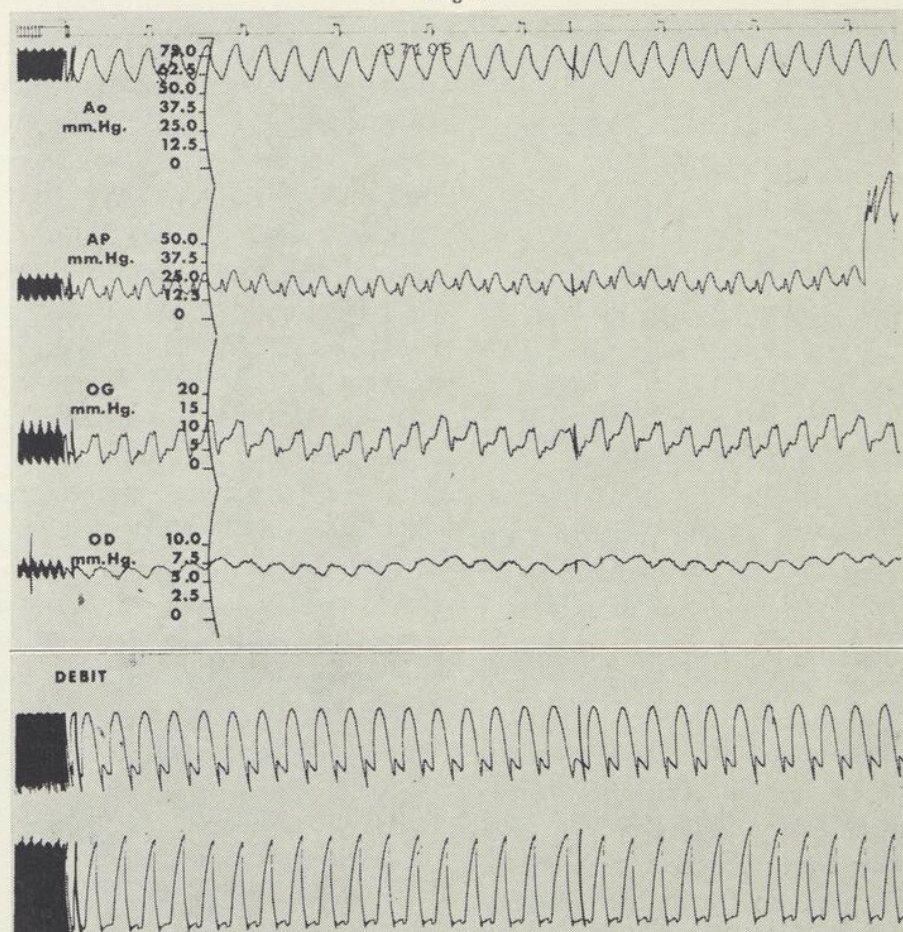


Fig. B

Fig. 1 — Agneau # 14, 3 jours, 3.6 kg. Mesure simultanée de pressions et de débit à l'aide d'un débitmètre électromagnétique placé autour de l'artère pulmonaire principale. Ligne supérieure: indicateur de secondes. Ao: Aorte. AP: artère pulmonaire. OG: oreillette gauche. OD: oreillette droite. Ligne inférieure: intégration électronique de la courbe du débit.

A: Hématocrite: 40%, Rythme cardiaque 170, Débit: 680 ml/min.

B: Après injection lente de 400 ml de sang.

Hématocrite: 50%, Rythme cardiaque 180, Débit: 950 ml/min.

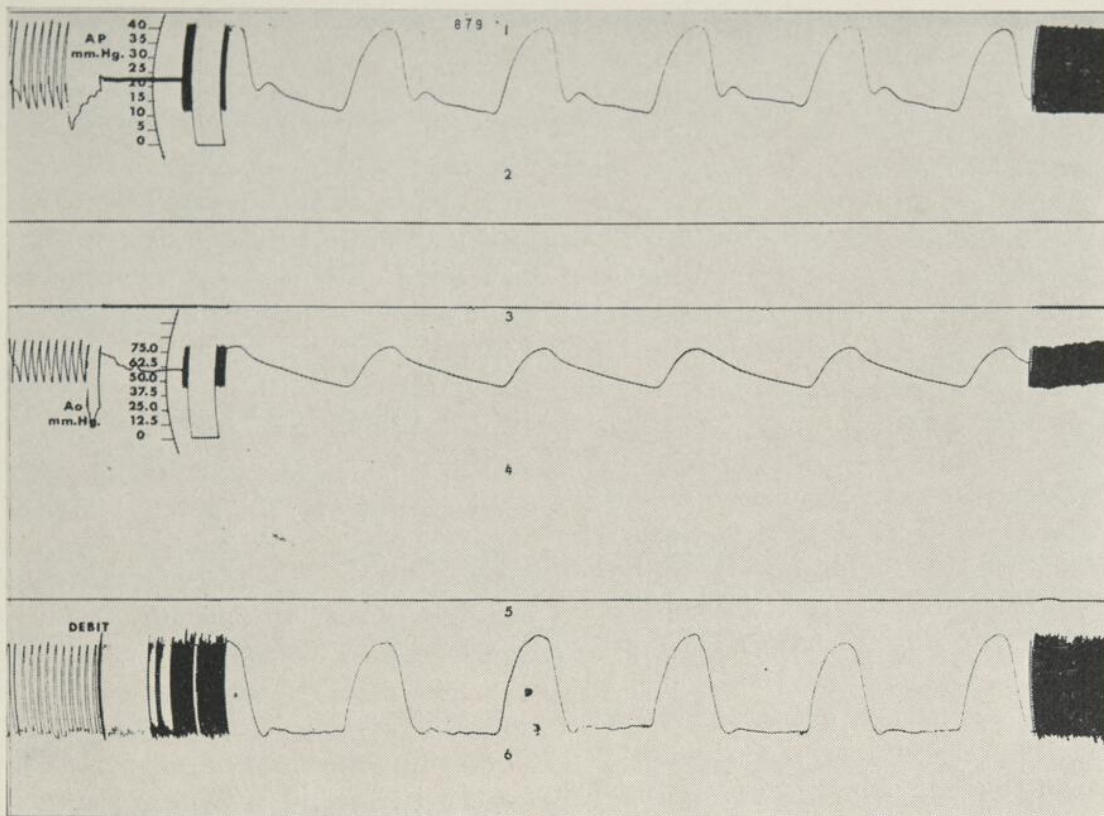


Fig. A

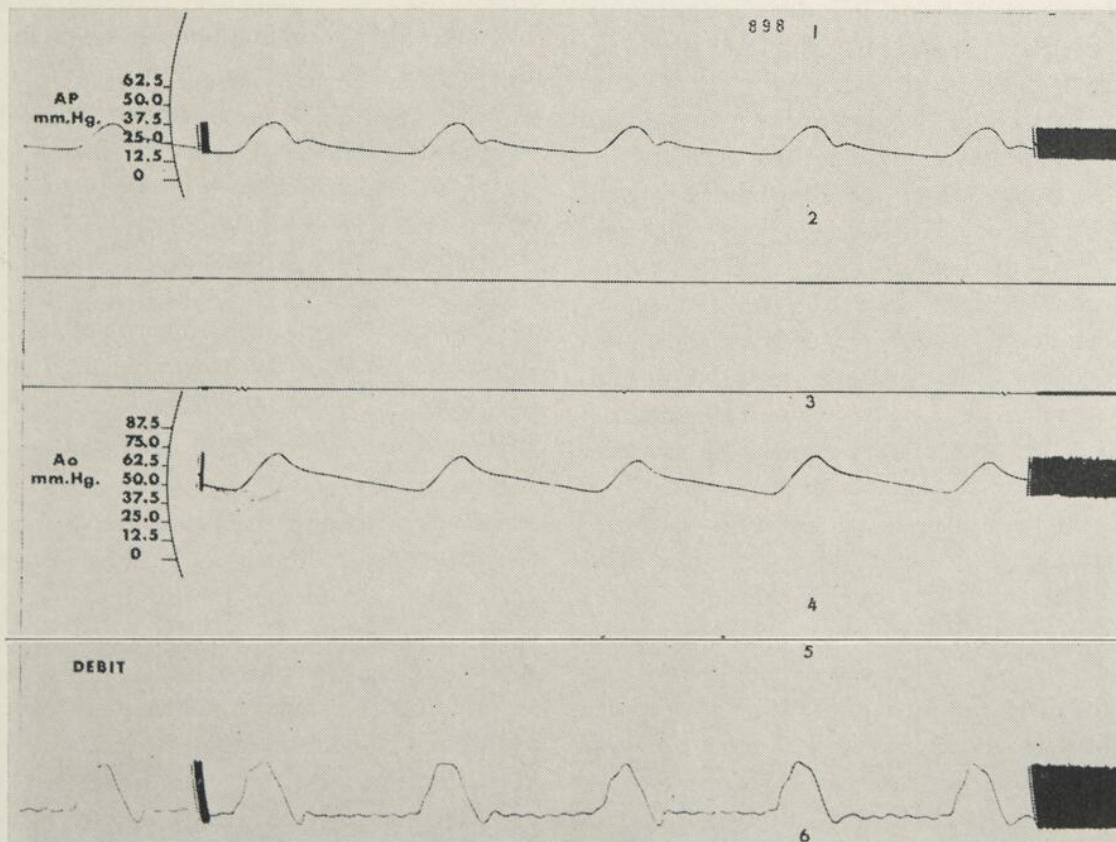


Fig. B

Fig. 2 — Agneau # 10, 4 jours, 3.9 kg. Mesure simultanée du débit pulmonaire et des pressions systémique et pulmonaire. AP: artère pulmonaire. Ao: aorte.

A: Hématocrite: 46%, Rythme cardiaque: 180, Débit: 570 ml/min.

B: Hématocrite: 71%, Rythme cardiaque: 210, Débit: 350 ml/min.
(Débit corrigé pour changement de l'hématocrite).

ml toutes les 30 minutes environ. Le débit pulmonaire passe d'environ 700 ml à plus de 900 ml par minute, alors que les pressions ont tendance à s'élever tant dans le système veineux qu'artériel. Les changements dans le circuit pulmonaire sont cependant moins impressionnants, témoignant d'une adaptabilité satisfaisante des vaisseaux pulmonaires. Ce sont là des résultats préliminaires qui devront être confirmés. Nos expériences se poursuivent sur des agneaux dont le canal artériel est laissé intact et chez qui les shunts et les débits pulmonaires et systémiques pourront être étudiés simultanément.

B) *Polycythémie sans hypervolémie*. L'élévation isolée du volume globulaire a pour conséquence l'augmentation de la viscosité sanguine (21). Ici encore, nos connaissances sur l'influence de l'hyperviscosité sanguine sur l'hémodynamique néonatale sont limitées. Ces nouveau-nés, le plus souvent traités pour dysfonction placentaire, présentent rarement des problèmes cardio-vasculaires sérieux justifiant une étude par cathétérisme cardiaque. Le cœur est en général de volume normal et l'électro-cardiogramme sans particularité. Il faut souligner cependant la fréquence des crises convulsives dans ces cas (13, 10). Pour obtenir quelques renseignements sur les modifications cardio-vasculaires présentes chez ces bébés, nous avons également étudié des agneaux nouveau-nés chez qui une augmentation isolée de la masse globulaire était obtenue par transfusion d'échange avec du sang maternel porté à un hématoците de 80% environ par centrifugation. Le canal artériel fut également ligaturé dans cette série d'expériences. La Fig. 2 A-B, permet de comparer le débit pulmonaire d'un agneau de 2 jours, dont l'hématoците passe de 46 à 71%. On note une chute sensible du débit et peu de changements dans les pressions; ces chiffres signent une augmentation marquée des résistances pulmonaire et systémique. La diminution du débit n'est pas due à une défaillance cardiaque, les pressions veineuses étant normales ou diminuées chez tous les animaux où elles purent être enregistrées; une diminution du retour veineux tant systémique que pulmonaire est probablement en cause ici. De toute façon, un fait intéressant doit être souligné: l'altération hémodynamique accompagnant l'élévation de l'hématoците semble être à tout point l'inverse de celle décrite au cours de l'hypervolémie pure. Cette tendance qu'ont ces deux altérations hématologiques à se contrebalancer dans leurs retentissements hémodynamiques respectifs prend toute son

importance dans la section suivante sur le traitement.

Enfin, il n'est pas impossible que, dans les cas extrêmes avec hématoците élevé, une perte de l'élasticité pulmonaire avec ralentissement ou même arrêt de la circulation au niveau des capillaires puissent être postulés. Ce mécanisme expliquerait peut-être la détresse respiratoire parfois observée dans ces cas, sans défaillance cardiaque associée (22).

ASPECTS THÉRAPEUTIQUES

Bon nombre de publications ont souligné les heureux résultats de la saignée chez des nouveau-nés pléthoriques, cyanosés, avec signes de défaillance cardiaque (2, 4). Ces constatations cliniques s'expliquent bien par les quelques données hémodynamiques connues sur ces bébés: on conçoit bien en effet qu'une hypertension veineuse et artérielle associée à une augmentation du débit cardiaque soient soulagées par l'élimination du facteur étiologique: l'hypervolémie.

Moins bénéfique cependant serait le même traitement chez un enfant polycythémique sans hypervolémie. Une saignée simple ne ferait en effet qu'aggraver la baisse du débit cardiaque et pourrait vite conduire à l'hypotension artérielle. Un tel tableau est illustré par la Fig. 3 où l'on voit l'effet désastreux sur la pression artérielle systémique et pulmonaire d'une saignée de 60 ml chez un agneau dont l'hématoците est de 74%. Une transfusion d'échange avec du plasma ou du sang ordinaire serait certainement une attitude thérapeutique plus rationnelle. Cependant, il faut signaler que dans la grande majorité des cas, aucun traitement ne s'avère nécessaire.

Restent les cas où l'hypervolémie s'associe à une hyperviscosité sanguine marquée. Il s'agit de nouveau-nés pléthoriques, avec érythrocytose, présentant en même temps un hématoците très élevé (autour de 75 à 80%), sans signe de détresse cardio-vasculaire. Cet état est probablement secondaire à l'hypervolémie pure qui, au début, aurait entraîné une fuite du plasma dans les milieux interstitiels avec augmentation progressive de l'hématoците; ceci expliquerait le volume sanguin normal fréquemment observé chez ces enfants. Le plus souvent, aucune thérapeutique visant le système cardio-vasculaire n'est nécessaire; cependant, cette attitude sera plus nuancée, si l'on tient compte du problème de l'hémolyse néonatale plus marquée dans ces cas, et de l'effet néfaste de

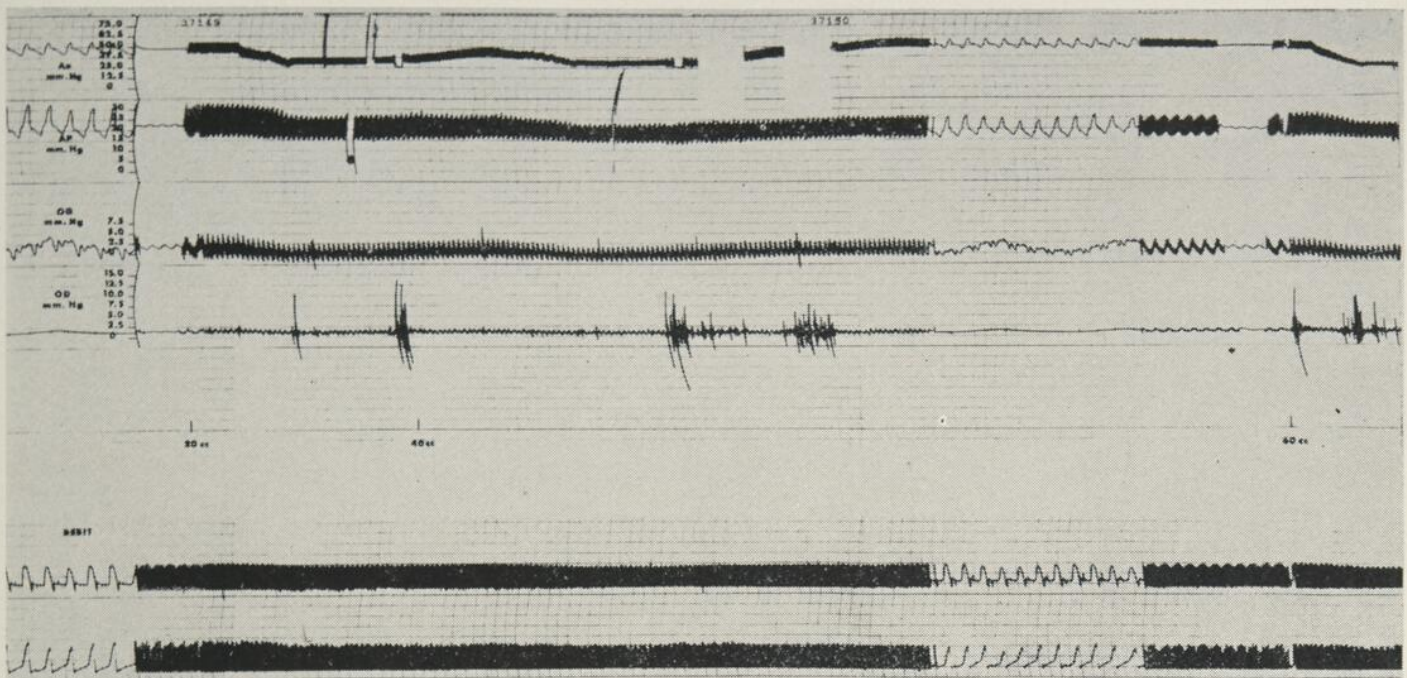


Fig. 3 — Effet d'une saignée lente (6½ min.) de 60 ml sur un agneau de 3.6 kg ayant un hémocrite de 74%. Ao: aorte. AP: artère pulmonaire. OG: oreillette gauche. OD: oreillette droite. Ligne supérieure: indicateur de secondes. Tracé du bas: intégration électronique de la courbe du débit.

l'hyperviscosité sanguine associée à l'œdème interstitiel sur la fonction rénale et cérébrale (13, 10) en particulier.

Résumé

Les conséquences hémodynamiques de la polycythémie néo-natale varient selon qu'elles s'accompagnent ou non d'hypervolémie. Dans la polycythémie avec hypervolémie, on note une augmentation de pression tant veineuse qu'artérielle, associée à une augmentation du débit cardiaque. Quand la polycythémie s'accompagne d'un volume sanguin normal, le débit cardiaque baisse de façon marquée sans changement significatif des pressions artérielles pulmonaire et systémique, témoignant d'une augmentation de la résistance périphérique. Le rôle que peuvent jouer le foramen ovale et le canal artériel encore perméable, reste à préciser.

Summary

Hemodynamic changes during neo-natal polycythemia seem to be related to the blood volume. Polycythemia with hypervolemia causes an increase of arterial and venous pressure with definite increase in cardiac output. When the blood volume is normal, the cardiac output drops markedly without any significant change in the pulmonary and systemic pressures, implying an elevation of the peripheral resistances. The role played by the foramen ovale and the ductus arteriosus in this picture is now under study.

REMERCIEMENTS

L'auteur tient à remercier le docteur Claude Léonard, directeur du Département de Pédiatrie de l'Hôpital Maisonneuve pour sa précieuse collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

- MOE, P. J.: Normal red blood picture during the first three years of life. *Acta Paediat. Scand.*, 54: 69, 1965.
- MINKOWSKI, A.: Le retentissement cardiaque de la polycythémie néo-natale (jumeaux) et post-natale (enfants uniques) *Biol. néonat.*, 4: 61, 1962.
- NAEYE, R. L.: Human intrauterine parabolic syndrome and its complications. *New Engl. J. Med.*, 268: 804, 1963.
- GATTI, R. A.; MUSTER, A. J.; COLE, R. B. et PAUL, M. H.: Neonatal polycythemia with transient cyanosis and cardiorespiratory abnormalities. *J. Pediatrics*, 69: 1063, 1966.
- RAUSEN, A. R.; SEKI, M. et STRAUSS, L.: Twin transfusion syndrome. *J. Pediatrics*, 66: 613, 1965.
- MICHAEL, A. F. et MAUER, A. M.: Maternal fetal transfusion as a cause of plethora in the neonatal period. *Pediatrics*, 28: 458, 1961.
- DE MARSH, Q. B.; WINDLE, W. F. et ALT, H. L.: Blood volume of newborn infant in relation to early and late clamping of umbilical cord. *Amer. J. Dis. Child.*, 63: 1123, 1942.
- USHER, R.; SHEPHARD, M. et LIND, J.: The blood volume of the newborn infant and placental transfusion. *Acta Paediat. Scand.*, 52: 497, 1963.
- KAISER, I. H. et GOODLIN, R. C.: Alterations of pH, gases and Hemoglobin in blood and electrolytes in plasma of fetuses of diabetic mothers. *Pediatrics*, 22: 1097, 1958.
- WOOD, J. L.: Plethora in the newborn infant associated with cyanosis and convulsions. *J. Pediatrics*, 54: 143, 1958.
- WALKER, J. et TURNBULL, E. P. N.: Hemoglobin and Red Cells in the Human Foetus. *Lancet*, 2: 312, 1953.
- GOLD, A. P. et MICHAEL, A. F. Jr.: Congenital Adrenal Hyperplasia associated with Polycythemia. *Pediatrics*, 23: 727, 1959.
- CHAPTAL, J.; JEAN, R.; TZARN, P.; CAMPO, Cl. et MENARD, P.: La polyglobulie pathologique néo-natale. A propos de cinq observations. *Pédiatrie*, 13: 515, 1958.
- MOSS, A. J. et MONSET-COUCHARD, M.: Placental transfusion: early versus late clamping of the umbilical cord. *Pediatrics*, 40: 109, 1967.
- TAYLOR, P. M.; BRIGHT, N. H. et BIRCHARD, E. L.: The effect of immediate versus delayed clamping of the umbilical cord on mortality and Respiratory rates of the Newborn Infant. *A.M.A.J. Dis. Child.*, 98: 649, 1959.
- SISSON, T. R. C.; LUND, C. J.; WHALEN, L. E. et TELEK, A.: The blood volume of Infants. I — The full-term infant in the first year of life. *J. Pediat.*, 55: 163, 1959.
- LIND, J.: Physiological adaptation to the placental Transfusion. *Canad. Med. Ass. J.*, 93: 1091, 1965.
- THOMASSON, B.: A study of right heart performance in man with special reference to the effect of experimentally induced acute hypervolemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 11: Suppl. 40, 1959.
- MURRAY, J. F.; GOLD, P. et JOHNSON Jr., B. L.: The circulatory effects of Hematocrit variations in normovolemic and hypervolemic dogs. *J. Clin. Invest.*, 42: 1150, 1963.
- WALLGREN, G.; BARR, M. et RUDHE, U.: Hemodynamic studies of Induced acute Hypo and Hypervolemia in the newborn infant. *Acta Paediat.*, 53: 1, 1964.
- VINGILIO, R. W.; LONG, D. M.; MUNDTH, E. D. et McClenathan, J. E.: The effect of temperature and hematocrit on the viscosity of blood. *Surgery*, 55: 825, 1964.
- DANKS, D. M. et STEVENS, L. H.: Neonatal respiratory distress associated with a high hematocrit reading. *Lancet*, 2: 499, 1964.

RECUEIL DE FAITS

LES NÉPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES DE L'ENFANT

Jean-Guy MONGEAU, F.R.C.P.(C)¹

Pour plusieurs, l'histoire familiale d'un patient est reléguée à un plan secondaire de l'histoire de cas; pourtant, le médecin qui se trouve en face d'un enfant souffrant de néphropathie sera souvent poussé à analyser à fond ses antécédents familiaux. Depuis une dizaine d'années, grâce à une meilleure connaissance de la génétique et de la néphrologie, aux informations apportées par la biopsie rénale percutanée, et à l'esprit scientifique des chercheurs, les néphropathies héréditaires sont diagnostiquées de plus en plus souvent, et ce à un stade de plus en plus précoce.

Le but du présent travail est de revoir le tableau clinique et histo-pathologique de ces néphropathies. Seules les néphropathies franchement héréditaires seront considérées et non les maladies qui peuvent arriver de façon concomitante dans une même famille, comme la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. De même nous ferons abstraction dans cette présentation des maladies systémiques parfois familiales comme le lupus érythémateux disséminé.

Les néphropathies héréditaires les mieux connues sont énumérées dans le Tableau I. Parmi celles-ci, nous insisterons sur les plus fréquentes chez l'enfant, soit la néphrite d'Alport, la néphrose familiale et la néphronophthise. Chacune de ces maladies sera illustrée par une observation person-

nelle récente. Nous insisterons surtout sur la nécessité d'une histoire familiale complète ainsi que sur l'utilité de la biopsie rénale comme aide pronostique.

GLOMÉRULONÉPHRITE HÉRÉDITAIRE

Observation 1

L'enfant J.M.B. est référé à l'Hôpital Sainte-Justine le 10 février 1964, pour une hématurie macroscopique récurrente.

Depuis un an, ce garçon de 4½ ans avait présenté une dizaine d'épisodes d'hématurie macroscopique sans aucun autre trouble subjectif. Le médecin consulté ne trouva aucun signe pathologique à l'examen physique, mais constata la présence continue d'érythrocytes et de protéines dans l'urine. Devant l'histoire familiale impressionnante que les parents rapportèrent au médecin, celui-ci demanda l'admission de l'enfant à l'hôpital.

A son arrivée, l'histoire ne révéla aucun autre trouble subjectif que l'hématurie à répétition. L'histoire familiale a été rapportée par les parents et vérifiée sur place par le médecin traitant (Fig. 1). Le père et la mère n'avait aucun degré de parenté entre eux. Les deux frères du patient qui sont décédés respectivement à l'âge de 9 et 17 ans ont été suivis dans un hôpital qui nous a fait parvenir un rapport complet des circonstances de leur décès par urémie terminale.

L'examen physique s'avéra entièrement négatif. La tension artérielle était de 130/75. L'urine avait

¹ Section de Néphrologie, Hôpital Sainte-Justine, 3175, Chemin Ste-Catherine, Montréal, Qué.

TABLEAU I

NÉPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES

	<i>Incidence familiale élevée</i>	<i>Incidence familiale occasionnelle</i>
<i>Glomérulaires</i>	Néphrite familiale (Alport) Néphrose familiale { congénitale tardive	Hématurie bénigne récidivante Microangiopathie trombotique Angiokératose universelle diffuse (maladie de Fabry)
<i>Tubulaires</i>		Diabète insipide Glycosurie Acidose tubulaire chronique Syndrome de Lowe Syndrome de Fanconi Cystinurie Oxalurie
<i>Tubulo-interstitielle</i>	Néphronophthise Maladie polykystique	

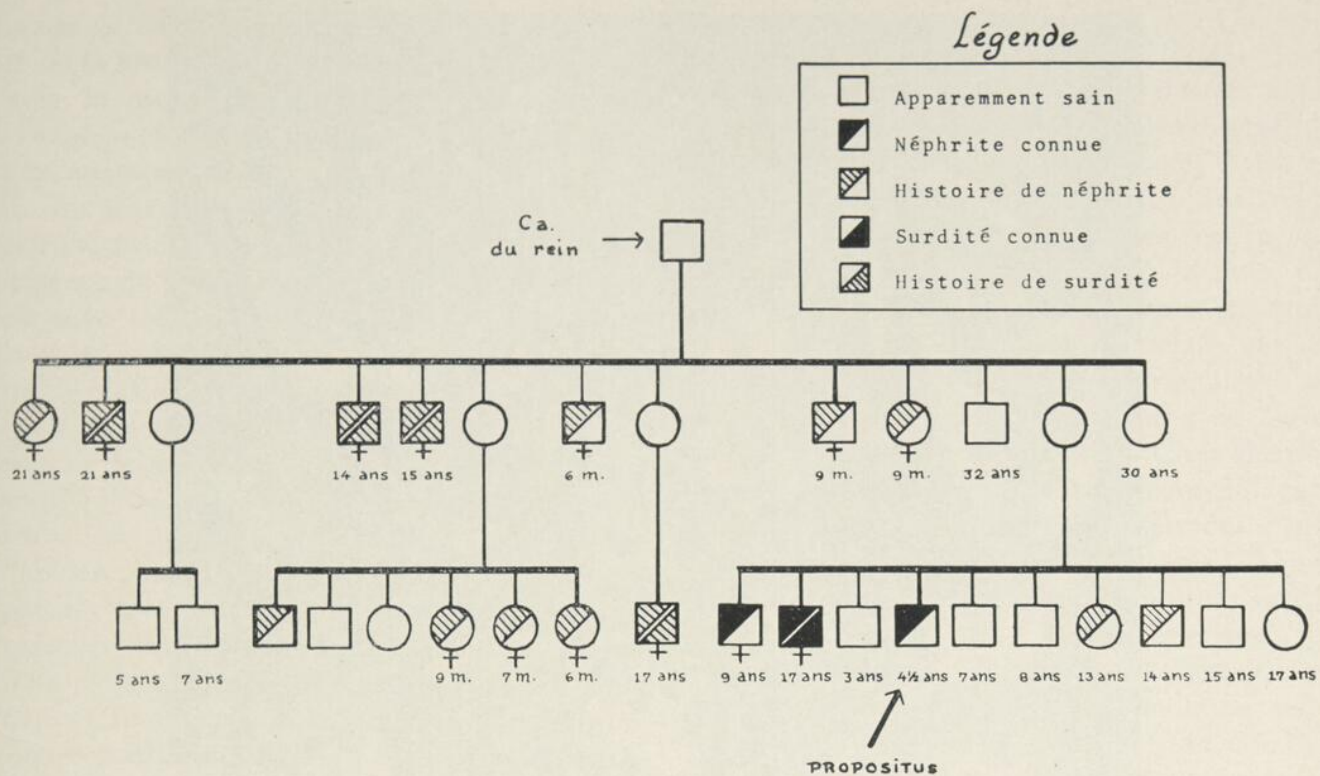


Fig. 1 — Arbre généalogique de la famille de J.M.B.

une densité de 1.024 et contenait des érythrocytes (3+) et des protéines (3+). La culture d'urine était négative. Le décompte d'Addis rapporta deux millions de leucocytes et 40 millions d'érythrocytes par 12 heures. L'ionogramme, l'électrophorèse des protéines, le cholestérol sérique et l'excrétion urinaire des acides aminés étaient normaux. L'hémoglobine était à 10.5 gm%; la formule sanguine était par ailleurs complètement normale. L'azotémie (BUN) a oscillé entre 11.6 et 17.2 mg%. La clearance d'urée (Standard)  tait de 44 ml/min, soit 81.5% de la normale pour un enfant de sa taille, et la clearance de créatine de 25.5 ml/min, soit 20.4% de la normale. Une pyélographie endoveineuse ne d cela aucune anomalie anatomique des reins.

L'examen audiographique ne d cela aucun trouble de l'audition, et le décompte des chromosomes s'avéra normal.

Une biopsie rénale fut pratiquée qui montra une cinquantaine de glomérules dont aucun n'était hyalinis . La fibrose interstitielle modérée était l'élément le plus caractéristique des lésions observées. La grande majorité des glomérules étaient normaux, mais certains démontraient une prolifération épithéliale avec épaississement de la capsule de Bowman et synéchies entre celle-ci et le foculus (Fig. 2). Les tubules étaient dilatés en certains endroits et atrophiés en d'autres. Il n'y avait pas de cellules spumeuses; la paroi des artérioles était plu-

tôt épaisse. Le diagnostic de néphrite familiale fut posé et l'on prédit à cet enfant encore plusieurs années de vie. Le contact fut rétabli récemment avec cette famille. Le patient J.M.B. a maintenant 7 ans. Il présente toujours de l'hématurie macroscopique à répétition et se sent de plus en plus fatigué. Son acuité auditive ne semble pas affectée.

* * *

Depuis qu'Alport en 1927 (1) a décrit la surdité héréditaire comme élément du tableau de la néphrite chronique familiale déjà rapportée par Guthrie en 1902 (2), le diagnostic de la glomérulo-néphrite familiale s'est de beaucoup précisé. C'est à la biopsie rénale percutanée que revient le mérite d'avoir fourni des données histopathologiques à tous les stades de la maladie, permettant ainsi une plus grande compréhension des phénomènes responsables de la symptomatologie et du pronostic.

Sur le plan clinique, la glomérulo-néphrite chronique héréditaire se manifeste par une néphropathie souvent associée à une surdité, deux caractéristiques qui se transmettent de façon concomitante ou non, selon les lois de l'hérédité (3-12).

Le tableau de néphropathie se manifeste classiquement de la façon suivante (3-12): l'hématurie par poussées est le signe le plus fréquent; cette hématurie apparaît à un âge plus ou moins précoce, et est souvent déclenchée à la suite d'une infection

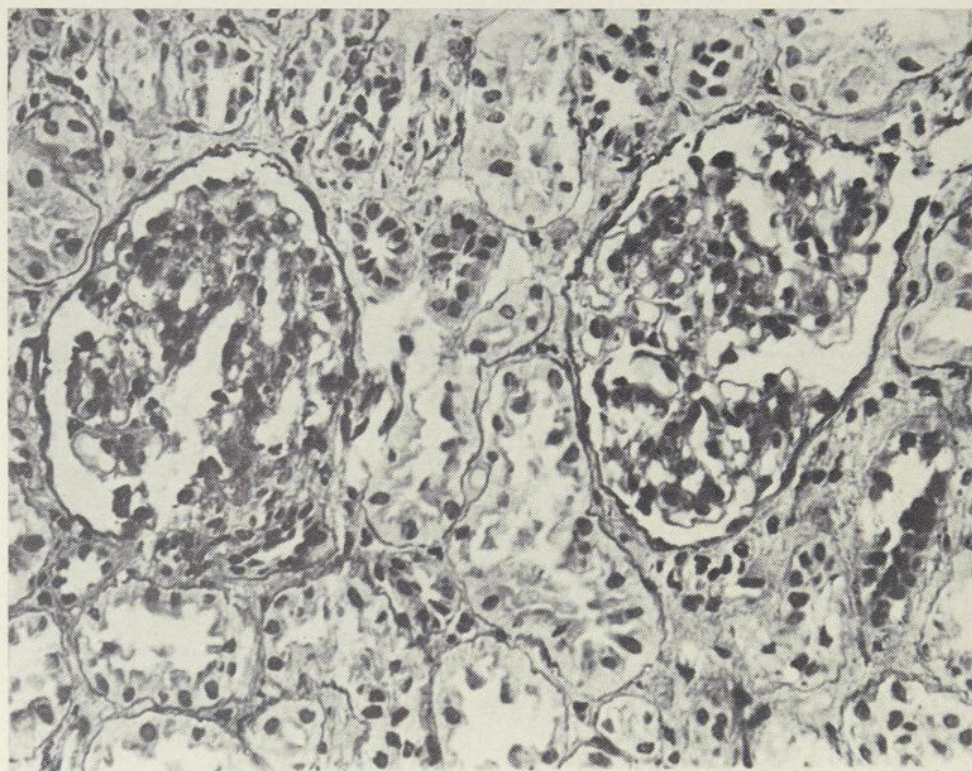


Fig. 2 — Photomicrographie de la biopsie rénale de l'enfant J.M.B. souffrant de néphrite d'Alport. A noter un certain degré de prolifération épithéliale établissant des synéchies entre le flocculus et la capsule de Bowman. — Coloration PAS x 250.

des voies respiratoires supérieures. Les garçons présentent des symptômes à un âge plus jeune que les filles. Cette hématurie s'accompagne habituellement de protéinurie et de leucocyturie. D'autres patients, surtout des filles, présentent entre l'âge de 5 et 12 ans des infections urinaires avec leurs symptômes classiques: fièvre, douleurs abdominales, dysurie et pollakiurie; ces épisodes sont souvent accompagnées d'hématurie macroscopique. En général, la néphropathie est beaucoup plus grave chez le garçon qui meurt vers la deuxième ou troisième décade de vie.

D'autres tableaux cliniques se rencontrent de façon exceptionnelle: la protéinurie massive qui produit un syndrome néphrotique, l'éneurésie ou l'hypertension artérielle. La fonction tubulaire reste à peu près intacte; seule l'isosthénurie est à peu près constante, et elle peut, selon Cassaday (12) être un signe précoce de l'atteinte rénale.

Au début, l'état général est toujours excellent, et le demeure jusqu'à un stage très avancé d'urémie. Certains enfants sont cependant de petite taille, et Cassaday et collaborateurs (12) ont noté un retard de développement des dents. La surdité est de type neurogène, et de ce fait incurable; elle est plus sévère chez le garçon que chez la fille, et souvent asymétrique et touche d'abord la perception de certaines tonalités hautes ou basses

qui ne sont pas dans le registre de la conversation normale. C'est vers l'âge de 8 à 10 ans que cette surdité devient évidente.

Bien que les examens de laboratoire permettent de préciser la gravité de l'atteinte rénale, aucun d'entre eux n'est pathognomonique de la maladie, pas même l'aspect histo-pathologique du matériel biopsique.

L'analyse d'urine de routine peut déjà nous apporter des renseignements précieux. L'hyposthénurie est fréquente. Une protéinurie peu abondante, une leucocyturie et l'érythrocyturie peuvent parfois être notées au cours du simple examen de l'urine. Plus précis cependant sera le test d'Addis, et c'est là un examen très utile pour dépister l'atteinte rénale; le sédiment urinaire de l'urine de douze heures contiendra souvent plus d'un million de globules rouges et d'un million de globules blancs. Il est bon de souligner que le patient atteint de néphrite familiale ne présente pas de sédiments urinaires anormaux de façon constante (3-12) de sorte que plusieurs examens sont nécessaires pour établir un diagnostic précis.

Dans ces cas qui évoluent cliniquement comme une infection urinaire à répétition la culture d'urine peut être très utile pour identifier le microorganisme responsable. Quant aux clearances de l'urée et de la créatinine, elles sont toujours utiles pour

apprécier de façon quantitative la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale. L'examen biochimique du sang, la vitesse de sédimentation, l'hémogramme, l'analyse des protéines sériques et l'azotémie ne sont anormaux qu'à un stade avancé de la maladie. Le taux du complément sérique C'3 (13) est normal et l'on ne retrouve habituellement pas la présence de streptocoque de Lancefield dans la gorge, ni ses toxines dans le sang.

La biopsie rénale est d'emblée l'examen qui nous fournit le plus de renseignements d'ordre pronostic.

Plusieurs auteurs ont étudié l'aspect histopathologique de la maladie (3, 4, 9, 10, 11, 12). Bien qu'aucune lésion ne soit spécifique, certains aspects se retrouvent souvent. Au début, les glomérules et les tubules peuvent être normaux à l'examen au microscope optique, sauf que l'on retrouve toujours la présence d'hématies dans les tubules. A la microscopie électronique cependant (11) les pédicelles sont fusionnées, et la membrane basale glomérulaire gonflée focalement. La fibrose interstitielle semble l'aspect histologique le plus souvent observé, mais le degré de cette fibrose varie selon la sévérité de la maladie. Les tubules sont tantôt dilatés, tantôt atrophiés, et sont très souvent le siège de cellules de dégénérescence d'aspect spumeux ("foam cells"). Quant aux glomérules, plus la maladie est avancée, plus ils présentent de prolifération épithéliale (6) allant jusqu'à la formation de croissants et l'hyalinisation complète. Plusieurs ont observé une prolifération de l'intima des artérioles, surtout au stade avancé de la maladie.

Toutes ces lésions sont plus sévères habituellement chez le garçon que chez la fille, et s'aggravent avec l'âge (6) ce qui permet à l'observateur attentif d'établir un certain pronostic.

Quant à la transmission génétique de la maladie, elle semble autosome dominante, affectant surtout les mâles. Ceux-ci sont plus touchés, et par l'atteinte rénale, et par la diminution de l'acuité auditive. Il est intéressant de noter que Gagnon et coll. (14) ont déjà retrouvé chez une famille atteinte, une mosaïque autosomique de faible degré, comportant des cellules normales et des cellules trisomiques pour les chromosomes du groupe F.

NÉPHROSE FAMILIALE

Le syndrome néphrotique peut toucher plus d'un membre d'une même famille; ce fait quoique rare a été observé à plusieurs reprises dans la littérature. Aussi faut-il distinguer entre la néphrose familiale précoce, dite congénitale ou "infantile" et la néphrose familiale plus tardive.

Observation 2

L'enfant M.G. fut admis à l'Hôpital Sainte-Justine en février 1967, alors qu'il était âgé de 25 mois et qu'il présentait de l'œdème généralisé. Ce garçon était né une semaine avant terme et il pesait 5 lbs 12 onces à la naissance. L'accouchement fut laborieux et l'enfant demeura cyanosé pendant deux jours. Dès l'âge de 11½ mois, il fut hospitalisé en Gaspésie pour œdème généralisé, mais nous ne possédons pas de détails sur cette première hospitalisation. Il fut réhospitalisé à nouveau à l'âge de 23 mois, puis à celui de 25 mois pour récurrence d'œdème généralisé. C'est alors qu'il nous fut envoyé. L'histoire antérieure de l'enfant était marquée par de nombreux épisodes d'infections des voies respiratoires. Depuis 15 jours, l'enfant était anorexique et dyspnéique; l'œdème avait beaucoup augmenté depuis une semaine et le bébé était devenu oligurique. M.G. était le plus jeune et le seul malade d'une famille de six. A l'examen il s'agissait d'un enfant de 38 livres, très pâle, qui semblait souffrant et, qui présentait un œdème sévère à godet et généralisé. Cet œdème était surtout marqué aux paupières qui obstruaient les yeux complètement, et au scrotum qui était de la grosseur d'une orange. La tension artérielle était de 90/60. Au cœur, on retrouvait un souffle systolique grade II/IV, irradiant à l'aisselle. La base des deux poumons était mate à la percussion. Il n'y avait pas de râle. L'abdomen était globuleux et contenait de l'ascite. Le reste de l'examen était négatif.

L'examen de l'urine démontra la présence de 0.2 g de protéines/100 ml et de plusieurs érythrocytes. L'ionogramme fait à l'entrée était normal, sauf pour un calcium à 3.8 mEq/litre. L'hémoglobine était de 9.8 gms% et la vitesse de sédimentation corrigée à 34 mm/heure. L'azote uréique était à 6.3 mgs%, le cholestérol total à 611 mgs% et les lipides totaux à 2,176 mgs%. La protéinurie de 24 heures était de 2.1 gms. Le coagulogramme était normal et la numération des plaquettes s'élevait à 780,000. Les protéines totales étaient de 4.8 gms% avec 0.41 gm d'albumine, 0.1 gm d'alpha-1 globulines, 3.11 gms d'alpha-2 globulines, 0.91 gm de bêta-globulines et 0.27 gm de gamma-globulines. Le dosage semi-quantitatif de la fraction C'3 du complément sérique était la moitié de celui du témoin. La pyélographie endoveineuse ne révéla aucune anomalie de l'arbre urinaire. Tout au cours de son hospitalisation, l'enfant reçut trois culots de sang et des diurétiques. L'œdème régressa quelque peu, sans toutefois disparaître complètement. Le poids de l'enfant diminua à 34 livres.

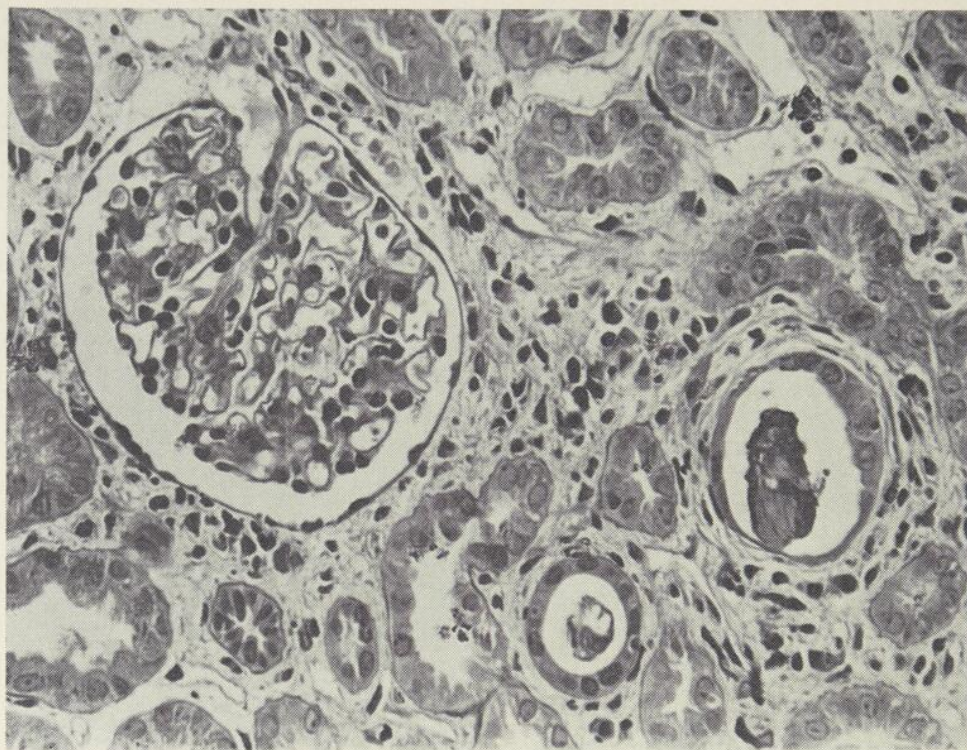


Fig. 3 — Biopsie rénale de l'enfant M.G. atteint de néphrose congénitale. Le glomérule est d'aspect normal pour l'âge de l'enfant. La fibrose interstitielle est diffuse. Plusieurs tubules sont atrophiés. — Coloration PAS x 250.

Une biopsie rénale fut pratiquée qui ramena une vingtaine de glomérules (Fig. 3). Ceux-ci étaient normaux. Les lésions les plus importantes touchaient les tubules et le tissu interstitiel. La fibrose interstitielle bien que modérée était diffuse. Les tubules étaient souvent très dilatés, et contenaient plusieurs cylindres; les cellules épithéliales étaient souvent dégénérées.

A l'aspect histologique du rein, le diagnostic de néphrose congénitale fut posé. À cause du pronostic fatal de la maladie, il fut décidé de donner congé à l'enfant, sans même essayer un traitement aux corticostéroïdes.

Le patient fut revu à l'âge de 30 mois. Il était toujours œdématié. Il pesait 36 livres et la tension artérielle était de 130/70. Dans l'urine on retrouva cette fois de façon constante des érythrocytes accompagnant une importante protéinurie. Celle-ci était de 4.5 gms/ 24 heures. Le cholestérol était de 820 gms%, l'hémoglobine de 8.2 gms/ et la vitesse de sédimentation corrigée à 25 mm/heure. L'azote uréique s'élevait à 30 mgs%. Le complément sérique (C'3) était redevenu normal. Les protéines sériques étaient de 4.8 gms% dont 0.61 gms% d'albumine, 0.18 gms% d'alpha-1 globulines, 2.65 gms% d'alpha-2 globulines, 1.0 gms% de bêta-globulines et 0.36 gms% de gamma-globu-

lines. A nouveau l'enfant reçut des culots de sang et des diurétiques.

* * *

La néphrose congénitale est caractérisée par la précocité de son apparition, le manque de réponse à toute thérapie, et son issue irrémédiablement fatale. Plusieurs auteurs (3, 4, 15-19) ont souligné que les enfants souffrant de néphrose congénitale naissent souvent prématurément et d'une mère qui a présenté parfois de l'albuminurie et de l'hypertension artérielle au cours de la grossesse.

Les symptômes cliniques varient selon l'âge où l'enfant est diagnostiqué. Lorsque l'enfant est le premier à souffrir de syndrome néphrotique dans la famille, il se présente ordinairement pour de l'œdème qui est apparu dans la première année de vie. Cet œdème est plus marqué à la région orbitale et abdominale, et s'installe souvent par poussées, pour finalement demeurer de façon permanente. Ces patients présentent rarement d'autres symptômes sauf occasionnellement des infections des voies respiratoires supérieures à répétition.

Si une néphrose congénitale a déjà été diagnostiquée dans une famille, une recherche systématique de la protéinurie chez les nouveau-nés de cette famille nous permettra peut-être de poser le diagnostic avant même l'apparition de signe clinique.

Enfin, si le diagnostic est posé après plusieurs mois de maladie l'enfant présente un retard staturo-pondéral important, un faciès crétinoïde, et souvent d'autres troubles tubulaires. Parmi ceux-ci, on a souligné la précocité des lésions osseuses (4, 16), une tétanie rebelle, et une aminoacidurie de type rénal (16).

A l'examen, l'œdème, souvent très important, est le seul signe clinique. Il peut parfois s'accompagner d'un état de malnutrition. La tension artérielle est habituellement normale, sauf en insuffisance rénale terminale, mais Hausen et coll. (18) ont rapporté de l'hypertension précoce, phénomène que nous avons nous-même observé chez certains patients souffrant de néphrose congénitale.

Le tableau histo-pathologique de la néphrose congénitale est habituellement bien différent de celui de la néphrose idiopathique de l'enfant en ce sens que les lésions observées sont surtout tubulaires et interstitielles. La dilatation de certains tubules est telle, que l'on mentionne souvent pour les décrire le terme de microkystes. Il est bon de souligner cependant que ces kystes ne sont pas responsables de la protéinurie puisqu'ils ne se retrouvent pas chez tous les patients. D'autres tubules sont atrophiés. On note aussi une fibrose interstitielle plus ou moins prononcée. Quant aux glomérules, ils sont parfois normaux, mais immatures. La microscopie électronique (15) nous démontre alors une fusion des pédicelles identique à celle que l'on retrouve dans les cas de néphrose idiopathique de l'enfant. Dans des cas plus sévères, une prolifération cellulaire et membraneuse s'installe, qui progresse très rapidement vers le stade de glomérulite lobulaire pour enfin hyaliniser complètement les glomérules. Les artérioles et petites artères des reins sont habituellement normales, mais Giles (17) et Hansen (18) ont rapporté des cas où les artérioles présentaient une hypertrophie de la musculature, sans changement fibrinoïde.

Au point de vue transmission génétique, il est difficile de tirer des conclusions, car les patients meurent souvent avant de pouvoir se reproduire. Cependant, environ 50% des enfants des familles étudiées sont atteints, et l'on croit à une hérédité autosomale récessive.

L'étiologie de la néphrose congénitale a fait le sujet d'une étude de Langue et coll. (19). Ce dernier a retrouvé chez les patients la présence de gamma-globulines et de complément dans les glomérules alors que le taux du complément sérique était abaissé. Il émet l'hypothèse que la mère produit des anticorps contre le rein du fœtus. Cette

hypothèse est renforcée par les faits que l'enfant naît souvent prématurément et que Kouvalainen et coll. (20) ont noté une réjection de deuxième ordre (second set) lorsqu'ils ont transplanté de la peau de ces enfants à la mère. Cette hypothèse n'a pas reçu cependant d'autre confirmation.

NÉPHROSE FAMILIALE DITE TARDIVE

Observation 3

F.B. était une fillette de 4 ans, qui au début de juillet 1966, présenta un léger œdème palpébral à la suite d'une infection des voies respiratoires. Une semaine plus tard, l'œdème augmenta rapidement et se généralisa. L'état général se détériora, la patiente devint anorexique et vomit à 4-5 reprises. De plus le débit urinaire diminua progressivement; c'est alors qu'elle fut hospitalisée.

Dans l'histoire familiale, on nota que son frère avait été hospitalisé à Sainte-Justine à l'âge de 1½ ans pour syndrome néphrotique. Il fut traité aux stéroïdes, répondant rapidement, et fut complètement asymptomatique depuis, soit pour une période de 10 ans.

A l'examen, il s'agissait d'une fillette de 45 livres qui présentait un œdème généralisé à godet, plus marqué aux paupières. L'abdomen était globuleux et contenait de l'ascite. La tension artérielle était de 120/90. L'examen physique était par ailleurs négatif. L'analyse d'urine contenait une protéinurie de 3.6 gms/24 heures et les sédiments urinaires étaient normaux. L'électrophorèse des protéines totales à 4.5 gms avec hypo-albuminémie et augmentation des alpha-2 globulines. Le cholestérol total était de 552 mgs%. La vitesse de sédimentation corrigée était de 51 mm/heure. La glycémie, l'azotémie, l'ionogramme, la formule sanguine, la radiographie des poumons et la pyélographie intraveineuse étaient normaux. Une ponction biopsique fut pratiquée qui ramena un parenchyme rénal normal sans évidence de lésion glomérulaire. L'enfant fut d'abord placée sous diurétiques puis ensuite reçut 30 mgs de prednisone par jour. Au bout d'un mois, les œdèmes avaient complètement régressé, la protéinurie était redevenue normale ainsi que la vitesse de sédimentation. L'enfant retourna alors à domicile où elle prit 30 mgs de prednisone trois jours consécutifs par semaine.

Elle fut revue un an plus tard avec son frère. Les deux enfants étaient complètement asymptomatiques. Leurs urines de 24 heures ne contenaient pas de protéine décelable, et la vitesse de sédimentation était normale. La prednisone que prenait la fillette fut alors discontinuée.

* * *

Cette forme de néphrose survient un peu plus tard dans la vie, ordinairement dans la troisième ou quatrième année et n'est qu'une néphrose idiopathique de l'enfant présente chez plus d'un membre de la famille. Cette néphrose répond bien au traitement aux stéroïdes, tel que démontré par l'observation précédente et le pronostic est excellent. Les constatations histo-pathologiques sont identiques à celles du syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant.

NÉPRONOPHTHISE

Observation 4

La fillette D.F. s'est présentée à l'hôpital à l'âge de 9 ans pour douleur et gonflement à la cheville gauche qui durait depuis un mois. Aucun autre signe subjectif n'a pu être noté sauf une légère polydypsie et polyurie.

Dans l'histoire familiale, on nota deux autres enfants en bonne santé, mais une sœur de 7 ans souffrit d'insuffisance rénale chronique. Cette sœur avait déjà eu une biopsie rénale à Sainte-Justine et la révision des lames nous a permis de constater des lésions identiques à celles que nous allons décrire ci-dessous.

A l'examen physique, il s'agissait d'une fillette de 53 livres (10^e percentile pour l'âge), mesurant 40 pouces (3^e percentile pour l'âge).

Elle était pâle, mais ne semblait pas souffrante; la tension artérielle était de 90/65. La palpation

de la cheville gauche était douloureuse, mais celle-ci ne présentait ni gonflement ni rougeur. Aucun autre signe de pathologie n'était manifeste à l'examen.

L'urine avait une densité maximale de 1.010 et le sédiment urinaire ne démontrait rien d'anormal. Aucune protéine ne fut décelée dans l'urine. L'hémoglobine était de 5.2 gms% avec 2.2% de réticulocytes. L'azotémie (BUN) fluctuait entre 91 et 116 mgs%. Le bilan phosphocalcique ramena un calcium à 4.8 mEq/litre, un phosphore à 7.6 mEq/litre et une phosphatase alcaline à 29.4 unités. Les clearances d'urée et de créatinine démontrèrent une fonction rénale de l'ordre de 6% de la normale. L'ionogramme était normal. La radiographie des os laissa la possibilité d'une hyperparathyroïdie.

Devant l'histoire d'insuffisance rénale globale et d'anémie sévère en présence d'isothénurie et de sédiments urinaires normaux, le diagnostic clinique de néphronophthise fut posé et une biopsie rénale fut pratiquée. Celle-ci s'avéra identique à celle de sa sœur. Les lésions observées (Fig. 4) furent celles d'une fibrose interstitielle très sévère entourant les glomérules et les tubules. Une infiltration interstitielle segmentaire par des cellules rondes envahissait certaines régions. Plusieurs glomérules étaient hyalinisés plus ou moins complètement. Les tubules étaient ou atrophiés ou fortement distendus. Toutes ces lésions confirmaient le diagnostic de néphronophthise. L'insuffisance rénale globale

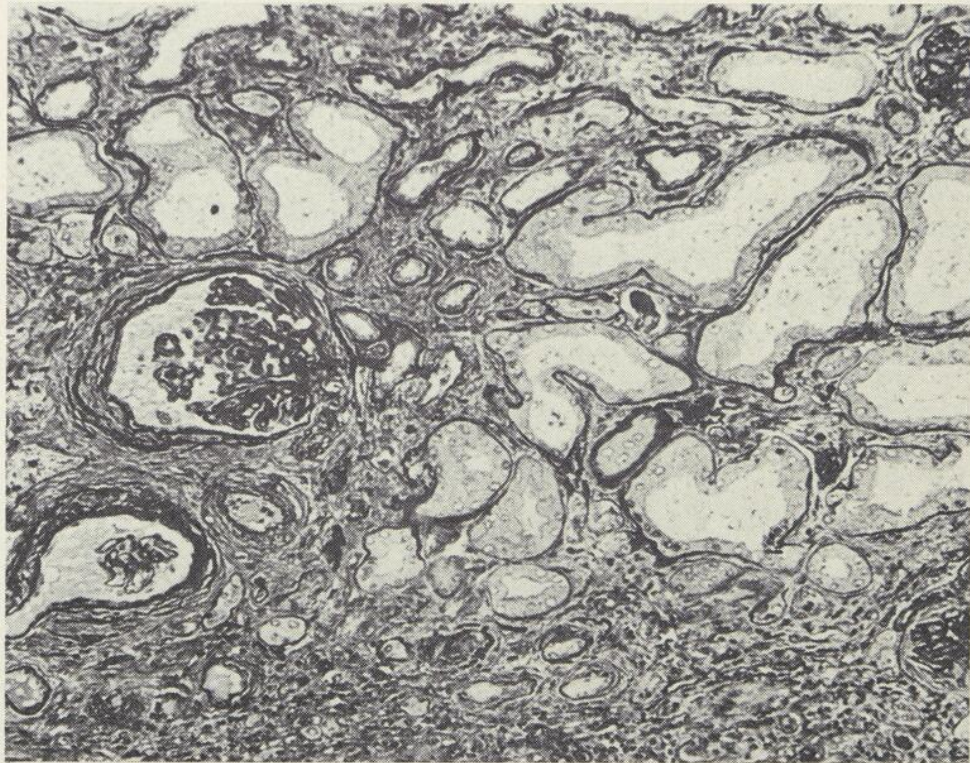


Fig. 4 — Biopsie rénale de l'enfant D.F. souffrant de néphronophthise. La fibrose interstitielle très intense entourant les glomérules et les tubules est l'élément dominant. Certains tubules sont atrophiés alors que d'autres sont très dilatés. — Coloration PAS x 100.

avaient provoqué une hyperparathyroïdie secondaire qui était responsable des douleurs articulaires amenant ainsi la patiente à la consultation.

L'enfant reçut des transfusions et de la vitamine D. Son état se détériora progressivement, et elle mourut un an plus tard. L'autopsie confirma les trouvailles de la biopsie, sans apporter aucun élément nouveau au tableau.

* * *

La néphronophthèse est une entité décrite d'abord par Fanconi en 1951 sous le terme de "néphronophthèse juvénile familiale" (21). Très récemment Mongeau et Worthen (22) rattachaient à cette même entité plusieurs cas décrits en Amérique sous le nom de "medullary cystic disease of the kidney" et suggéraient d'employer le terme de néphronophthèse, puisque la maladie peut aussi toucher des adultes, n'est pas toujours familiale, et que les reins des patients atteints ne contiennent pas toujours des kystes médullaires.

La néphronophthèse est une maladie rénale insidieuse, qui se caractérise par une anémie et une insuffisance rénale globale sans signe subjectif préalable. On peut parfois retracer l'histoire de polydypsie et de polyurie. Il n'y a cependant pas d'hématurie, ni protéinurie, ni signe d'infection urinaire, et la tension artérielle est normale jusqu'à un stade avancé de la maladie. L'hyposthénurie est constante. La maladie est souvent fatale pour l'enfant, mais certains survivent bien jusqu'à l'âge adulte (22).

Du point de vue histo-pathologique, la néphronophthèse est caractérisée surtout par des lésions tubulo interstitielles très importantes (4, 22). La fibrose interstitielle et péri-glomérulaire est très intense et diffuse: cette fibrose est infiltrée par endroits de cellules rondes inflammatoires. Certains tubules sont complètement atrophiés; les autres sont dilatés parfois à ce point qu'ils forment des kystes visibles à la tranche de section du rein. Quant aux glomérules, ils s'hyalinisent un à un sans présenter auparavant d'altération de la membrane basale.

L'étiologie de la maladie est inconnue, mais certains faits portent à croire à une intoxication qui serait consécutive à un bloc métabolique (22). Quant à la transmission héréditaire de la maladie, elle semble autosomale récessive.

Résumé

Les techniques récentes d'investigation de problèmes néphrologiques nous permettent de dia-

gnostiquer plus souvent et de façon plus précoce les néphropathies héréditaires. De plus, la biopsie rénale et l'étude du complément sérique aident à préciser le diagnostic et le pronostic de ces maladies. Les trois néphropathies héréditaires les plus fréquentes chez l'enfant sont ici revues et soulignées par une observation, soit la glomérulonéphrite chronique familiale (syndrome d'Alport), la néphrose familiale et la néphronophthèse.

Summary

The recent advances in diagnostic procedures such as percutaneous renal biopsy and the study of serum complement level have lead us to a better understanding of hereditary nephropathies. In this article, we have reviewed the most frequent hereditary nephropathies encountered in children: hereditary chronic glomerulonephritis (Alport syndrome), familial nephrosis and nephronophthisis. In each case, an example is given to underline the help of a renal biopsy in the prognosis of the disease.

REMERCIEMENTS

L'auteur remercie très sincèrement les docteurs Luc Chicoine et Roger Poirier, médecins des patients des observations 1 et 4, de même que Mademoiselle Pierrette Trottier, messieurs Jacques Doyon et Claude Guibault pour la mise au point artistique des photographies.

BIBLIOGRAPHIE

- ALPORT, A. C.: Hereditary Familial Congenital Hemorrhagic Nephritic. *Brit. M. J.*, 1: 504, 1927.
- GUTHRIE, L. G.: "Idiopathic" or Congenital, Hereditary and Family Hematuria. *Lancet*, 1: 1243, 1902.
- MCCRORY, W. W.; SHIBUYA, M. et WORTHEN, H. G.: Hereditary Renal Glomerular Disease. *Advances Pediat.*, 14: 253, 1966.
- ROYER, P.; HABIB, R. et MATHIEU, H.: Problèmes Actuels de Néphrologie Infantile. P. 82. Ed. Flammarion, édit., Paris, 1963.
- PERKOFF, G. T. et coll.: Clinical Study of Hereditary Interstitial Pylonephritis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 88: 191, 1951.
- PERKOFF, G. T. et coll.: Follow-up Study of Hereditary chronic Nephritis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 102: 733, 1958.
- OPITZ, J.: Hereditary Hematuria in Metcalf J (ed): Hereditary Developmental and Immunologic Aspects of Kidney Disease. P. 3. University Press, Evanston, Ill, 1962.
- GOLDMAN, R. et HABERFELDE, G. C.: Hereditary Nephritis: Report of a Kindred. *New Eng. J. Med.*, 261: 734, 1959.
- MULROW, P. J.; ARON, A. M.; GATHMAN, G.E.; YESNER, R. et LUBS, H.A.: Hereditary Nephritis. *Amer. J. Med.*, 35: 737, 1963.
- CALLIS, L. M.; CASTELLO, F. et GRACIA, L.: Néphrite Hématurique Familiale ou Syndrome d'Alport. *Ann. Pediat.*, (Paris), 12: 298 (2 avril) 1965.
- ROME, L.; CUPPAGE, F. F. et VERTES, F.: Familial Hematuric Nephritis. *Pediatrics*, 38: 808, 1966.
- CASSADAY, G.; BROWN, K.; COHEN, M. et DE MARIA, W.: Hereditary Renal Dysfunction and Deafness. *Pediatrics*, 37: 967, 1965.
- WASSERMAN, E.; GCHWARTZ, F.; WACHSTEIN, M. et LANGE, K.: Diagnostic Value of Serum Complement Determination in Hereditary Glomerulonephritis. *J. Lab. Clin. Med.*, 65: 589, 1965.
- GAGNON, J.; ARCHAMBAULT, L.; DUCHARME, J. R. et KATYK-LONGTIN, N.: Résultats Préliminaires sur une Etude Cytogénétique d'une famille affectée de Néphropathie. *Rev. Canad. Biol.*, 22: 133, 1963.
- WORTHEN, H. G.; VERNIER, R. L. et GOOD, R.A.: Infantile Nephrosis. *Amer. J. Dis. Child.*, 98: 731, 1959.
- HOOF, C. et VAN ACKER, K.: Les Formes Congénitales et Infantiles du syndrome Néphrotique. *Ann. Pediat.*, (Paris), 11: 13 (10 janvier) 1964.
- GILES, H. M.; PUGH, R. C.; DARMADY, E. M.; STRANACK, F. et WOOLF, L. I.: The Nephrotic Syndrome in early Infancy. *Arch. Dis. Childhood*, 32: 167, 1957.
- HANSEN, M. F. et COYE, R. D.: Congenital Nephrosis with Renal Arteriolar Hypertrophy. *Amer. J. Dis. Child.*, 102: 28, 1961.
- LANGE, K.; WACHSTEIN, M.; WASSERMAN, E.; ALPTEKIN, F. et SLOBODY, L. B.: The Congenital Nephrotic Syndrome. *Amer. J. Dis. Child.*, 105: 338, 1963.
- KOUVALAINEN, K.; VAINO, T.; HJELT, L. et HALLMAN, N.: Behavior of skin Grafted from Infants to Mother in Congenital Nephrosis families. *Ann. Paediat. Fenn.*, 8: 173, 1962.
- FANCONI, G.; HANHART, E.; ALBERTINI, A.; UHLINGER, E.; DOLIVO, G. et PRADER, A.: Die Familiare Juvenile Nephronophthèse. *Helvet. Paediat. Acta*, 6: 1, 1951.
- MONGEAU, J. G. et WORTHEN, H. G.: Nephronophthisis and Medullary Cystic Disease. *Amer. J. Med.*, 43: 345, 1967.

LA CYSTINOSE

Jean CHAGNON¹ et Jacques BELLEY²

HISTORIQUE

En 1903, Emil Abderhalden rapporte l'observation d'un enfant de vingt et un mois mort d'athrepsie et présentant à l'examen anatomique des dépôts de cystine; le père et le grand-père de ce petit présentaient une cystinurie asymptomatique. En 1924 et 26, Lignac décrit les lésions anatomiques de la maladie et en esquisse la description clinique.

Par la suite, De Toni, Debré et Fanconi décrivent à tour de rôle un nanisme avec rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant, glucosurie et albuminurie. Or, un des malades de Fanconi s'avéra plus tard être atteint de cystinose.

En 1952, Bickel, après Van Crefeld et Freudenberg, identifiait ces deux conditions, les groupant sous le nom de syndrome de Lignac-Fanconi.

La tendance actuelle considère le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi comme une insuffisance tubulaire complexe, relevant de multiples étiologies, parmi lesquelles la cystinose occupe, chez l'enfant, une place importante, mais non exclusive.

Il s'agit d'une entité rare dont la première identification chez un vivant relève de Freudenberg en 1941. Par la suite, grâce à la recherche des cristaux à l'examen de la moelle osseuse ou à celui de la cornée par la lampe à fente, de nombreux cas se sont ajoutés aux premières descriptions et ont apporté une meilleure symptomatologie.

En 1960, environ soixante-quinze cas formaient la littérature mondiale sur la maladie qu'on recherchait systématiquement dans tous les cas d'insuffisance tubulaire. Nous avons eu l'occasion d'observer un petit malade de six mois atteint de cette affection et l'étude de son cas nous donne l'occasion de revoir la littérature à ce sujet.

Observation

Michel B., âgé de six mois et demi, présente depuis trois mois une polydipsie de 1,5-2 litres, une polyurie (environ quinze mictions par jour), de l'anorexie, de fréquents vomissements, des poussées d'hyperthermie, de l'irritabilité et un retard staturo-pondéral. Les symptômes se sont aggravés quelques jours avant son arrivée à l'hôpital.

Sa naissance fut normale, son poids étant à 3950 G. Il put s'asseoir vers six mois et il avait

déjà sa première dent dès cinq mois et demi. Il ne reçut comme immunisation que le DCT et il fut opéré à cinq mois pour une dacryosténose.

L'histoire familiale nous apprend que son père et sa mère sont des obèses en bonne santé et ne sont pas consanguins. Leurs parents ne présentaient rien de notable au point de vue maladie familiale. Un frère aîné fut hospitalisé à treize mois avec des symptômes de diabète insipide aigu post-infectieux. Il n'y eut pas d'examen post mortem. Un deuxième frère, âgé de quatre ans, est en excellente santé, de taille et poids supérieurs à la moyenne de son âge. C'est après deux avortements que naquit notre petit malade, le douze avril 1965.

A l'admission, le trente octobre de la même année, il pèse six kilogrammes et mesure soixante-dix centimètres et demi. Ses signes vitaux sont normaux. On est en présence d'un bébé maussade, non souffrant, un peu pâle. Sa fontanelle est normalement ouverte. On ne retrouve ni craniotabes ni photophobie. Les tympanes présentent une légère hyperémie. Un enduit blanchâtre recouvre la muqueuse buccale. L'examen du thorax laisse palper un chapelet costal bilatéral sans déformation sternale. L'abdomen est normal, le foie n'est pas hypertrophié. Les membres inférieurs présentent une hypotonie musculaire, mais les épiphyses des poignets et des chevilles ne sont pas élargies.

Les données de laboratoire sont les suivantes: l'hémoglobine est à 10.5 G, l'hématocrite à 35% et le total des blancs à 16,300 dont 51% de polynucléaires. L'urine a une densité de 1003, un pH à 8.0, des traces d'albumine et de sucre. Le premier ionogramme montre un chlore à 111, un potassium à 1.95, un sodium normal et un CO₂ à 18.2 mEq/l. Le calcium est à 10.2 mgm, le phosphore à 1.8 et la phosphatase alcaline à 18.2 unités Bodanski. L'azotémie est normale, la glycémie à 124 mgm%.

Les constatations suivantes orientent vers le diagnostic:

a) aminoacidurie importante de vingt-cinq fois supérieure à la normale, portant surtout sur glycine (24%), alanine (23%), sérine, histine, protine et cystine;

b) phosphaturie de 10 G/24 heures;

c) balance liquidienne de 1400-1800 cc d'ingérés et excrétés;

Service de Pédiatrie de l'Hôpital Notre-Dame.

¹ Pédiatre, Hôpital Notre-Dame.

² Résident "Montreal Children's Hospital".

d) radiographie des os longs montrant des signes de rachitisme avec déformation des membres inférieurs.

Devant ces faits, et à cause de l'élément familial, l'hypothèse de cystinose se confirme par la présence de cristaux de cystine à l'examen de la moelle osseuse. L'examen à la lampe à fente n'en révéla cependant pas dans la cornée du petit malade.

Dès lors, la thérapeutique tente de corriger 1) l'état d'acidose hyperchlorémique, 2) l'hypopotassemie et 3) le rachitisme vitamino-résistant. Elle consiste au début en solution de Shohl (5 G de citrate de Na, 5 G de citrate de K et 6 G d'acide citrique pour 100 cc d'eau) et en une dose de 10,000 u.i. de vitamine D.

La phosphatase alcaline revient rapidement à la normale (8.5 u. Bodanski le 16 novembre 1965), mais l'hypokaliémie (2.35, 3.15 et 4.25 mEq) et l'hypophosphatémie (1.7, 1.92 mgm) persistent au moment du congé.

Des contrôles mensuels ultérieurs montrent une persistance de ces anomalies biochimiques et commandent une augmentation graduelle des doses de vitamine D jusqu'à 75,000 unités. On note, en août 1966, un épisode mal décrit de convulsions, hypotonie, vomissements, ballonnement abdominal survenant après une insolation. La calcémie obtenue quelques jours plus tard est à 7.3 mgm%, le phosphore à 2.95 et le potassium à 2.99 mEq. Du calcium et du potassium s'ajoutent à la thérapeutique et semblent corriger les déficiences. Il est revu à des intervalles de deux à trois mois; son évolution est bonne. Il est actif, marche vers vingt mois; son poids a gagné 1400 G en un an et sa taille a progressé de cinq centimètres. La glucosurie a disparu, l'aminoacidurie peut être comparée à la normale; le rachitisme semble momentanément inactif; les seuls signes d'atteinte rénale sont un CO₂ labile autour de 20 mEq, un potassium difficile à équilibrer. L'urée et le chlore ont rejoint la normale.

GÉNÉTIQUE

La cystinose est une maladie héréditaire, à caractère mendélien récessif, non lié au sexe. Cette affirmation repose sur les faits suivants. Le caractère familial de la maladie se retrouve dans un certain nombre de cas. Bickel, par exemple, étudiant douze collatéraux de huit patients atteints de cystinose ne trouva qu'un exemplaire de la maladie; étudiant de même les histoires de cas de sept collatéraux de ces mêmes malades déjà morts au moment de leur investigation, il put en rétros-

pective faire un diagnostic, sans preuve objective, de cystinose chez quatre d'entre eux. Philpott et coll. rapportent le cas de deux frères atteints de cystinose, dont deux sœurs seraient mortes avec une histoire rappelant la même affection. Israels et Suderman rapportent le cas d'un enfant de onze mois dont les quatre sœurs étaient décédées vraisemblablement de la même cause et dont l'unique sœur vivante était en excellente santé. Enfin, Karpinski rapporte le cas des trois enfants d'une même famille où le diagnostic fut fait *in vivo* par la présence de cristaux de cystine dans la moelle osseuse. La consanguinité parentale se retrouve dans environ 1/6 des cas.

La cystinose est une entité nosologique et génétique précise. Selon Bickel et Harris qui ont étudié son incidence chez un nombre important d'enfants anglais, elle serait de l'ordre de 1/40,000. L'augmentation du nombre de cas identifiés tient à une meilleure connaissance de la maladie et à des méthodes de laboratoire plus facilement disponibles.

La maladie n'a jamais touché de générations différentes dans une même famille. En fait, la belle étude chromatographique de Bickel et Harris portant sur 138 échantillons d'urine dans les familles de huit malades ne révéla ni glucosurie, ni aminoacidurie chez les sujets non atteints.

VARIÉTÉS CLINIQUES

La cystinose se présente sous deux formes: précoce et tardive. La première est la plus fréquente (9 cas sur 10) et atteint l'enfant entre quatre mois et deux ans. On note au début de l'inappétence avec soif exagérée, des vomissements répétés, de la constipation, des épisodes fébriles inexplicables et un retard staturo-pondéral. Parfois s'y ajoutent certains accidents aigus de déshydratation qui viennent arrêter la symptomatologie. Après quelques mois, et sous l'influence du traitement, les symptômes se modifient: la soif reste importante, mais elle peut s'atténuer en même temps que diminue la polyurie; les vomissements cessent, pendant que persistent l'anorexie et la constipation.

Pour Royer et Prader, cinq signes devraient attirer l'attention et orienter vers le diagnostic:

1) Un état dystrophique évident: nanisme, maigre, hydratation médiocre, absence de pannicule adipeux: le retard staturo-pondéral est important.

2) Des déformations squelettiques fréquentes, donnant l'apparence objective d'un rachitisme: élargissements épiphysaires, chapelet costal, incurvation des os longs ou déformation rachidienne.

Ces signes ne se seraient pas modifiés avec l'administration usuelle de vitamine D.

3) L'instabilité de la courbe thermique: on note en effet des variations constantes d'un jour à l'autre, voire d'une heure à l'autre.

4) Une hépatomégalie présente dans environ la moitié des cas; la splénomégalie ne l'accompagne que très rarement, mais la maigreur des petits malades laissera souvent déceler des adénomégalies.

5) Enfin un signe inconstant tardif, mais caractéristique, la photophobie, reliée à la présence de cystine dans la cornée.

Les examens biologiques vont confirmer le diagnostic. Il existe fréquemment un tableau de diabète insipide avec isosthénurie. La protéinurie est inconstante, parfois intermittente et modérée. La méliturie l'imite et elle se dissocie en glucosurie et en fructosurie ou lactosurie, souvent en association. La phosphaturie est importante alors que la calciurie reste basse, ce qui, pour Dent représente un élément significatif. L'hyperaminoacidurie est qualitative et quantitative, mais l'élimination de la cystine reste normale et n'a aucune valeur diagnostique dans la cystinose. L'organo acidurie participe à l'acidose métabolique et consiste en une légère augmentation des corps cétoniques et de l'acide lactique, mais surtout des acides aminés.

Le pH urinaire peut être franchement acide ou bien varier de 6.5-8, ce qui contraste avec l'état d'acidose métabolique révélé par les examens sanguins. On trouvera, en effet, une baisse de la réserve alcaline avec une hyperchlorémie et, dans les cas où on le mesure, un abaissement du pH. Le sodium pourra garder une valeur normale, le potassium sera très bas. Bickel a d'ailleurs signalé le danger d'une surcharge en glucose pouvant amener des accidents mortels chez ces sujets, de même qu'en général dans le syndrome de De Toni-Debré-Fanconi. La calcémie sera habituellement normale, mais la phosphorémie sera très abaissée avec une élévation de la phosphatase alcaline, ce qui signera le diagnostic de rachitisme.

Les protéines sanguines seront abaissées et l'électrophorèse révélera souvent une élévation α -2-globulines. L'aminoacidémie est habituellement normale révélant ainsi l'origine rénale de l'aminoacidurie. Seul, Bickel trouve des données divergentes. Il est possible qu'elle aussi soit inconstante. Enfin, les épreuves hépatiques, même en présence d'une hépatomégalie, et les épreuves de fonction rénale restent normales, sauf dans la phase terminale de la maladie.

Les examens radiologiques complètent l'investigation en nous donnant des signes de rachitisme: déminéralisation de la trame osseuse, image en brosse et anarchique de la ligne métaphysaire, élargissement de la jonction méta épiphysaire, enfin parfois, des fractures ou pseudo-fractures de Milkman-Louser. L'urographie endoveineuse est le plus souvent normale.

Ces examens nous amènent au seuil du diagnostic de cystinose qui ne sera affirmé que par la découverte de cristaux de cystine dans la conjonctive ou dans la partie sous-épithéliale superficielle de la cornée par un examen à la lampe à fente, ou bien, dans la moelle osseuse, le système réticulo-endothélial, le foie, la rate, sans manifestations particulières. Il faut mentionner que l'huile de cèdre et le formol dissolvent les cristaux de cystine.

L'évolution de cette forme se fait dans la moitié des cas vers une complication aiguë avant l'âge de deux ans: déshydratation avec acidose et hypokaliémie, ou bien infection intercurrente, ou parfois collapsus circulatoire. Dans les autres cas, l'évolution se prolonge jusqu'à 6 à 8 ans, dans un tableau d'insuffisance rénale globale avec urémie même si l'amino acidurie, la méliturie et le rachitisme s'estompent. En somme, le pronostic de la cystinose dépend essentiellement du degré de néphropathie progressive qui l'accompagne.

La forme tardive de la cystinose est beaucoup plus rare et se présente à un âge plus avancé; elle est ou bien une forme atténuée et prolongée, ou bien une forme latente. Elle intéresse la médecine de l'adolescent et de l'adulte et ne compte que pour moins de 10% des cas, rapportés. Sa symptomatologie, son traitement et son évolution la rapprochent de la forme aiguë.

PATHOGÉNIE

On connaît mal encore la physiopathologie de la cystinose. Pour les uns, la néphropathie serait primitive; le tubule proximal par une mauvaise réabsorption laisserait passer le phosphore, le glucose, les acides aminés et organiques. Par contre, la cystine serait réabsorbée en quantités anormales, provoquant une surcharge tissulaire; le diabète phosphaté amènerait le rachitisme; l'acidose et, la perte excessive de potassium dans l'urine, l'hypokaliémie; le défaut de réabsorption d'eau engendrerait de la déshydratation. Quand s'installe l'insuffisance glomérulaire, l'azotémie et la phosphorémie montent avec diminution de l'amino-acidurie; le rachitisme semble moins sérieux, ce qui est un signe bien trompant. Un argument en faveur de cette

hypothèse est la découverte par Dent de concentrations normales des acides aminés plasmatiques.

Worthen et Coll. préfèrent aussi cette théorie expliquant l'acidose métabolique par l'incapacité du tubule à réabsorber suffisamment de cations fixes (Na^+) à partir du filtrat glomérulaire en échange de H et NH_3 ; en pratique, la réabsorption des bicarbonates et un défaut de l'ammoniogénèse sont à l'origine de l'élimination urinaire exagérée de cations.

Enfin, Rossier, Cadera et Odièvre expliquent l'acidose par l'hyperpyruvicémie notée d'ailleurs dans tous les cas de cystinose.

Il semble plus généralement admis que la cystinose résulte d'une perturbation métabolique générale provoquant une accumulation viscérale d'une cystine à solubilité réduite. Nous manquons malheureusement de données essentielles dans le métabolisme des acides aminés soufrés pour déterminer exactement le bris dans la chaîne métabolique.

S'agit-il comme l'ont cru Bickel et Baar d'une mauvaise synthèse protidique entraînant la précipitation de la cystine inutilisée à la suite d'une hyper amino-acidurie pré-rénale. Par contre, cette hyper amino-acidémie de Bickel n'a pu être vérifiée chez tous les malades.

Freudenberg loge le défaut métabolique au stade de la dégradation de cystéine en sulfate; toute la cystéine provenant du métabolisme de la méthionine serait alors oxydée en cystine. Sa faible solubilité expliquerait son dépôt et la phagocytose sa présence dans les cellules du système réticulo-endothélial. Nous ne savons pas au fait si la cystine pénètre dans la cellule.

Plus récemment, le même auteur souligne un déficit en ATP, comme chez certains animaux privés de ces composés phosphorés à haut pouvoir énergétique.

Royer et Prader élaborent dans le même sens plusieurs hypothèses dont aucune ne peut être actuellement vérifiée:

- a) rupture de l'équilibre cystine-cystéine par:
 1. oxydation excessive de cystéine en cystine
 2. insuffisance de la réduction de la cystine en cystéine;
- b) inutilisation de la cystine pour la synthèse de certaines protéines;
- c) anomalies du PH intracellulaire insolubilisant la cystine;
- d) défaut d'un "transporteur intracellulaire" de la cystine.

Il est probable que des analyses qualitatives et quantitatives des produits d'excrétion contenant du soufre puissent donner des résultats; de même, l'usage de cystéine avec l'isotope S^{35} et des études enzymatiques dans la rate et le tissu réticulo-endothélial pourraient améliorer nos connaissances.

TRAITEMENT

Le traitement varie selon les auteurs, mais il semble décevant dans la majorité des cas.

On utilise des solutions alcalinisantes et de la vitamine D, comme chez les malades présentant un syndrome de De Toni-Debré-Fanconi. On administre régulièrement la solution citrique de Shohl:

Acide citrique	6 G
Citrate de Na	10 G
Eau	100 cc, ou dans
les cas d'hypokaliémie importante, comme le nôtre,	
Acide citrique	6 G
Citrate de Na	5 G
Citrate de K	5 G
Eau	100 cc dans
une base à saveur de fruits. La dose quotidienne	
varie de dix à soixante cc ou davantage selon le	
degré d'acidose.	

La vitamine D_2 ou D_3 prévient les séquelles de rachitisme et sa dose varie individuellement; là encore la dose thérapeutique sera souvent voisine de la dose toxique. Quel que soit l'âge, la dose initiale sera de 10,000 unités per os. La calcémie et la phosphorémie seront évaluées tous les mois et les radiographies des os longs trimestriellement. Des variations mensuelles de 10,000 unités amèneront une amélioration radiologique et biologique.

Parfois des doses de 100,000 à 500,000 unités ont dû être données. Dans ces cas, une observation bihebdomadaire s'impose, à cause des dangers d'une hypercalcémie secondaire. La préparation utilisée ne devra contenir aucune autre vitamine que D, par exemple aucune vitamine A, comme c'est souvent le cas.

Même si la solution citrique de Shohl ne diminue pas autant l'absorption intestinale du calcium comme le ferait une solution bicarbonatée, il sera utile d'ajouter un supplément de calcium dans la diète. Du gluconate de calcium, en dose de 2-5 gm à deux ans jusqu'à 5-15 gm vers huit ans complètera la ration nécessaire.

Clayton et Patrick ont donné des composés thiols dans trois cas de cystinose et ont noté les

résultats suivants: chute de la pyruvicémie, augmentation de la réserve alcaline et diminution de l'acido-amidurie. La pénicillamine donnerait des résultats identiques.

Von Weber et Hagg ont cru contrebalancer l'anomalie de la synthèse protéique avec des anabolisants (Prismobolan) et Royer se sert de méthyltestostérone.

Freudenberg injecte de l'acide adénylique à cinquante milligrammes par jour pour de longues périodes ou utilise de l'A.T.P. à la dose de cinq milligrammes par jour.

La prévention des accidents infectieux aigus par des injections de gamma-globuline et leur traitement par une antibiothérapie appropriée gardent le patient en meilleure condition générale.

En résumé, l'amélioration de l'état du malade par ces divers traitements est loin d'être négligeable; l'appétit s'améliore, la fièvre disparaît, le retard staturo-pondéral et le rachitisme diminuent; l'acido-amidurie régresse; leur influence sur l'évolution de la néphropathie, complication majeure de la cystinose, semble malheureusement nulle.

Résumé

La présentation d'un cas de cystinose fournit l'occasion de revoir les notions actuelles concernant la génétique, la pathologie et le traitement de la maladie.

Summary

One case of cystinosis is presented. The genetic aspects of this disorder are briefly discussed. The clinical picture, the pathogeny and the treatment of cystine storage disease are discussed.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN, E.: Familiare Cystindiathese. *Ztschr. physiol. Chem.*, **38**: 557, 1903.
- BAKS, C. J. A.: Renal rickets, renal diabetes and cystine metabolism (syndrome of De Toni-Fanconi-Debré). *Nederl. Tijdschr. geneesk.*, **94**: 2326, 1950.
- BARR, H. S. et BARR, S.: The nature of the crystalline material in tissues of Lignac-Fanconi's disease. *Acta paed.*, **45**: 551, 1956.
- BICKEL, H.: Développement de l'anomalie biochimique de la maladie de Lignac-Fanconi. *Helv. Paediat. Acta.*, **10**: 259, 1955.
- BICKEL, H.; BARR, H. S.; ASTLEY, R.; DOUGLAS, A. A.; HARRIS, H.; HICKMANS, E. M.; SMALLWOOD, W. C.; SMELLIE, J. M. et TEAL, C. G.: Cystine storage disease with aminoaciduria and dwarfism (Lignac-Fanconi disease). *Acta paed.*, **42**: (suppl. 90), 7-237, 1952.
- BICKEL, H. et THURSBY-PELHAM, D. C.: Hyperaminoaciduria in Lignac-Fanconi disease, galactosemia and rickets in an obscure syndrome. *Arch. Des. Child.*, **29**: 224, 1954.
- CAUSSADE, L.; NEIMANN, N. et PIERSON, M.: Considérations sur la cystinose. *Presse Méd.*, **62**: 646, 1954.
- CAVALLINI, D.: Conceptions actuelles au sujet du métabolisme de la cystine. Colloques sur les acides aminés. Karger, édit., Bâle, 1954.
- CHERRY, J. D. et SURAWICZ, B.: Unusual effects of potassium deficiency on the heart of a child with cystinosis. *Pediatrics*, **30**: (no. 3) 414, 1962.
- CLAY, R. D.; DARMANDY, E. M. et NOWKINS, M.: The nature of renal lesion in the Fanconi syndrome. *J. Path. Bact.*, **65**: 551, 1953.
- CLAYTON, B. E. et PATRICK, A. D.: Use of Dimercaprolor penicillamine on the treatment of cystinosis. *Lancet*, **2**: 909, 1961.
- COGAN, D. et KAWABARA, T.: Pathologie oculaire dans la cystinose. *A.M.A. Arch. ophthalm.*, **63**: 51-57, 1960.
- CRAWHALL, J. C.; SCOWEN, E. F. et WATTS, R.: Effect of penicillamine on cystinuria. *Brit. Med. J.*, **5330**: 588 (2 mars) 1963.
- D'AVIGNON, M.: Cystinose. *Arch. Franc. Pédiat.*, **6**: 351, 1949.
- DAWSON, A. M.; DE GROOTE, S.; ROSENTHAL, W. S. et SHERLOCK, S.: Blood pyruvic and alpha-ceto gluturic acid level in liver disease and hepatic coma. *Lancet*, **I**: 392, 1957.
- DEBRE, R.: Le syndrome du diabète rénal avec rachitisme ostéomalacique incurable et troubles du développement chez l'enfant. Doin, édit., Paris, 1947.
- DEBRE, R. et ROYER, P.: Deux observations de cystinose avec diabète rénal gluco-phospho-aminé. *Arch. Franc. Pédiat.*, **11**: 673, 1954.
- DEBRE, R. et ROYER, P.: Deux observations de cystinose avec diabète rénal gluco-phospho-aminé. *Arch. Franc. Pédiat.*, **11**: 673, 1954.
- DEBRE, R.; ROYER, P.; LEVEQUE, M. et LESTRADET, H.: Le potassium plasmatique dans les néphropathies de l'enfant. *Arch. Franc. Pédiat.*, **11**: 789, 1954.
- DEBRE, R. et ROYER, P.: Insuffisance congénitale du tubule rénal chez l'enfant. *Sem. Hôp.*, **32**: 236, 1956.
- DENT, C. E.: Aminoaciduria in the Fanconi Syndrome. *Biochem. J.*, **41**: 240, 1947.
- DE TONI, G.: Remarks on the relations between renal rickets (renal dwarfism and renal diabetes). *Acta paed. Uppsala*, **16**: 479, 1933.
- DE TONI, G.: Renal rickets with phospho-gluco-amino renal diabetes. (De Toni-Debré-Fanconi syndrome). *Ann. Ped.*, **187**: 42, 1956.
- EBERLEIN, W. R.: Aminoaciduria in childhood: cystinuria and cystinosis. *Amer. J.M.S.*, **225**: 677, 1953.
- FANCONI, G.: Der Fruhinfantile nephrotisch glykosurische Zwergweichts mit hypophosphatamischer rachitis. *Jahrbuch für Kind.*, **147**: 299, 1936.
- FANCONI, G.: Wertere Bertraege Zur Cystinkrankheit (der Amindia-betes). *Helv. paed. acta*, **1**: 183, 1946.
- FANCONI, G. et BICKEL, H.: Der chronische aminoacidurie bei der cystinkrankheit. *Helv. paed. acta*, **4**: 359, 1949.
- FANCONI, G. et PRADER, A.: Gluco-amino-phosphate diabetes (De Toni-Debré-Fanconi syndrome) and disorder of cystine metabolism. *Bull. Schw. Akad. Med. Wis.*, **17**: 396, 1962.
- FONTAN, A.; VERGER, P.; BERTEGRAT, J.; HERMARET, J.; BATTIN, J. J. et CHANNAROND, J.: Cystinose avec diabète amino-phosphate sans glycosurie chez un enfant de vingt-six mois. Diagnostic par biopsie rénale. *Arch. Franç. Pédiat.*, **42**: 793, 1963.
- FREUDENBERG, E.: Cystinose (Lignac's disease) in children. *Adv. in Ped.*, **4**: 265, 1949.
- GRISLAIN, J. R.; LEMOINE, P.; HERVEIS, J. B. et BRUNEAU, Y.: Cystinose au stade pré rénal. *Arch. Franç. Pédiat.*, **13**: 390, 1955.
- GRISLAIN, J. R.; COTONI, P.; LEMOINE, P. et LEVINE, Y.: Cystinose avec syndrome de De Toni-Debré-Fanconi. *Nourr.*, **43**: 60, 1955.
- HARPER, H. A.; GROSSMAN, M.; HENDERSON, P. H. et STEINBACH, H. L.: Renal aminoaciduria: report of two cases with studies of aminoacid excretion patterns. *Amer. J. Dis. Child.*, **84**: 327, 1952.
- HARRISON, H. E. et HARRISON, H. C.: Experimental production of renal glycosuria, phosphaturia and aminoaciduria by injection of mateic acid. *Science*, **120**: 606, 1954.
- ISRAELS, S. et SUDERMAN, H. J.: Cystinosis. *J. Pediat.*, **47**: 73, 1955.
- KARPINSKI, F.: Cystinosis: a clinical report of three cases in one family. *Pediatric*, **25**: 1018, 1960.
- LAMY, M.; AUSANNAIRE, M.; JAMMET, M. C. et CARAMANIAN, M.: Cystinose avec syndrome de De Toni-Debré-Fanconi. Etude clinique et biologique. *Arch. Franç. Pédiat.*, **11**: 806, 1954.
- LAMY, M.; ROYER, P. et FREZAL, J.: Maladies héréditaires du métabolisme. Masson et Cie, édit., Paris, 1959.
- LEWIS, H. B.: The metabolism of sulfur. IX. The effects of repeated administration of small amounts of cystine. *J. Biol. Chem.*, **65**: 187, 1925.
- LIGNAC, G. O. E.: Syndrome consisting of affection of kidney, stunted growth, rickets and disturbed cystine metabolism. *Amer. J. M. Sc.*, **196**: 542, 1938.
- MCCUNE, D. J.; MASON, H. H. et CLARKE, H. T.: Intractable hypophosphataemic rickets with renal glycosuria and acidosis (Fanconi's syndrome): report of a case in which increased urinary organic acids were detected and identified, with review of literature. *Amer. J. Dis. Child.*, **65**: 81, 1943.
- PARKER, W. S.; PRADER, A. et FANCONI, G.: Further observations on cystine storage disease. *Pediatrics*, **16**: 228, 1955.
- PERRY, J. W.; MOORE, A. E. et MAC DONALD, W. B.: The diagnosis of aminoaciduria in childhood: cystine storage disease and cystine lysinuria. *M. J. Aust.*, **2**: 812, 1954.
- PHILPOTT, M. G.; HARVEY, C. C. et FINCH, E.: Detailed clinical and biochemical report of two brothers suffering from Lignac-Fanconi disease. *Acta paediat.*, **42**: (suppl. 90) 114, 1952.
- RAPAPORT, M.: In born errors of metabolism. Cystinuria, in Nelson W. E.: Textbook of Pediatrics. P. 288, 5e édit. W.B. Saunders, édit., Philadelphie, 1950.
- ROSSIER, A.; CADDERA, R. et ODIEVRE, M.: Notions récentes sur la cystinose. *Bull. Soc-Méd. Hôp. Paris*, **14**: 1215, 1963.
- ROYER, P. et PRADER, A.: Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant. XVIIe congrès des pédiatres de langue française. P. 260, L'Expansion, édit., Paris, 1957.
- VAN CREVELD, S. et CRUNBAUM, A.: Renal rickets and cystinuria. *Ann. Paed.*, **29**: 183, 1942.
- VON WEBER, H.: Bertrag Zur Frage der Nierenfunktionsstörung der cystinosis. *Helv. Paed. Acta*, **8**: 348, 1953.
- WILLIAMSON, D. A. J.: Cystinosis. *Arch. Dis. Child.*, **27**: 356, 1952.
- WORTHEN, H. G. et GOOD, R. A.: De Toni-Fanconi syndrome with cystinosis: clinical and metabolic study of two cases in one family and initial review on the nature of the syndrome. *A.M.A.J. Dis. Child.*, **95**: 653, 1958.

PÉRICARDITE CONSTRICTIVE CHEZ UN ENFANT SE MANIFESTANT PAR UN SYNDROME D'ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE

Suzanne GERVAIS, Conrad PELLETIER, Paul STANLEY, Gaétan NOLIN
et André DAVIGNON¹

INTRODUCTION

En 1960, Diaz décrit le premier cas bien documenté d'entéropathie exsudative secondaire à une péricardite constrictive chez un garçon de dix-sept ans présentant une hypoalbuminémie, de la stéatorrhée et de l'hypocalcémie, symptômes qui régrossèrent complètement après une péricardectomie totale (1). Par la suite, Plauth en 1964 rapporta un cas chez une fillette de six ans; l'auteur relevait dans la littérature huit autres cas dont un enfant (2). Citons de plus les études antérieures de Stadler, McQuarrie et Kuipers qui décrivent respectivement 3 enfants présentant une péricardite constrictive avec une hypoalbuminémie importante (3, 4, 5).

La péricardite constrictive est rare dans la première décennie de vie et constitue une cause peu fréquente de défaillance cardiaque chez l'enfant (6). De plus, elle évolue le plus souvent sans signe cardiaque majeur telle la présence d'un souffle ou d'une cardiomégalie importante, et ses manifestations cliniques peuvent être semblables à celles qu'entraînent une hypoprotéinémie grave. Ceci soulève donc un problème diagnostique d'autant plus grave que cette maladie, fatale si on la laisse suivre son cours, répond très bien au traitement chirurgical.

Nous désirons ajouter à la demi-douzaine de cas déjà inscrits en pédiatrie l'histoire d'un enfant de 12 ans porteur d'une péricardite constrictive suivi depuis plusieurs années avec le diagnostic d'hypoprotéinémie secondaire à une entéropathie exsudative.

Observation

M. L., un jeune garçon de 12 ans fut admis à l'Hôpital Sainte-Justine en mai 1966, pour un œdème généralisé persistant malgré un traitement soutenu aux diurétiques. Il accusait de plus de l'anoxerie, de la fatigabilité et de la dyspnée à l'effort.

Depuis l'âge de 8 ans, ce patient était suivi pour une hypoprotéinémie grave accompagnée d'épisodes d'œdème généralisé. On avait déjà dû l'hospitaliser à trois reprises au cours de l'évolution de sa maladie.

En 1962, l'enfant s'était d'abord présenté en anasarque avec ascite et hépatomégalie. Au cours de cette hospitalisation, une hypoprotéinémie importante avait été découverte (Tableau I), sans qu'il fut possible d'en préciser davantage l'étiologie. Quelques mois plus tard, il était réadmis à l'hôpital avec un épanchement pleural d'allure infectieuse. Le malade n'était pas œdématisé, mais on notait la persistance d'une hépatomégalie importante. Les recherches bactériennes et virales effectuées dans le liquide de thoracocentèse s'étaient avérées négatives. L'hypoprotéinémie notée précédemment était toujours présente aux dépens de la fraction albumine (Tableau I). À noter que les différents tests de la fonction hépatique, effectués au cours de ces deux séjours à l'hôpital, s'étaient révélés normaux, de même que la fonction rénale. Un repas baryté n'avait décelé aucune lésion sur le tractus digestif haut et l'excrétion lipidique dans les matières fécales était normale (3.9 gm/24 heures). L'électrocardiogramme fut rapporté comme étant dans les limites de la normale. Le diagnostic d'hypoprotéinémie idiopathique fut donc retenu. À cause de la présence de signes radiologiques de congestion pulmonaire avec cardiomégalie légère, l'enfant reçut des diurétiques et de la digitale qui l'améliorèrent considérablement.

Trois ans plus tard, en 1965, il était hospitalisé pour des crises tétaniques apparues quelques semaines auparavant. Hormis la présence d'un signe de Trousseau, le tableau clinique était identique à celui de 1962, soit: hépatomégalie, ascite et œdème pré-sacré. Il avait d'ailleurs continué à présenter dans l'intervalle des épisodes d'œdème traités à domicile par des diurétiques. On nota à ce moment une hypocalcémie à 3.52 mEq/L avec une fraction ionisée à 2.04 mEq/L. Après administration de calcium, le niveau de la calcémie s'améliora légèrement et le calcium ionisé redevint normal. Une hypoalbuminémie grave persistait toujours, comme en témoigne l'électrophorèse faite à cette époque (Tableau I). Tout comme lors des hospitalisations antérieures, les pertes protéiques urinaires étaient légères et la protéinurie était de 0.5 gm/24 heures. Le cholestérol était à 124 mg% avec une fraction estérifiée à 70 mg%.

Dans le but de déterminer le site des pertes protéiques, on procéda à un test à l'albumine

¹ Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal.

TABLEAU I
ÉVOLUTION DES PROTÉINES SÉRIQUES

	Pré-opératoire				Post-opératoire	Normales (gm %)
	Mars 1962	Mai 1962	Mai 1965	Mai 1966	Mai 1967	
Protéines totales	4.1	4.4	3.7	3.9	7	6.0 à 8.0
albumines	1.6	0.92	1.0	1.53	4.71	3.5 à 4.8
alpha 1 - glob.	0.37	0.68	0.43	0.38	0.22	0.2 à 0.4
alpha 2 - glob.	0.92	1.3	0.88	0.79	0.56	0.4 à 0.8
bêta 1 - glob.	0.85	0.85	0.69	0.75	0.70	0.6 à 1.2
gamma - glob.	0.36	0.65	0.70	0.45	0.81	0.7 à 1.3

marquée à l'iode 131 (Tableau II). La demi-vie plasmatique de l'albumine I 131 était considérablement diminuée. Par ailleurs, l'excrétion fécale de radioactivité après 48 heures s'élevait à 2% et le dosage urinaire de l'iode 131 démontrait une élimination rénale importante et rapide. Ce test ayant été effectué sans l'emploi de résines, l'excrétion fécale fut considérée comme fortement pathologique. L'ensemble de ces données, somme toute, signait l'existence d'une perte anormale d'albumine dans le tube digestif, compatible avec le diagnostic d'entéropathie exsudative. Le malade fut traité avec des infusions de plasma et des diurétiques.

Entre cette époque et son entrée à l'hôpital en 1966, l'enfant avait connu de fréquentes récurrences de son œdème et il avait dû prendre des diurétiques régulièrement. Au moment de son admission, l'œdème progressait depuis quelques jours et ne semblait plus vouloir répondre au traitement. Le poids était de 71 livres. On remarquait des jugulaires turgescents et la présence d'un reflux hépatojugulaire. L'abdomen était distendu par de l'ascite et le foie était palpable à 2 cm sous le rebord costal, sans splénomégalie. On notait un lacis vei-

neux superficiel fortement accentué sur tout le corps. Les pouls périphériques étaient normaux. A l'auscultation cardiaque, le deuxième bruit pulmonaire était claqué et il existait un troisième bruit le long du bord inférieur gauche du sternum. Il n'y avait pas de souffle. Le rythme était régulier à 100 par minute et la pression artérielle à 110/70 mm Hg.

La formule sanguine et la sédimentation étaient normales de même que l'azotémie. L'électrophorèse des protéines révélait la persistance d'une hypoalbuminémie marquée avec diminution des gammaglobulines (Tableau I). L'analyse d'urine était normale. Le calcium sérique était encore légèrement abaissé à 3.7 mEq/L.

Le patient ayant présenté quelques épisodes de diarrhée verdâtre, on procéda à la recherche d'agents bactériens et viraux dans la gorge et les selles, sans résultat positif. La recherche d'anticorps viraux montra toutefois un titre de 1/512 pour le Coxsackie B5.

A l'électrocardiogramme les complexes ventriculaires étaient de faible amplitude et les ondes "T" aplaties dans les dérivations périphériques et franchement négatives dans les précordiales jusqu'à V4 (Fig. 1).

Sur la radiographie pulmonaire, on notait de la congestion pulmonaire et un élargissement important de la veine cave supérieure témoignant d'une hypertension veineuse. Le cœur semblait un peu globuleux et l'oreillette droite légèrement dilatée (Fig. 2). A la fluoroscopie, la dynamique cardiaque était adéquate en regard de l'arc ventriculaire gauche, mais les mouvements étaient quasi absents le long des cavités droites.

Le tableau clinique d'hypertension dans le territoire des deux veines caves, les modifications élec-

TABLEAU II

TEST À L'ALBUMINE — 131		
	Mai 1965	Normales
Demi-vie plasmatique alb. - I 131	47 h.	13 à 20 jours
Excrétion fécale de 48 h.	2%	0 à 0.04%/24 hres
Excrétion urinaire de 48 h.	37.4%	

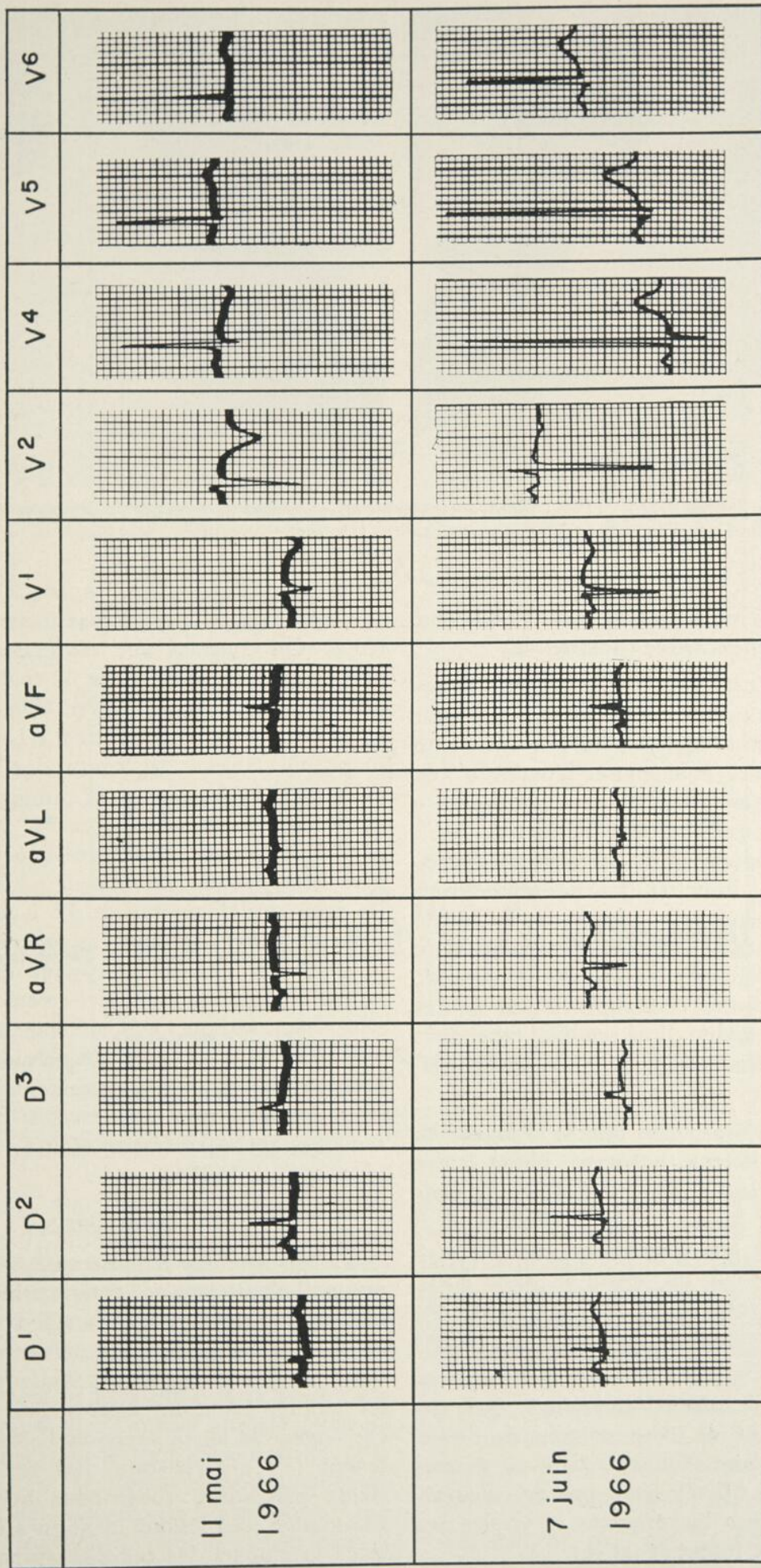


Fig. 1 — Le tracé pré-opératoire (11 mai 1966) montre des complexes ventriculaires de faible amplitude et des ondes "T" aplaties dans les dérivations périphériques et inversées de V₁ à V₄. Le tracé trois semaines après l'intervention (7 juin 1966) est normal.

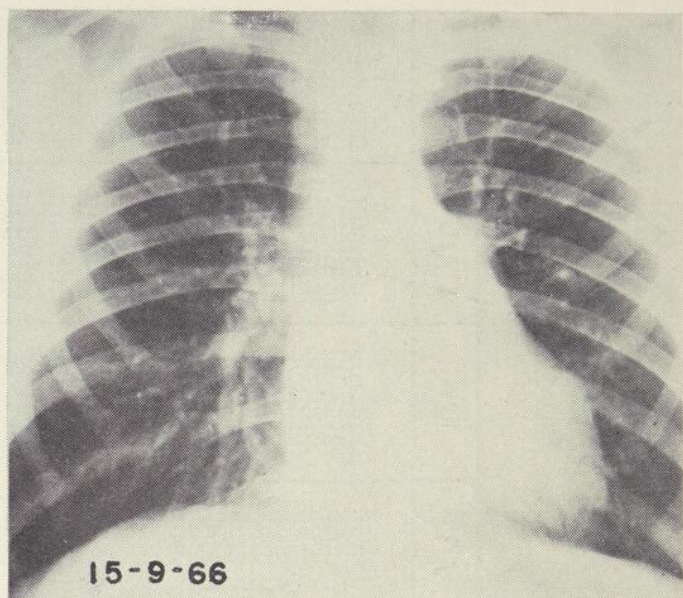
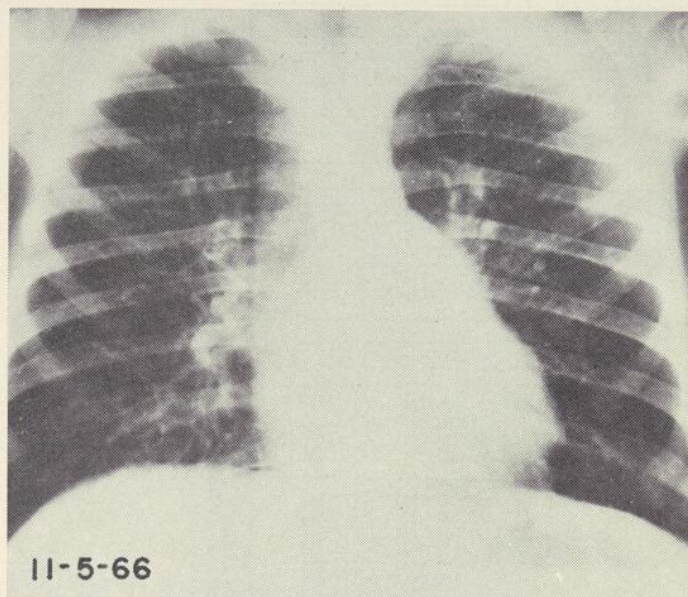


Fig. 2 — Radiographie pré-opératoire (11 mai 1966) montrant un élargissement de la veine cave supérieure et de la congestion des hiles pulmonaires. Sur la radiographie post-opératoire (15 septembre 1966), les signes de congestion veineuse sont disparus.

triques et les signes radiologiques étaient en faveur d'un diagnostic de péricardite constrictive.

Le cathétérisme cardiaque confirma cette hypothèse (Fig. 3). Les pressions étaient anormalement élevées dans la veine cave supérieure, l'oreillette droite et le capillaire pulmonaire. L'onde "a" de l'oreillette droite était proéminente et sa descente abrupte donnait au tracé une morphologie en "W". L'élévation pathologique de la pression télédiastolique ventriculaire droite et gauche reproduisait l'image caractéristique du "signe de la racine carrée". Le débit cardiaque évalué selon la méthode de Fick était de 3.3 L/minute. La cinéangiographie laissait voir des cavités cardiaques plutôt petites avec des zones de rigidité. Il ne semblait cependant pas y avoir d'épaississement significatif du péricarde.

A l'intervention chirurgicale, faite le 17 mai 1966, le péricarde était fibreux, adhérent, plutôt mince sur les parois antérieure et postérieure du cœur, mais s'épaississant dans la région des oreillettes où il atteignait de 2 à 4 mm d'épaisseur. Au fur et à mesure de la résection, on voyait le cœur libéré bomber progressivement. Une péricardectomie totale fut faite, y compris la dissection des veines caves et pulmonaires.

Le péricarde, à l'examen histologique, était envahi de bandelettes de tissu conjonctif, dense, inerte et peu cellulaire. On ne retrouvait aucune zone inflammatoire. Il n'y avait pas de calcifications. Les recherches bactériennes et virales sur la pièce chirurgicale furent négatives.

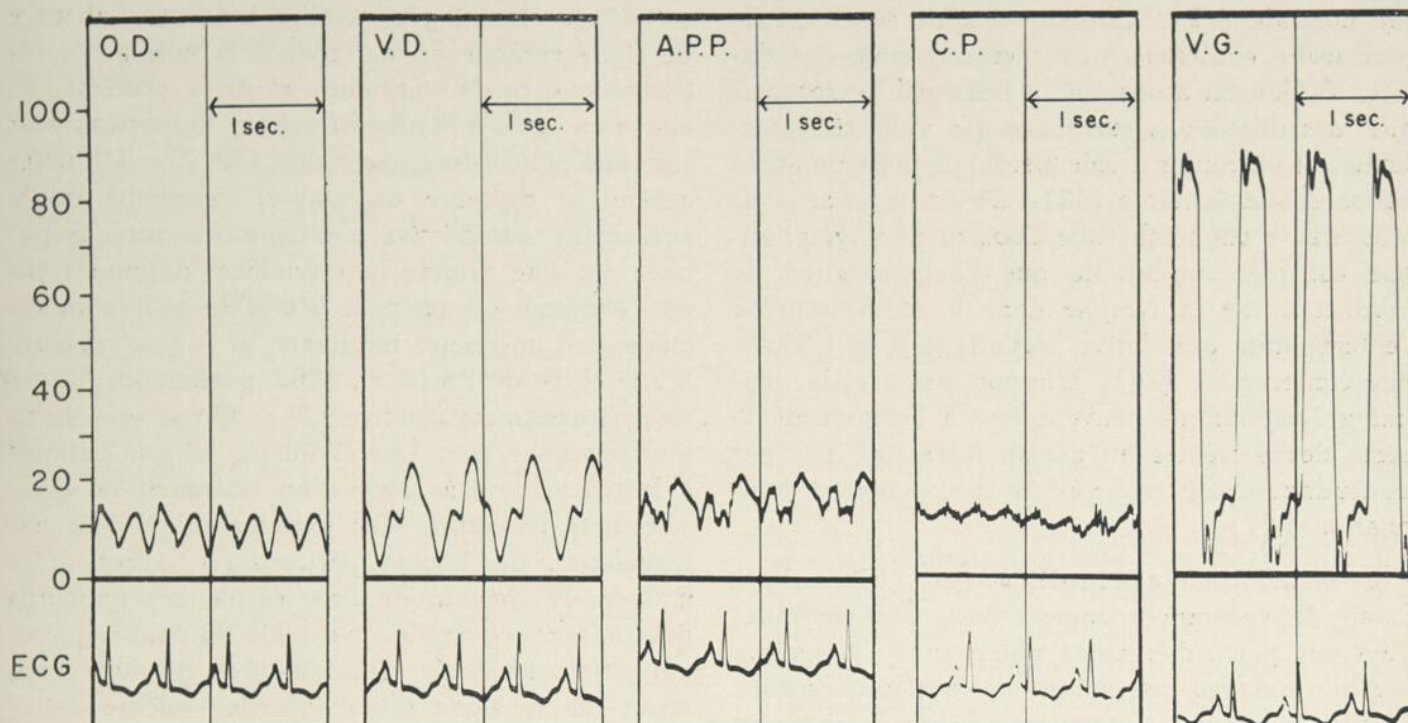
L'évolution post-opératoire immédiate fut excellente. On constata une régression rapide de la congestion veineuse et de l'hépatomégalie, avec une perte de poids de 11 livres dans la semaine qui suivit l'intervention. Le patient reçut son congé dix jours plus tard. Au cours des mois suivants, l'électrocardiogramme et la radiographie du cœur se normalisèrent (Fig. 1 et 2): au cathétérisme cardiaque fait six mois après l'opération, les données hémodynamiques étaient normales (Fig. 3). Le débit cardiaque était de 4.5 L min.

Actuellement, l'enfant est complètement asymptomatique et l'examen physique est normal. Un an après l'intervention, l'électrophorèse des protéines montre que l'hypoalbuminémie est corrigée (Tableau I) et le taux des protéines sériques a presque doublé. Il est intéressant de noter que le taux des anticorps à Coxsackie B5 évalué deux semaines après l'opération était à 1/2048 et un an plus tard à 1/16384.

DISCUSSION

Qu'elle soit due à une cause extrinsèque ou à une pathologie locale, l'entéropathie exsudative se traduit biologiquement par une hypoprotéinémie secondaire à une perte de protéines au niveau intestinal. Du point de vue histologique, il semble que les lésions soient les mêmes dans l'un et l'autre cas comme le laisse supposer l'observation de Peterson (7) qui constate chez un malade décédé d'une péricardite constrictive avec entéropathie exsudative, des lésions identiques à celles décrites dans la plupart des cas d'entéropathie exsudative

Pre-op. Mai 1966



Post-op. Nov. 1966

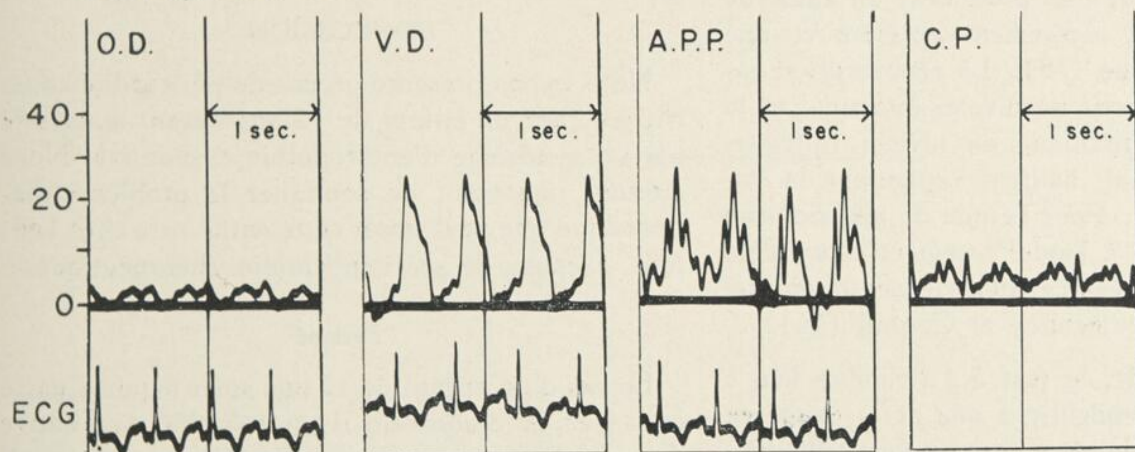


Fig. 3 — Données hémodynamiques avant (mai 1966) et six mois après l'intervention (novembre 1966). On note les changements caractéristiques dans la morphologie des courbes de pression mesurées dans les différentes cavités. Les données hémodynamiques post-opératoires sont normales. Débits cardiaques en mai 1966: 3.3 L/min., novembre 1966: 4.5 L/min. (soit une augmentation de 36%) (voir texte).

idiopathique (8). Par ailleurs, la conséquence hémodynamique de la péricardite constrictive consiste en une élévation marquée de la pression veineuse. La relation entre ces deux constatations n'est pas encore définitivement établie, quoique plusieurs points soient déjà connus.

Le rétrécissement expérimental de la veine cave inférieure engendre chez l'animal une élévation de la pression veineuse avec formation d'ascite (9). On a constaté chez ces animaux une augmentation importante de l'aldostérone plasmatique. Une atteinte de la fonction hépatique secondaire à l'augmentation de la pression veineuse pourrait ex-

pliquer en partie celle-ci. De plus, l'hypertension veineuse et la baisse du débit cardiaque entraîneraient la production d'une plus grande quantité de rénine et secondairement une hypersécrétion d'aldostérone. Chez l'homme cependant, en maintenant une pression artérielle, une circulation rénale et une filtration glomérulaire normales, on a pu provoquer une rétention d'eau et de sel en causant une obstruction tant de la veine cave supérieure que de la veine cave inférieure au-dessus ou au-dessous des veines rénales (10, 11).

On sait de plus que la défaillance cardiaque droite et gauche cause une augmentation de la

production de la lymphe, jusqu'à dix fois la quantité normale (12). Chez un malade souffrant de péricardite constrictive avec entéropathie exsudative, Wilkinson a observé, à l'examen microscopique, des dilatations marquées des villosités intestinales et un retour à leur histologie normale après péricardectomie totale (13). Davidson et ses collaborateurs suggèrent que l'obstruction lymphatique est plus importante que l'augmentation de production de la lymphe dans le mécanisme de l'entéropathie exsudative secondaire à la péricardite constrictive (14). L'hypertension et la dilatation lymphatique peuvent être à l'origine de la perte des protéines au niveau intestinal, soit par transudation, soit par rupture des vaisseaux lymphatiques (7).

Le métabolisme des protéines peut être étudié à l'aide de substances radioactives; ces méthodes s'avèrent particulièrement utiles dans l'investigation de malades présentant une hypoprotéinémie. Le test à l'albumine marquée à l'iode¹³¹, chez des malades accusant une perte de protéines au niveau intestinal, montre: une diminution du taux circulant et du pool total des protéines, un taux de synthèse normal ou légèrement accéléré et une survie de courte durée (15). La réabsorption rapide de l'iode radioactif au niveau intestinal et la sécrétion d'iode inorganique au niveau salivaire, gastrique et intestinal, limitent cependant la valeur de cette analyse. Pour l'étude du métabolisme des protéines, le test à l'iode¹³¹ peut être complété par l'adjonction de résines échangeuses d'ions tel que préconisé par Jeejeebhoy et Coghill (16).

Chez notre malade, le test à l'albumine liée à l'iode¹³¹ permet de conclure à une perte exagérée d'albumine dans la lumière intestinale. L'élimination rénale excessive peut être due simplement à la réabsorption intestinale de l'ion iode. La diminution quoique moins marquée des gammaglobulines a déjà été rapportée par d'autres auteurs dans deux cas semblables (17, 18).

Le diagnostic clinique de péricardite constrictive chez notre malade a été posé en présence d'ascite, de turgescence des jugulaires, d'un reflux hépatojugulaire, d'une hépatomégalie et d'un troisième bruit à l'auscultation cardiaque. L'hypocalcémie qui fut symptomatique à une occasion chez notre malade, a déjà été rapportée dans des cas de péricardite constrictive avec hypoprotéinémie (1). Les signes électrocardiographiques et radiologiques, de même que les données hémodynamiques et angiographiques étaient classiques (19).

L'évolution post-opératoire, après une année de recul, peut être jugée excellente devant l'absence de signe clinique et le retour à la normale de la dynamique cardio-vasculaire et de la protéinémie; elle se compare à la plupart des cas rapportés ayant subi une péricardectomie totale (20, 21). Un point cependant demeure discutable: l'étiologie de la péricardite constrictive. La majorité des cas publiés ont une origine indéterminée; parmi les cas où l'étiologie est connue, il semble que la tuberculose soit une cause fréquente. Si l'on se rapporte à une étude de Portal en 1966, portant sur 56 cas de péricardite constrictive (21), 39 cas sont d'origine inconnue, parmi les 17 autres, 10 sont imputés à la tuberculose à cause d'un isolement de B.K., soit dans la culture des expectorations, soit par inoculation du liquide péricardique. Chez notre malade, l'augmentation progressive des anticorps neutralisants envers le Coxsackie B5 peut suggérer une étiologie virale; cette montée des anticorps serait-elle le signe d'une infection encore active malgré l'absence de manifestation clinique actuelle? L'évolution ultérieure apportera peut-être la réponse.

CONCLUSION

Nous avons présenté un cas de péricardite constrictive chez un enfant de 12 ans s'étant manifesté par un syndrome d'entéropathie exsudative. Nous croyons important de souligner le problème diagnostique que peut poser cette entité rare chez l'enfant, à cause de ses implications thérapeutiques.

Résumé

Le cas d'un enfant de 12 ans suivi depuis quatre ans avec le diagnostic d'entéropathie exsudative avec protéinémie et œdème secondaire est rapporté. Le diagnostic de péricardite constrictive fut finalement posé par cathétérisme cardiaque. La possibilité d'une péricardite constrictive doit être envisagée chez tout malade se présentant avec un syndrome d'entéropathie exsudative. Le diagnostic est particulièrement important ici à cause de l'implication thérapeutique. Le malade dont le cas est rapporté a été complètement guéri par une péricardectomie.

Summary

A twelve-year-old boy had been followed since the age of eight with a diagnosis of exsudative enteropathy with secondary proteinemia and œdema. A clinical diagnosis of constrictive pericarditis was finally made at the age of twelve. This was confirmed by cardiac catheterization. The child recovered completely after a pericardectomy. Although only about a dozen cases of exsudative enteropathy secondary to

pericarditis in children have been reported to date, it was felt that the attention of the clinicians should be drawn to this interesting problem because of its important therapeutic implications.

BIBLIOGRAPHIE

1. DIAZ, C. J.; LINAZARSORO, J. M.; LAPEZ-GARCIA, E. et GUEDES, J. R.: Sobre la hipoalbuminemia en las pericarditis. *Rev. Clin. Esp.*, **77**: 252, 1960.
2. PLAUTH, W. H.; WALDMAN, T. A.; WOCHNER, R. D.; BRAUNWALD, N. S. et BRAUNWALD, E.: Protein-Losing enteropathy secondary to constrictive pericarditis in childhood. *Pediatrics*, **34**: 636, 1964.
3. STADLER, H. et STINGER, D.: A case of Pick's syndrome as the basis for a study of hypoproteinemia. *J. Pediat.*, **18**: 84, 1941.
4. McQUARRIE, I.: Impaired ability to fabricate serum proteins, the chief cause of edema in chronic constrictive pericarditis. *Lancet*, **62**: 199, 1942.
5. KUIPERS, F.: Chronic constrictive pericarditis combined with hypoproteinemia. *Arch. Dis. Child*, **30**: 285, 1955.
6. NADAS, A. S.: Pediatric cardiology. 2e édition, p. 305. W. B. Saunders Co., édit., Philadelphie, 1963.
7. PETERSON, V. P. et HASTRUP, J.: Protein-Losing enteropathy in constrictive pericarditis. *Acta Med. Scand.*, **173**: 401, 1963.
8. WALDMANN, T. A.: Progress in Gastroenterology: Protein-Losing Enteropathy. *Gastroenterology*, **50**: 422, 1966.
9. DAVID, J. O.: Adrenocortical and renal hormonal function in experimental cardiac failure. *Circulation*, **25**: 1002, 1962.
10. FARBER, S. T. et EICHNA, L. W.: An intracardiac catheter with inflatable balloon producing increased venous pressure in the vena cava of man. *J. Clin. Invest.*, **32**: 1140, 1953.
11. SACKNER, M. A.; SCHNABEL, T. G. et LEWIS, D. H.: Effect of restriction of venous return on the hemodynamics of normal persons and patients with congestive heart failure. *Amer. J. Cardiol.*, **13**: 782, 1964.
12. DUMONT, A. E.; CLAUSS, R. H.; REED, G. E. et TICE, D. A.: Lymph drainage in patients with congestive heart failure. *New Engl. J. Med.*, **269**: 949, 1963.
13. WILKINSON, P.; PINTO, B. et SENIOR, J. R.: Reversible protein-losing enteropathy with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic constrictive pericarditis. *New Engl. J. Med.*, **273**: 1178, 1965.
14. DAVIDSON, J. D.; GOODMAN, Dew S.; WALDMANN, T. A. et GORDON, R. S. Jr.: Protein-losing gastroenteropathy in congestive heart failure. *Lancet*, **1**: 899, 1961.
15. BLAHD, W. H.: Nuclear Medicine, pp. 275-303, McGraw-Hill Inc., édit., New York, 1965.
16. JEEJEEBHOY, K. N. et COGHILL, N. F.: The measurement of gastrointestinal protein loss by a new method. *Gut.*, **2**: 123, 1961.
17. CATTAN, R. et VESIN, P. A.: A propos des entéropathies exsudatives de l'adulte. *Arch. Mal. Appar. Dig.*, **50**: 1205, 1961.
18. WALDMANN, T. A.; STEINFELD, J. L.; DUTCHER, T. F.; DAVIDSON, J. D. et GORDON, R. S. Jr.: The role of gastrointestinal system in idiopathic hypoproteinemia. *Gastroenterology*, **41**: 192, 1961.
19. KLOSTER, F. E.: Hemodynamic studies following Pericardiectomy for constrictive pericarditis. *Circulation*, **32**: 415, 1965.
20. LAZARIDES, D. P.; AVGOUSTAKIS, D. G.; LEKOS, D. et MICHAELIDES, G. B.: Evaluation of radical pericardiectomy for constrictive pericarditis. *J. Thorac. Cardio. Surg.*, **51**: 821, 1966.
21. PORTAL, R. W.; BESTERMAN, E. M. M.; CHAMBERS, R. J.; SELLORS, T. H. et SOMERVILLE, W.: Prognosis after operation for constrictive pericarditis. *Brit. Med. J.*, **1**: 563, 1966.

REVUE GÉNÉRALE

L'ANURIE CHEZ L'ENFANT

Michèle GAGNAN-BRUNETTE¹

L'anurie est un symptôme relativement rare et toujours angoissant par son extrême gravité. Elle peut être plus souvent réversible chez l'enfant que chez l'adulte; son diagnostic précoce, la reconnaissance de son étiologie et la rigueur de son traitement sont autant de facteurs influençant l'évolution.

Après une revue synthétique des principales causes d'anurie chez l'enfant, nous rappellerons quelles en sont les caractéristiques biochimiques ainsi que les points les plus importants du traitement.

I. CAUSES D'ANURIE CHEZ L'ENFANT

A) Causes pré-rénales

Les causes pré-rénales consistent de façon immédiate en des anomalies circulatoires (Tableau 1) qu'il s'agisse d'obstruction, de thrombose extra

septicémie, malformations cardiaques congénitales; leur incidence est relativement élevée les premiers mois de vie et leurs symptômes rénaux non seulement se ressemblent: albuminurie, hématurie, cylindrurie, puis oligurie, anurie; mais disparaissent souvent dans la complexité des signes de la maladie initiale.

Les formes unilatérales d'occlusion aiguë d'une artère ou d'une veine rénale, ainsi que les phénomènes de vasodilatation sans thrombose survenant chez le nouveau-né ont été rassemblées par Royer sous le terme de Syndrome "gros rein - hématurie" transitoire du nouveau-né (2).

Les thromboses glomérulaires aiguës avec formation de thrombi fibrineux dans les capillaires glomérulaires et hémorragies capsulaires se trouvent généralement associées à une septicémie grave qu'il y ait ou non présence de la bactérie in situ (pneumocoque, staphylocoque doré et coli surtout).

B) Causes rénales

L'agénésie rénale pose peu de problèmes diagnostiques. Associée parfois au faciès caractéristique décrit par Edith Potter: épicanthus, rétrognatisme, aplatissement de la racine du nez et

TABLEAU

PRINCIPALES CAUSES D'ANURIE CHEZ L'ENFANT

- | | |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I. Pré-natales: | — Occlusions des artères rénales |
| | — Thrombose des veines rénales principales, des veines intrarénales |
| | — Nécrose corticale symétrique |
| | — Thrombose glomérulaire aiguë |
| | — Vasodilatation intense mais sans thrombose |
| | — Infarctissement hémorragique sans thrombose |
| II. Rénales: | |
| Chronique | — Agénésie rénale |
| | — Stade terminal ou épisode aiguë greffé sur une néphropathie chronique (néphrite prolongée de l'enfant, collagénose, syndrome d'Alport, hypoplasie, dysplasie, Henoch-Shölein) |
| Aiguë | — Glomérulonéphrite aiguë |
| | — Syndrome hémolytique urémique |
| | — Nécrose tubulaire aiguë d'origine |
| | — anoxique |
| | — néphrotoxique |
| | — ou par précipitation intratubulaire (myoglobine, hémoglobine, acide urique, etc.) |
| III. Post rénales: | — Lithiase |
| | — Compression tumorale |
| | — Compression inflammatoire |
| | — Dysfonction neurogène |

ou intra-rénales, ou de simple stase secondaire à des mécanismes de vasoconstriction et vasodilatation (1). Elles ont en commun une série de facteurs prédisposants: déshydratation, choc, anoxie,

¹F.R.C.P.(C) — Département de pédiatrie, Section de néphrologie infantile, Hôpital Maisonneuve, Montréal.

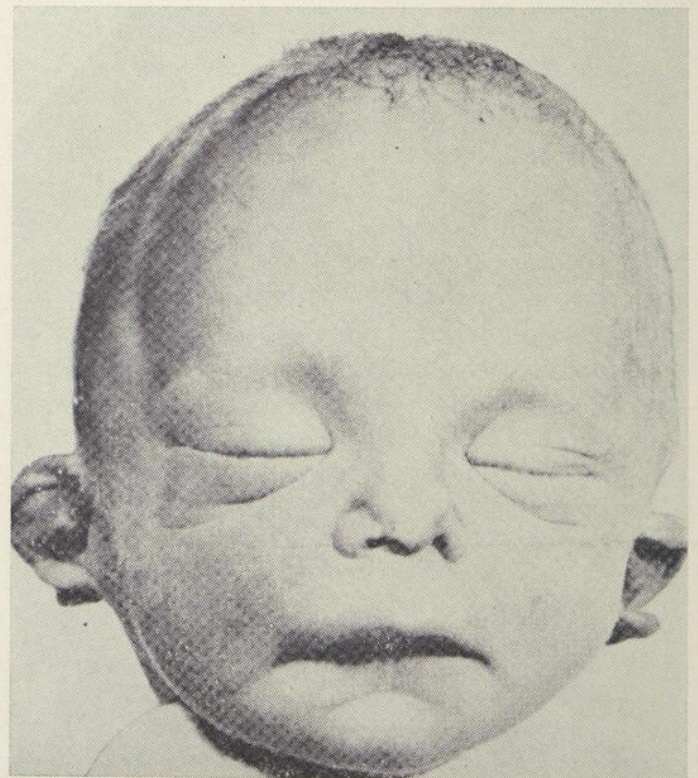


Fig. 1 — "Faciès de Potter" accompagnant dans la description initiale (avec permission de reproduction de la part de "Year Book Publishers" et du "Department of Obstetrics and Gynecology — The Chicago Lying-In Hospital").

oreilles grandes, mal ourlées et bas implantées, (Fig. 1), elle peut déjà être soupçonnée dès la naissance lorsqu'accompagnée d'oligo-amnios.

Par ailleurs, toutes les néphropathies chroniques peuvent entraîner de l'anurie soit en stade terminal, soit lors d'une épisode de déshydratation, d'hyponatémie sévère, d'infection aiguë, etc.

Les anuries aiguës survenant sur des reins préalablement sains présentent un intérêt thérapeutique particulier. *Le glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique* est encore une cause importante d'anurie. Il semble que son pronostic soit moins noir que chez l'adulte, puisque dans la série de Kallen (3) il y a trois survies sur huit, 2 ans après l'épisode anurique. *Le syndrome hémolytique urémique* avec ou sans thrombocytopénie suscita ces dernières années, un rebond d'intérêt. Cette maladie (que l'on nomme aussi purpura thrombotique thrombocytopénique, maladie de Moscowitz ou microangiopathie thrombotique) et dont on ignore encore totalement la pathogénie associe classiquement un tableau hématologique d'anémie hémolytique brutale avec des hématies à formes bizarres, un purpura thrombocytopénique et, chez l'enfant surtout, une atteinte rénale généralement sévère, parfois isolée (4). Contrairement à la forme adulte, les signes neurologiques peuvent être discrets ou absents. Sur le plan histologique, il s'agit d'une atteinte des petites artérioles sous forme de dépôts acidophiles hyalins sous endothéliaux contenant de la fibrine (5). Cette maladie, considérée jusqu'à récemment toujours mortelle semble cependant présenter parfois des formes curables (6, 7, 8) d'où l'extrême importance d'un traitement permettant la survie jusqu'à la phase de récupération (3).

L'insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire peut survenir soit à la suite d'un épisode d'hypotension, de choc, de déshydratation ou même d'ischémie durant une chirurgie aortique (9), soit par intoxication à un produit néphrotoxique: métaux lourds, champignons, bichromate de potassium, alcool méthylique, certains antibiotiques: principalement néomycine, polymyxine et bacitracine.

Dans le premier cas, l'apparition de la lésion anatomique est précédée d'une période d'oligurie d'origine purement fonctionnelle, réversible, de grande importance sur le plan thérapeutique.

La distinction apportée par Oliver (10) selon laquelle une oligurie d'origine anoxique léserait la membrane basale (tubulorrhexie) alors qu'une origine toxique la garderait intègre, facilitant ainsi la régénérescence tubulaire, n'est pas toujours

nettement tranchée en pratique. De toute façon, l'atteinte est hétérogène d'un groupe de néphrons à l'autre, intéresse toutes les parties du néphron, sauf le glomérule qui ne semble lésé, anatomiquement du moins, que secondairement.

Le mécanisme de l'anurie par une intoxication telle qu'au mercure est fort discuté. A l'aide de techniques différentes, Richard en 1929 (11) et Sims en 1954 (12) détectaient une filtration glomérulaire importante en phase d'anurie complète. Malgré des conclusions opposées fournies par les travaux de Oken (13) mettant l'anurie sur le compte d'une baisse marquée de la filtration, Bank (14) apporte par la microponction de nouvelles preuves fort convaincantes d'une diffusion importante de liquide tubulaire au travers d'une paroi lésée. Par ailleurs, il semble que l'œdème interstitiel entraîné par la nécrose elle-même joue un rôle certain quoique secondaire dans la pathogénie de l'anurie (15).

C) *Les anuries post rénales ou mécaniques*

Plus rares chez les enfants, les anuries post rénales ou mécaniques sont constituées par définition d'obstruction au niveau des voies excrétrices: lithiase (cystinurie par exemple), compression par une tumeur (Wilm), sténoses cicatricielles, inflammation, caillots sanguins, etc.

II. TABLEAU BIOLOGIQUE DE L'ANURIE

Quelle que soit la cause de l'anurie, celle-ci entraîne en quelques jours, des modifications notables du milieu intérieur. Le premier grand danger est celui d'une hyperhydratation, l'enfant continuant de recevoir des liquides parce que l'anurie est passée inaperçue.

Sur le plan biochimique, il existe une hyponatémie qui résulte à la fois de cette hyperhydratation, d'un mouvement probable d'eau du milieu intra à extra cellulaire (16) ainsi que d'un passage de sodium dans la direction opposée (17). Il se peut que l'accumulation de catabolites ainsi que d'eau métabolique contribue à ces remaniements.

L'hyperkaliémie comme l'hyperazotémie est directement liée à cet excès de catabolisme ainsi qu'à l'acidose et posera comme nous le verrons, un des principaux problèmes thérapeutiques. L'accumulation d'acides tels des phosphates monobasiques, bisulfates, ainsi que des déchets normaux du métabolisme ("anions indéterminés") non seulement ne peuvent être filtrés, mais fournissent des protons que les cellules tubulaires, faute de substrats accepteurs de protons dans la lumière, ne peuvent excré-

ter (18). Il en résulte donc une acidose métabolique plus ou moins sévère.

DIAGNOSTIC

La cause d'une anurie peut la plupart du temps, être soupçonnée par l'histoire et la séquence d'apparition des symptômes. Parfois, au contraire, elle survient de façon inattendue. Une anurie totale est en faveur d'une obstruction ou d'une nécrose corticale, plus rarement d'une glomérulonéphrite aiguë. Une plaque simple de l'abdomen peut détecter une lithiase ou simplement aider à évaluer la taille des reins. La mise en place d'un cathéter, à plus forte raison d'une sonde urétérale, n'est justifiable que lorsqu'une obstruction post-rénale est soupçonnée.

Un examen microscopique du sédiment sur le peu d'urine pouvant être recueillie peut fournir des renseignements très précieux tels que la présence de cylindres hématiques ou épithéliaux, d'une hématurie ou même d'une lithiase. Une anurie totale de plus de 48 heures est rare lors d'une nécrose tubulaire. C'est pourquoi Merrill (19) conseille après une semaine, de procéder à une biopsie rénale. On peut se demander toutefois si l'intérêt présenté par l'histologie du rein justifie cette mesure appliquée systématiquement.

TRAITEMENT

Dans la mesure où un traitement étiologique est possible, celui-ci devient donc non seulement impératif, mais urgent: levée d'une obstruction restauration du volume plasmatique avec utilisation subséquente d'hypertenseur dans un choc; agents chélateurs s'il s'agit d'une intoxication aux métaux, etc.

Lors d'une anurie d'origine pré-rénale (déshydratation ou insuffisance circulatoire) il est difficile et pourtant extrêmement important de déterminer s'il y a déjà atteinte rénale parenchymateuse ou non. Certains critères loin d'être absolus ont été suggérés. Une baisse modérée du flot sanguin entraîne en effet la formation d'une urine concentrée. Si l'ischémie s'aggrave, mais reste réversible, le volume des urines baisse ainsi que la concentration en sodium. Par contre, une urine de faible volume mais dont la concentration en sodium est de 70 à 120 mEq/L suppose déjà une lésion rénale (20, 21).

L'interprétation de ces données dans un cas concret peut être très délicate. En effet, un enfant par exemple en période post-opératoire donc probablement chargé en ADH peut tout en ayant des

reins parfaitement sains, être en oligurie et excréter relativement peu de sodium et d'urée faute d'apport exogène en protéines et électrolytes.

Angle (22) propose comme autre critère d'atteinte rénale parenchymateuse un rapport de urée urine/urée plasma inférieur à 14 ou encore une concentration d'urée initiale inférieure à 1100 mg/100 cc en présence d'une oligurie (275 cc/m² de surface corporelle ou moins). De façon pragmatique, une fois le patient réhydraté, une dose test de Mannitol 15 à 20%, 0.2 mg/kg donnée rapidement par voie intraveineuse peut résoudre avantageusement le dilemme. En cas d'insuffisance rénale fonctionnelle, le débit urinaire devrait augmenter de 50% dans les deux heures qui suivent, ce qui est une indication à poursuivre la diurèse osmotique en continuant l'administration de Mannitol. Si après une première réponse inadéquate, une seconde tentative reste vaine, il est non seulement inutile, mais dangereux de persister. Il devient alors impératif d'entrer l'enfant sur le plan de traitement conservateur classique de l'insuffisance rénale aiguë.

Traitement conservateur de l'anurie

L'apport hydrique chez un enfant en anurie doit se résumer au remplacement de ses pertes insensibles, c'est-à-dire environ 500 cc/m² de surface d'après Royer (23), ce qui équivaut dans les premières années de vie à environ 15 cc/kg/jour. Angle (22), est encore plus sévère et recommande 250 cc/m²/jour. Doivent être ajoutées les pertes quotidiennes (diarrhée, vomissement, urine) ainsi qu'un supplément de 10 cc/kg par degré de température supérieur à 37° centigrades. Rappelons que l'eau métabolique produit par le catabolisme de substances organiques exogènes doit être intégrée dans le calcul. Un gramme de glucides ou de protéides produit environ 1/2 cc d'eau, alors qu'un gramme de lipide en produit 1. Un enfant en anurie doit perdre environ de 0.5 à 1% de son poids quotidiennement.

L'apport en sodium doit être nul à moins qu'il y ait eu des pertes importantes préalables. Cette restriction en eau et en sodium préviendra la surhydratation et ainsi que la défaillance cardiaque avec œdème pulmonaire qui peuvent s'en suivre.

Le problème de l'accumulation de potassium dans la phase extra-cellulaire est des plus délicat à régler. Parmi tous les facteurs qui peuvent influencer la gravité d'une anurie, l'intoxication au potassium avec l'arythmie cardiaque qui peut en résulter demeure une cause importante de décès. Il est

possible de ralentir l'installation de cette hyperkaliémie, et ce, de plusieurs façons: limitation de l'apport en potassium, introduction dans la diète de résines échangeuses d'ions, telles que le Kayexalate (polystyrène sulfonate de sodium) sous forme de suspension à 10%, 1 à 2 gm/kg/jour par la bouche ou en lavements. Son association avec du sorbitol rend encore ce médicament plus efficace. Enfin, il est extrêmement important de fournir un apport calorique adéquat, ce qui pose toujours, vu la restriction hydrique, un immense problème de véhicule. Angle suggère un minimum de 60 gm d'hydrate de carbone par mètre carré de surface par jour. Cette dose administrée par voie intraveineuse (glucosé 20%) ou par gavage (glucosé 50%) serait suffisante pour épargner le catabolisme protéique. Lorsqu'il n'y a aucune intolérance digestive, ce régime peut consister en bonbons et en ginger ale sucré au sirop de Karop. L'enfant peut évidemment se fatiguer assez vite d'un tel régime. Royer (23) juge cet apport encore insuffisant puisqu'il préconise 40 cal/kg ou 1250 calories par mètre carré. Or, administrer ceci uniquement sous forme d'hydrates de carbone est un véritable exploit. Les perfusions intraveineuses de sérum glucosé très hypertoniques entraînent rapidement des thromboses et risquent de s'infecter. C'est dans l'espoir de régler ce problème que Blagg et ses collaborateurs (24, 25), s'appuyant sur le rôle d'épargne du catabolisme protéique que peuvent jouer les acides aminés essentiels, essayeront d'administrer à leurs anuriques un mélange d'œufs, de lait et de sucrose. En comparaison avec un apport calorique identique sous forme d'hydrates de carbone uniquement, l'urée monta beaucoup plus rapidement. Par contre, cette diète associée à un anabolisant (noréthandrolone ou Nilevar®) non seulement entraînait une montée de l'urée et de potassium comparable à celle des hydrates de carbone, mais permettait des repas relativement agréables au goût et dans certains cas donnait une sensation de bien-être appréciable. Cette étude mérite d'être confirmée par d'autres travaux. De toutes façons, le potassium d'un enfant en anurie ne doit pas monter plus que 0.34 mEq/L (25) et l'urée de 43.8 mg/jour. L'infection et l'hémorragie digestive compromettent toujours ces critères.

L'intoxication aiguë au potassium

Si le traitement est mené de façon inadéquate, si l'anurie se prolonge, qu'elle s'accompagne d'un catabolisme cellulaire exagéré au niveau de tissus nécrosés, par exemple, ou d'un foyer infectieux;

s'il existe une acidose importante, il y a danger d'intoxication au potassium avec complications cardiaques parfois mortelles. Il n'y a pas de parallélisme étroit entre la kaliémie et les signes électrocardiographiques. Ceci est expliqué de façon hypothétique par le rôle non de la kaliémie en soi, mais du rapport des concentrations intra et extra-cellulaires, tant de potassium que de sodium, lesquelles sont influencées par le pH. Le traitement d'une intoxication au potassium est une urgence. Il peut se faire de plusieurs façons. Une amélioration rapide, mais transitoire peut être apportée par l'injection de bicarbonate de sodium hypertonique, 2 à 3 mEq/kg/jour et ce, de préférence, avec un moniteur électrocardiographique.

L'administration de chlorure de calcium a l'avantage de ne pas surcharger l'organisme en sodium, mais son efficacité est moindre. Le glucose hypertonique à 30% perfusé avec de l'insuline une unité par 3 gm apporte aussi une solution temporaire, mais on comprend que ces thérapeutiques héroïques ne sont utilisées que dans l'attente d'une reprise de diurèse imminente ou encore à titre de mesure d'urgence avant une dialyse péritonéale ou une hémodialyse. Autant la digitale peut rendre service en cas de défaillance cardiaque secondaire à une surcharge en eau et en sel, autant elle est inefficace lors d'une intoxication au potassium. Bien entendu, un soin particulier doit être apporté au problème de toute infection concomittente. La mise en place d'un cathéter vésical nous le rappelons, est d'avantage faite pour calmer l'anxiété du médecin que traiter le malade. Il est souvent admis (27) que les antibiotiques administrés systématiquement prédisposent aux infections rebelles à tout traitement, et qu'il est plus sage de les réserver à la cure plutôt qu'à la prévention de l'infection. L'immobilisation, la malnutrition, les vomissements avec les dangers de pneumonie d'aspiration sont autant de facteurs qu'il faut essayer de contrôler.

Les problèmes hématologiques de l'anurie (exception faite du syndrome hémolytique-urémique ou des anémies hémolytiques immunologiques) sont ceux de l'urémie. Une leucocytose est de règle. Une anémie normochrome normocytaire se constitue plus ou moins rapidement, expliquée à la fois par la dilution, une baisse de l'érythropoïèse (28) et une baisse du temps de survie des hématies, ainsi que lors de la phase terminale, par les phénomènes hémorragiques. Un niveau d'équilibre s'établit lorsque l'hématocrite atteint de 25 à 30%. Si elle descend à des niveaux inférieurs, il est préférable d'administrer des globules rouges qui risquent

moins de surcharger en liquide et en électrolytes que du sang entier.

Même si les traitements mentionnés sont assez efficaces pour maintenir un enfant en vie pendant plusieurs jours en attendant une reprise de la diurèse, il arrive un moment où ces armes perdent leur valeur et doivent céder à des mesures plus radicales: dialyse péritonéale, hémodialyse ou exanguino-transfusions.

La dialyse péritonéale se pratique dans la plupart des milieux hospitaliers depuis nombre d'années. Il s'agit d'une méthode simple relativement sûre et applicable au nourrisson (29). On considère comme indication de dialyse l'installation de signes cliniques graves neurologiques, (stupeur, coma, désorientation) cardiovasculaires (intoxication au potassium, défaillance cardiaque, secondaire à une surcharge en eau). Kolff (29), suggère comme indication d'hémodialyse une urée à 200-300 mg%, une kaliémie approchant 7 mEq/L et un CO_2 total abaissé à 12 mEq/L.

Nous estimons que ces critères cliniques et biochimiques établis essentiellement pour l'hémodialyse ne sont pas assez sévères pour être appliqués à la dialyse péritonéale. L'efficacité de cette dernière est en effet très lente puisqu'il faut habituellement plusieurs jours de traitement pour obtenir un résultat satisfaisant. Il est donc inutile d'attendre un tableau terminal pour commencer à procéder. Le principe est simple: par une incision sous ombilicale, on introduit un cathéter multiperforé dans la cavité ombilicale. Le liquide de dialyse réchauffé à 37° centigrades est introduit à raison de la moitié du volume théorique du sang des patients, puis retiré par gravité après une heure à deux d'équilibration. La composition du liquide dialysant est adaptée au cas particulier et l'osmolarité réglée de façon à rendre la balance déficitaire ou non. L'adjonction de tampons ou d'albumine peut modifier le pH d'une part et la rapidité de drainage d'un toxique d'autre part. Malgré les nombreuses complications qui peuvent survenir (30): défaut de drainage, perte de liquide autour du cathéter, infection, péritonite, iléus, balance trop positive ou trop négative, hémorragie, hématome, perforation viscérale, etc, cette méthode reste extrêmement utile dans les cas non urgents, chez ceux où existent de grosses difficultés de dénudation veineuse et enfin dans les centres ne possédant pas de routine l'hémodialyse.

Cette dernière technique a en effet fait ses preuves en pédiatrie durant les dernières années (31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 3). Elle a évidemment

l'inconvénient d'être d'autant plus délicate de manipulation que l'enfant est jeune. La moindre variation du volume sanguin devient relativement importante et peut entraîner des troubles cardiaques. Il est donc préférable de garder l'enfant sur une balance durant tout le temps de la procédure. Habituellement, le dialyseur de Kolff à double spirale est employé, une seule spirale n'étant utilisée, ce qui limite l'espace mort à 400 cc. L'enregistrement fréquent de l'électrocardiogramme, de la tension artérielle, ainsi que l'emploi d'un moniteur cardiaque fournissent une certaine sécurité. La rapidité du résultat de cette technique, sa maniabilité, et finalement sa bénignité relative lorsqu'elle est appliquée dans un centre bien organisé à débit régulier en fait une arme extrêmement efficace, en permettant la guérison d'une lésion rénale potentiellement réversible, la correction d'une anomalie du tractus génito-urinaire et en accélérant l'élimination de certains toxiques dialysables.

L'exanguino-transfusion peut encore avoir des indications chez les nourrissons dans des situations urgentes où l'hémodialyse est impossible. Cette technique est cependant beaucoup moins efficace au point de vue correction électrolytique.

La reprise de la diurèse peut elle-même poser des problèmes importants de déshydratation et de perte excessive d'électrolytes. Une montée de l'urée peut résulter de la déshydratation relative associée à une reprise incomplète de la filtration glomérulaire. Les balances d'eau et d'électrolytes, surtout du sodium, du potassium et du calcium sont indispensables pour éviter des catastrophes à un moment où l'espoir devrait au contraire renaître.

CONCLUSION

Au fur et à mesure que les méthodes thérapeutiques se développent, beaucoup d'insuffisances rénales aiguës, chez l'enfant encore plus que chez l'adulte, réputées mortelles jusqu'à récemment, s'avèrent être des lésions réversibles. Le rôle du pédiatre est essentiellement de prolonger la vie pour permettre d'attendre la phase de récupération. Les nouvelles techniques de dialyse, lorsqu'appliquées adéquatement, peuvent être d'une extrême efficacité. Il reste néanmoins que le traitement de base fondamentale de l'anurie réside dans le calcul des apports en liquide, en électrolytes et en calories.

Résumé

Le problème de l'anurie présente des particularités chez les enfants tant au point de vue de l'étiologie et du pronostic et du traitement. Nous

avons tenté ici d'en revoir les principales causes, les anomalies biochimiques habituellement rencontrées, ainsi que la façon dont un traitement doit être conçu avec les moyens modernes mis à notre disposition.

Summary

The problem of anuria in childhood presents certain particularities. The etiology and the prognosis may differ completely from those encountered in adult medicine.

After a few comments on the most usual biochemical abnormalities encountered, the therapeutic approach with the techniques presently available have been commented upon.

BIBLIOGRAPHIE

1. SUELZER, W. W.; SEYMOUR, C.; KURNETZ, R.; NEWTON, W. A. et FALLON, R.: Circulatory diseases of the kidneys in the infancy and childhood. *Amer. J. Dis. Child.*, **81**: 1, 1951.
2. ROYER, P.; HABIB, R. et MATHIEU, H.: Problèmes actuels de néphrologie infantile. Editions médicales Flammarion, édit. Paris, 1963.
3. KALLEN, R. J.; ZALTZMAN, S.; COE, F. L. et METCOFF, J.: Hemodialysis in children: technique, kinetic aspects related to varying body size, and application to salicylate intoxication, acute renal failure and some other disorders. *Medicine*, **45**: 1 (janvier) 1966.
4. ROYER, P.; HABIB, R. et MATHIEU, H.: La microangiopathie thrombotique du rein chez l'enfant. *Ann. Pédiat.*, **36**: 104, 1960.
5. CRAIG, J. M. et GITLEN, D.: The nature of the hyalin thrombi in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Amer. J. Pathol.*, **33**: 251, 1957.
6. JAVETT, S. N. et SENIOR, B.: Syndrome of hemolysis, thrombopenia and nephropathy in infancy. *Pediatrics*, **29**: 209, 1962.
7. BAERNARD, P. J. et KIBEL, M.: Hemolytic Uremic Syndrome of infancy and childhood: report of 11 cases. *Cent. Afr. J. Med.*, **11**: 4, 1965.
8. Mc LEAN, M. M.; JONES, C. H. et SUTHERLAND, D. A.: Hemolytic — Uremic Syndrome: Report of outbreak. *Arch. Dis. Childhood*, **41**: 76, 1966.
9. HINDBERG, J.; NAKAMOTO, S. et KOLFF, W. J.: Anuria after operation for abdominal aortic aneurysm treated by hemodialysis with complete recovery. *Surgery*, **50**: 755, 1961.
10. OLIVER, J.; Mac DOWELL, M. et TRACY, A.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and ischemic episode. *J. Clin. Invest.*, **30**: 1307, 1951.
11. RICHARD, A. N.: Direct observations of changes in function of the renal tubule caused by certain poisons. *Trans. Ass. Amer. Physicians*, **44**: 64, 1929.
12. SIMS, E. A.; GOLDBERG, H. I.; KELLY, J. R. et SISCO, B.: Glomerular profusion during acute renal insufficiency from mercury poisoning in rat. *J. Lab. Clin. Med.*, **54**: 440, 1959.
13. OKEN, D. E.; ARCE, M. L. et WILSON, D. R.: Glycerol induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. Micropuncture study of the development of oliguria. *J. Clin. Invest.*, **45**: 724, 1966.
14. BANK, N.; MUTZ, B. F. et AYNEDJIAN, H. S.: The role of leakage of tubular fluid in anuria due to mercury Poisoning. *J. Clin. Invest.*, **46**: 695, 1967.
15. IVERSEN, P. et BRUN, C.: Aspiration biopsy of the kidney. *Amer. J. Med.*, **11**: 324, 1951.
16. SCHWARTZ, R.; TOMSOVIC, E. J. et SCHWARTZ, I. L.: Hyperpotassium and body water distribution in an anuric child. *Pediatrics*, **7**: 516, 1951.
17. RUSH, B. F. et RANDEL, H. T.: Post surgical anuria: experimental study of fluid and electrolyte changes. *Surgery*, **44**: 655, 1958.
18. ELKINTON, J. R.: Editorial. Renal Acidosis. *Amer. J. Med.*, **28**: 165, 1960.
19. MERRILL, J.: Acute renal failure in: disease of the kidney, p. 445. Edited by M. G. Strauss et L. G. Welt, Boston. Little Brown & Co., édit., Boston, 1963.
20. MERONEY, W. H. et RUBINI, M. E.: Kidney function during acute tubular necrosis clinical studies and theory. *Metabolism*, **8**: 1, 1959.
21. GRAVER, I. B. et SEVITT, S.: Renal function in burned patients and its relations to morphological changes. *J. Clin. Pathol.*, **12**: 25, 1959.
22. ANGLE, C. R.: Acute renal failure in childhood. *J. Lancet*, **85**: 355, 1966.
23. ROYER, P.: Cause e trattamento delle anurie nel lambino. *Minerva Pediat.*, **11**: 1-4, 1959.
24. BLAGG, C. R. et PARSON, F. M.: Earlier dialysis and anabolic steroids in acute renal failure. *Amer. Heart J.*, **61**: 287, 1961.
25. GIANANTONIO, C. A.; VITACCO, M.; MENDILAHARZU, J.; MENDILAHARZU, F. et RUTTY, A.: Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients. *J. Pediatrics*, **61**: 660, 1962.
26. BLAGG, C. R.: Effect of dietary glucose and protein in acute renal failure. *Lancet*, **1**: 608 (mars) 1962.
27. LEVINSKY, N. G.: Management of emergencies V acute renal failure. *New Engl. J. Med.*, **274**: 1016, 1966.
28. LOGE, J. P.; LANGE, R. D. et MOORE, C. V.: Characterization of anemia associated with chronic renal insufficiency. *Amer. J. Med.*, **24**: 4, 1958.
29. KOLFF, N. J.: Acute renal failure. *Postgrad. Med.*, **28**: 248, 1960.
30. RIBOT, S.; JACOBS, M. G.; FRANKEL, H. J. et BERNSTEIN, A.: Complications of peritoneal dialysis. *Amer. J. Med.*, **252**: 505, 1966.
31. CARTER, F. H.; AOYAMA, S.; MERCER, R. D. et KOLFF, W. J.: Hemodialysis in children. Report of five cases. *J. Pediatric*, **51**: 125, 1957.
32. ANDERSON, A. et KOLFF, W. J.: Artificial kidney in the treatment of uremia associated with acute glomerulonephritis (with a note on regional heparinization). *Ann. Intern. Med.*, **51**: 476, 1959.
33. KELEMEN, W. A. et KOLFF, W. J.: Use of artificial kidney in the very young, the very old, and the very sick. *J.A.M.A.*, **171**: 530, 1959.
34. BREAKEY, B. A.; WOODRUFF, M. W. et REUS, W. F.: The adaptability of the Kolff twin coil artificial kidney for dialysis in infancy. *J. Urology*, **85**: 304, 1961.
35. CLAPP, W. M.; HOLMES, J. et O'BRIEN, D.: Extracorporeal hemodialysis in children. *Amer. J. Dis. Child.*, **104**: 45, 1962.
36. ANDERSON, J.; LEE, H. A. et STROUD, C. E.: Haemodialysis in infant and small children. *Brit. Med. J.*, **1**: 1405, 1965.
37. MOORHEAD, J. F.; EDWARDS, E. C. et COLDSMITH, H. J.: Hemodialysis of three children and one infant with a hemolytic uremic syndrome. *Lancet*, **1**: 570, 1965.

ÉVALUATION FONCTIONNELLE DES PROBLÈMES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT

Guy RIVARD¹

L'utilisation des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'appareil respiratoire est d'apparition toute récente en médecine clinique. Ces méthodes d'abord mises au point pour servir d'instruments de recherche en physiologie pulmonaire, apportent maintenant une aide incomparable au diagnostic, à l'évaluation et au traitement des patients atteints de maladies pulmonaires.

Cette brève communication voudrait décrire, à l'aide de quelques exemples de techniques et de leur application, quel rôle peut jouer l'exploration pulmonaire fonctionnelle en pédiatrie. Par conséquent, nous ne tenterons pas de faire ici un résumé de physiologie pulmonaire, ni de décrire en détail les techniques employées, ni de passer en revue tous les problèmes respiratoires où des études ont été entreprises. Dans cette optique, nous discuterons d'épreuves peu complexes qui pourraient être qualifiées d'épreuves de routine; ces épreuves n'en permettent pas moins un diagnostic physiologique adéquat dans la plupart des cas. Le lecteur pourra consulter deux excellents ouvrages qui décrivent en détail les épreuves de fonction respiratoire et leur application clinique (1, 2).

INDICATIONS DES ÉPREUVES DE FONCTION PULMONAIRE

Le laboratoire pédiatrique de physiologie pulmonaire étudie surtout des enfants dont l'âge mental est de 7 ans et plus. Cette restriction est due à la nature même des épreuves utilisées, celles-ci demandant une attention et une coopération soutenues de la part du patient. De façon générale, le physiologiste pulmonaire cherche à répondre à certaines questions posées par le clinicien.

1) *Évaluation qualitative et quantitative de la fonction respiratoire*

Ce patient, chez qui l'on a diagnostiqué une pathologie respiratoire, est-il atteint quant à la fonction de cet appareil? En réponse à cette question, l'approche initiale consiste à examiner les différents volumes et capacités pulmonaires, l'efficacité de la ventilation, l'uniformité de la distribution de l'air inspiré, la mécanique respiratoire et les échanges gazeux. Au diagnostic qui a été posé au préalable par le clinicien, le physiologiste pulmonaire ajoute donc un diagnostic "physiologique".

¹ Assistant au Laboratoire de Physiologie Cardiopulmonaire, Hôpital Sainte-Justine, Université de Montréal.

Par exemple, chez cet asthmatique connu, dont la dernière crise remonte à trois jours, il décèle des signes d'obstruction qui nécessitent une thérapeutique un peu plus agressive.

Une réponse négative ne signifie pas qu'il n'y a pas maladie, mais seulement qu'il n'y a pas perte de fonction. Par exemple, une tumeur pulmonaire ne sera pas "vue" par le physiologiste pulmonaire à moins que cette tumeur ne cause une atelectasie, une obstruction bronchique, etc. Il découle que le laboratoire de physiologie pulmonaire a peu à offrir à l'individu asymptomatique.

2) *Évolution d'une atteinte pulmonaire*

Depuis que l'on accorde plus d'importance aux maladies respiratoires chroniques de l'enfant, il est devenu nécessaire de mesurer objectivement la détérioration ou l'amélioration de la fonction pulmonaire. Dans une maladie telle que la fibrose kystique, l'évaluation faite de routine à tous les six mois permet de confirmer ou infirmer l'impression clinique. La croissance de l'enfant n'est pas un obstacle car il a été bien démontré que les valeurs normales pour les différentes épreuves varient en fonction de la taille (3).

3) *Physiopathologie des troubles respiratoires*

Il s'agit ici, pour le physiologiste pulmonaire, de déterminer, en interprétant le résultat des épreuves à la lumière de ce que l'on connaît sur la physiologie pulmonaire normale, si le degré d'atteinte fonctionnelle suffit à expliquer les signes et symptômes présentés par le patient.

4) *Guide thérapeutique*

On pourra demander au physiologiste d'évaluer les effets de tel bronchodilatateur, l'efficacité d'un respirateur artificiel, les résultats d'une correction de xiphoscoliose, etc.

Quelles que soient les indications posées, le physiologiste pulmonaire utilise une batterie d'épreuves qui interrogent différentes facettes de la physiologie respiratoire. Dans le Tableau I sont énumérées les épreuves les plus courantes avec la nomenclature officielle (4, 5), quelques équivalents français et une mention de la méthode.

VOLUMES ET CAPACITÉS PULMONAIRES

La mesure des volumes pulmonaires — la spirométrie — constitue l'épreuve la plus simple. La

TABLEAU I

ÉPREUVES USUELLES

<i>Nomenclature officielle</i>	<i>Equivalent français</i>	<i>Méthode</i>
<i>Volumes pulmonaires</i>		
Vital Capacity (VC)	Capacité vitale	Expiration maxima après inspiration maxima
Expiratory Reserve Volume (ERV)	Volume de réserve expiratoire	Expiration maxima après expiration normale
Functional Residual Capacity (FRC)	Capacité résiduelle fonctionnelle	Dilution à l'hélium
Residual Volume (RV)	Volume résiduel	FRC — ERV
Total Lung Capacity (TLC)	Capacité totale	IC + FRC
<i>Ventilation</i>		
Respiratory frequency (f)	Fréquence respiratoire	Expirations/min.
Tidal Volume (V_T)	Volume courant	Expiration normale
Minute Volume (\dot{V}_E)	Ventilation-minute	$V_T \times f$
Dead Space (V_D)	Espace mort	Calculé
Alveolar ventilation (\dot{V}_A)	Ventilation alvéolaire	$(V_T - V_D) \times f$
"Nitrogen Washout"	Mixique	% N ₂ dans air expiré après inhalation 100% O ₂ (2 min.)
<i>Capacité ventilatoire</i>		
Forced expiratory volume (FEV _t)	Volume expiratoire maximum seconde, capacité vitale minutée	Expiration forcée Débit/sec. (VEMS)
% FEV _t /FVC	Index de Tiffeneau	% VEMS/V _{vc}
Maximal voluntary ventilation (MVV)	Capacité respiratoire maximale	Ventilation maxima
Peak expiratory flow rate (PFR)	Débit expiratoire de pointe	Appareil de Wright
<i>Gazométrie du sang artériel systémique</i>		
pH, P _a CO ₂ , P _a O ₂	pH, tensions partielles en CO ₂ et O ₂	Electrodes Astrup Severinghaus, Clark.

capacité vitale s'obtient par la mesure du volume expiré après une inspiration profonde et les subdivisions de la capacité vitale par des manœuvres aussi simples. Quant aux volumes résiduels (FRC et RV), ils s'obtiennent de façon indirecte avec la méthode de dilution à l'hélium par exemple (1). Il faut noter en passant que les premières spirométries remontent à 1846 avec Hutchinson mais qu'il faut attendre 1958 avant de voir apparaître les premières études chez l'enfant (6). On trouvera dans le Tableau II quelques valeurs normales pour les volumes pulmonaires et autres épreuves usuelles.

En elle-même, la connaissance des différents volumes et capacités pulmonaires a son importance. La xiphoscoliose, par exemple, se manifeste, dans sa forme pure, par une diminution de tous les volumes pulmonaires (7). Mais comme il n'y a pas

de corrélation entre la gravité de la lésion et le degré d'incapacité pulmonaire, celle-ci doit être mesurée objectivement et les résultats peuvent amener le chirurgien à être plus agressif dans sa correction de cette lésion. La spirométrie a permis par ailleurs de démontrer qu'une autre lésion thoracique, le pectus excavatum, n'amène pas de modifications de la fonction respiratoire (8-9). Cette notion incite alors le chirurgien à n'intervenir que pour des raisons cosmétiques.

La détermination du volume résiduel doit aussi faire partie des épreuves de routine. Dans une maladie en particulier, la fibrose kystique du pancréas, l'augmentation graduelle de RV, c'est-à-dire de cette quantité d'air qui ne peut être chassée du poumon même après une expiration forcée, est un des meilleurs indices de la gravité de la maladie. Plus la maladie avance, plus le rapport volume

TABLEAU II
VALEURS NORMALES

Taille (cm)	110	130	150	170	Référence
<i>Volumes pulmonaires (ml-BTPS)</i>					
VC	1180	1920	2830	4100	6
FRC	770	1240	1880	2720	6
RV	470	670	880	1140	6
TLC	1570	2500	3690	5270	6
RV/TLC	...	moins de 25%	6
<i>Ventilation</i>					
f (resp./min.)	22	19	18	16	18
V_T (ml)	175	250	350	475	calculé
\dot{V}_E (ml/min.)	3850	4750	6650	7600	$V_T \times f$
V_D (ml)	50	75	105	140	19
\dot{V}_A (ml/min.)	2750	3300	4650	5350	calculé
Mixique	...	moins de 2% d'azote dans air expiré après inhalation 100% O ₂ , 2 minutes.	3
<i>Mécanique</i>					
FEV 1.0 sec.	...	> 85%	20
FEV 2.0 sec.	...	> 98%	20
MVV (L/min.)	44	61	86	120	21, 22
PFR (L/min.)	160	260	360	470	23
<i>Sang artériel</i>					
pH	...	7.35 — 7.45
P CO ₂	...	35 — 45 mm Hg
P O ₂	...	95 — 100 mm Hg

résiduel/capacité totale (RV/TLC) augmente (10, 11). Il est vrai que l'évaluation clinique permet habituellement de suivre de près la progression de la maladie mais l'exploration fonctionnelle rend cette évaluation encore plus objective.

VENTILATION PULMONAIRE

La détermination des paramètres de la ventilation (fréquence et volume courant) est techniquement facile et devrait être faite de routine chez tout patient pouvant présenter des variations dans un sens ou dans l'autre. Le cas classique est celui de l'asthmatique qui respire à une fréquence de 40 à la minute et chez qui les mouvements inspiratoires et expiratoires impressionnants peuvent laisser croire à des échanges respiratoires considérables. Cette mesure est aussi nécessaire lorsqu'un patient doit être ventilé avec un respirateur artificiel. L'emploi d'un volume courant et d'une fréquence qui ne tiendraient pas compte de l'espace mort et de besoins métaboliques accrus par l'activité ou la fièvre amènerait à coup sûr une hypoventilation.

Radford a d'ailleurs publié un nomogramme qui permet de régler la ventilation en fonction de ces facteurs (12).

Un volume courant normal et une fréquence raisonnable ne signifient quand même pas qu'une quantité suffisante d'air parvient là où se feront les échanges, c'est-à-dire dans les alvéoles. Certains territoires alvéolaires peuvent être en partie isolés de l'arbre bronchique et la distribution de l'air inspiré cesse alors d'être uniforme. Une épreuve simple, qui consiste à faire inspirer de l'oxygène à 100% durant deux minutes et à mesurer le pourcentage de l'azote expiré après ce laps de temps, permet de diagnostiquer la nonuniformité de la ventilation. Cette épreuve doit faire partie de l'évaluation des patients chez qui l'on soupçonne des phénomènes obstructifs.

CAPACITÉ VENTILATOIRE

Sous ce vocable, sont rassemblées toutes les épreuves où des débits expiratoires forcés sont mesurés. L'épreuve-type, la capacité vitale minuite, consiste à mesurer quel pourcentage d'une expiration forcée (après inspiration maxima) s'accomplit durant la première seconde de l'expiration, la deuxième, etc. Ces épreuves évaluent de façon globale la mécanique respiratoire, le rendement du système poumon-thorax. Elles sont particulièrement utiles dans des pathologies obstructives telles l'asthme non seulement au point de vue diagnostic mais surtout au point de vue traitement. Elles permettent de mesurer la réponse aux bronchodilatateurs ou à toute autre forme de thérapeutique et surtout elles peuvent, mieux que toute observation clinique, rassurer le médecin traitant sur le retour du patient à la normale entre les crises. Un tel retour à la normale est possible même dans les cas graves (13) mais seules des épreuves fonctionnelles permettent de confirmer ce phénomène.

LE SANG ARTÉRIEL

Depuis l'avènement des électrodes permettant de mesurer directement et facilement pH, PCO₂ et PO₂, la détermination de ces paramètres dans un échantillon de sang artériel est devenue indispensable en médecine pulmonaire. En particulier, en ce qui concerne le diagnostic et le traitement de l'insuffisance respiratoire; il n'existe pas de substitut valable à la mesure du PO₂, du PCO₂ et du pH artériels. L'échantillon artériel est préférable parce qu'il reflète exactement la qualité des échanges respiratoires; le sang peut être prélevé au niveau de l'artère radiale soit avec une aiguille no 25, soit avec l'aiguille décrite par Bucci (14). La ponction

artérielle est facile et le choix de l'artère radiale comme site est associé à une incidence négligeable de complications (15, 16).

Trois sortes de renseignements peuvent être obtenues par l'étude du sang artériel. En premier lieu, la ventilation alvéolaire est-elle normale? Les causes d'hypoventilation sont variées et une bonne observation clinique réussit habituellement à déceler celle qui joue dans un cas donné. Cependant, la magnitude de l'hypoventilation ne peut être appréciée que par la mesure du PCO_2 artériel.

Ensuite, même en l'absence d'une hypoventilation se traduisant par un PCO_2 élevé, l'oxygénation est-elle adéquate? Un degré considérable d'hypoxie peut survenir, par exemple, dans les pneumopathies obstructives où une partie du sang de l'artère pulmonaire sert à perfuser des alvéoles non ventilées, créant ainsi un véritable shunt droit-gauche au niveau pulmonaire. Cette hypoxie peut être appréciée par la mesure directe du PO_2 artériel.

Enfin, le pH permet de préciser si en présence de rétention du CO_2 , par exemple, les systèmes-tampons de l'organisme compensent l'acidose. De plus, à partir du pH et du PO_2 , la saturation de l'oxyhémoglobine peut être calculée grâce au nomogramme de Severinghaus (17).

La gazométrie sanguine est parfois le seul moyen d'évaluer la fonction respiratoire du nouveau-né et du jeune enfant; elle joue donc un rôle unique à cette période de la vie. Aux autres âges, elle donne toujours le mot de la fin en ce qui concerne la qualité des échanges respiratoires.

CONCLUSION

Nous croyons que les épreuves de fonction respiratoire représentent un complément essentiel à l'évaluation clinique des problèmes pulmonaires de l'enfance. Les possibilités sont illimitées et le lecteur versé en la matière nous reprochera d'avoir passé sous silence toutes ces méthodes qui permettent de serrer d'encore plus près la physiopathologie d'un problème donné. Nous croyons avec d'autres que le pédiatre qui s'intéresse à cet aspect de la médecine se trouve dans une position unique: il peut en effet évaluer une atteinte pulmonaire à son état pur; il n'a pas, comme l'interniste, à se préoccuper des changements apportés par le vieillissement des tissus, l'inhalation prolongée de l'air pollué des grandes villes ou l'abus de la cigarette. Il en résulte que ce genre d'évaluation débouche toujours sur la recherche et que des connaissances nouvelles sont acquises, permettant ainsi un exercice plus enrichissant de la médecine.

Résumé

A l'aide d'une description sommaire de certaines épreuves simples de fonction respiratoire et de leur application nous avons essayé d'établir le rôle que peuvent jouer ces épreuves en pédiatrie. Nous avons insisté sur le fait que le clinicien, après avoir posé le diagnostic, demande au physiologiste pulmonaire si des modifications fonctionnelles peuvent être mises en évidence chez son patient. Les indications de ces épreuves ont été discutées et un bref exposé de quelques types d'épreuves a été présenté.

Summary

This brief communication deals with the usefulness of pulmonary function tests in pediatrics. Indications are discussed and emphasis is put upon the kind of "physiologic" information which can be gathered from these tests. Some simple tests have been described and examples have been given of their use in some pediatric pulmonary problems.

BIBLIOGRAPHIE

1. COMROE, J. H. Jr.; FORSTER, R. E. II; DU BOIS, A. B.; BRISCOE, W. A. et CARLSEN, E.: The Lung. Clinical physiology and pulmonary function tests. 2e édition. Year Book Medical Publishers, Inc., édit., Chicago, 1962.
2. BATES, D. V. et CHRISTIE, R. V.: Respiratory function in disease. W.B. Saunders Co., édit., Philadelphie, 1964.
3. DE MUTH, G. R.; HOWATT, W. F. et HILL, B. M.: The growth of lung function. *Pediatrics*, 35: 161, 1965.
4. PAPPENHEIMER, J.: Standardization of Definitions and Symbols in respiratory Physiology. *Fed. Proc.*, 9: 602, 1950.
5. GANDEVIA, B. et HUGH-JONES, P.: Terminology for measurements of ventilatory capacity. *Thorax*, 12: 290, 1957.
6. HELLIESEN, P. J.; COOK, C. D.; FRIEDLANDER, L. et AGATHON, S.: Mechanics of respiration and lung volumes in 85 normal children, 5 to 17 years of age. *Pediatrics*, 22: 80, 1958.
7. COOK, C. D.; BARRIE, H.; DE FOREST, S. A. et HELLIESEN, P. J.: Pulmonary physiology in children — III — Lung volumes, Mechanics of respiration and respiratory muscle strength in scoliosis. *Pediatrics*, 25: 766, 1960.
8. POLGAR, G. et KOOP, C. E.: Pulmonary function in pectus excavatum. *Pediatrics*, 32: 209, 1963.
9. ORZALESI, M. M. et COOK, C. D.: Pulmonary function in children with pectus excavatum. *J. Pediat.*, 66: 898, 1965.
10. COOK, C. D.; HELLIESEN, P. J.; KULCZYCKI, L.; BARRIE, M.; FRIEDLANDER, L.; AGATHON, S.; HARRIS, G. B. C. et SHWACHMAN, H.: Studies of respiratory physiology in children. II — Lung volumes and Mechanics of respiration in 64 patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*, 24: 181, 1959.
11. BEIER, F. R.; RENZETTI, A. D. Jr.; MITCHELL, M. et WATANABE, S.: Pulmonary pathophysiology in cystic fibrosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 94: 430, 1966.
12. RADFORD, E. P. Jr.: Ventilation standards for use in artificial respiration. *J. Appl. Physiol.*, 7: 451-460, 1955.
13. TOOLEY, W. H.; DE MUTH, G. et NADEL, J. A.: The reversibility of obstructive changes in severe childhood asthma. *J. Pediat.*, 66: 517, 1965.
14. BUCCI, G.; SCALAMANDRE, A.; SAVIGNONI, P. G.; ORZALESI, M. et MENDICINI, M.: Crib-side sampling of blood from the radial artery. *Pediatrics*, 37: 497, 1966.
15. PETTY, T. L.; BIGELOW, D. B. et LEVINE, B. E.: The simplicity and safety of arterial puncture. *J.A.M.A.*, 195: 693, 1966.
16. MORTENSEN, J. D.: Clinical sequelae from arterial needle puncture, cannulation, and incision. *Circulation*, 35: 1118, 1967.
17. SEVERINGHAUS, J. W.: Oxyhemoglobin dissociation, curve correction for temperature and pH variation in human blood. *J. Appl. Physiol.*, 12: 485, 1958.
18. KENDIG, E. L.: Disorders of the respiratory tract in children. W.B. Saunders Co., édit., Philadelphie, 1967.
19. HART, M. C.; ORZALESI, M. M. et COOK, C. D.: Relation between anatomic respiratory dead space and body size and lung volume. *J. Appl. Physiol.*, 18: 519, 1963.
20. HARDEN, K. A.; WONG, J. A.; CARR, C.; SHELTON, T. G. et SCOTT, R. B.: Timed vital capacity in children. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 91: 869, 1965.
21. FERRIS, B. G.; WHITTENBERGER, J. L. et GALLAGHER, J. R.: Maximum breathing capacity and vital capacity of male children and adolescents. *Pediatrics*, 9: 659, 1952.
22. FERRIS, B. G. et SMITH, C. W.: Maximum breathing capacity and vital capacity in female children and adolescents. *Pediatrics*, 12: 341, 1953.
23. MURRAY, A. B. et COOK, C. D.: Measurement of peak expiratory flow rates in 220 normal children from 4.5 to 18.5 years of age. *J. Pediat.*, 62: 186, 1963.

HYGIÈNE ET MÉDECINE SOCIALE

PROBLÈMES DE SANTÉ DE L'ENFANT À L'ÉCHELLE INTERNATIONALE

EXPÉRIENCE EN TUNISIE

Albert ROYER, F.R.C.P.(C)¹

Cet article est basé sur l'expérience acquise pendant mon séjour d'une année en Tunisie, en charge d'une équipe médicale canadienne envoyée par le Bureau de l'Aide Extérieure pour aider à organiser et à faire fonctionner l'Hôpital d'Enfants de Tunis.

Ce projet, qui a une durée de cinq ans, a les buts suivants: 1) la formation pédiatrique du personnel médical et paramédical en Tunisie à tous les niveaux; 2) l'enseignement de la pédiatrie aux élèves en 3e année de médecine de l'Université de Tunis; 3) le soin des malades par le personnel de base de l'équipe.

Avant de parler spécifiquement des problèmes pédiatriques de la Tunisie, il est préférable de bien situer ces problèmes, car il y a une différence très marquée non seulement de degré, mais d'espèce dans les problèmes de santé de l'enfant, suivant qu'il s'agit d'un pays développé ou d'un pays en voie de développement.

Les problèmes de santé des enfants des pays développés ont énormément diminué depuis le début du 20e siècle et actuellement les maladies infectieuses et carencielles ont perdu leur importance antérieure comme causes de mortalité et de morbidité. Les accidents sont maintenant la première cause de mortalité suivie des cancers et des malformations congénitales. Les problèmes psychiatriques sont aussi de plus en plus fréquents.

La situation est toute autre dans les pays en voie de développement. La mortalité pédiatrique et infantile est encore très élevée et rares sont les enfants qui échappent aux maladies infectieuses, parasitaires et carencielles. De plus, la sous-nutrition est de règle et elle est surtout importante pour les protides. Seul leur taux élevé de natalité permet à ces populations de faire face à leurs pertes sans décroître, mais l'atteinte quasi endémique de l'état général des enfants par la maladie et la sous-nutrition nuit à leur développement, trop souvent d'une façon permanente, de sorte qu'ils n'atteignent pas la taille et le poids qu'ils devraient avoir; leur capacité de travail en est diminué et la durée de leur vie productive est raccourcie.

L'organisation médicale tunisienne est très simple et semble adéquate à première vue. Elle est

basée sur une régionalisation qui divise le pays en treize régions administratives. Dans chaque région, il est prévu un hôpital régional qui doit avoir les services essentiels de médecine, chirurgie, gynéco-obstétrique et pédiatrie, plus certaines spécialités. Sous la direction de l'hôpital régional, il y a plusieurs hôpitaux auxiliaires qui comprennent les services essentiels et qui ont sous eux des dispensaires qui sont tenus par des infirmiers et où les médecins vont faire des cliniques hebdomadaires. L'hôpital régional a aussi sous son contrôle des cliniques spécialisées: dentaire, ophtalmologique, de tuberculose, etc., et des centres de protection maternelle et infantile dont certains sont dotés d'une maternité.

Ce schéma qui devrait donner au pays un réseau complet de soins médicaux est presque réalisé du point de vue matériel, mais malheureusement il y a un manque important de médecins, d'infirmiers et d'infirmières. Ainsi beaucoup d'hôpitaux auxiliaires n'ont qu'un médecin qui doit assurer tous les services essentiels et dans bien des hôpitaux régionaux, il n'y a que des services de médecine, de chirurgie et de gynéco-obstétrique qui sont assurés. La pédiatrie est souvent sous le contrôle d'un médecin non pédiatre.

Dans le "gouvernorat" de Tunis, l'organisation est différente. Il y a quatre hôpitaux d'adultes dont trois de plus de 650 lits, un institut d'ophtalmologie de 130 lits, un institut de phthisiologie de plus de 500 lits et un hôpital psychiatrique de 1000 lits. Il y a aussi l'Hôpital d'Enfants qui comprend 240 lits médicaux et 60 lits chirurgicaux. A Tunis, on trouve aussi la seule banque de sang du pays, l'Institut Pasteur où a travaillé Charles Nicolle et la Faculté de Médecine. Le personnel, tant médical que paramédical, est plus abondant à Tunis, mais il est encore très restreint d'après nos standards, car il y a moins d'un employé par malade.

Le premier tableau montre la situation médicale en Tunisie en 1966. Le total des lits ne comprend pas ceux consacrés à la psychiatrie et à la tuberculose. Pour les enfants qui constituent plus de la moitié de la population, il y a moins de 25% des lits et seulement 1,027 de ceux-ci sont confiés à des pédiatres.

Il est bon de savoir que la très grande majorité des médecins tunisiens pratiquent à Tunis et que les médecins étrangers sont de qualité variable et

¹ Professeur titulaire et directeur du Département de Pédiatrie, Université de Montréal. Pédiatre en chef, Hôpital Sainte-Justine.

TABLEAU I
TUNISIE
ORGANISATION MÉDICALE, 1966
Population: 4.5-5 millions

	Total		Pédiatrie	
Lits	9,863		2,370 (1,027)	
Patients	311,546		93,838	
Décès	8,932 (2.87%)		5,114 (5.44%)	
Durée moyenne d'hospitalisation	9.1 jrs		7.4 jrs	
Médecins	Tunisiens	250	Etrangers	250
Infirmières	"	500	"	200
Aides-infirmières	"	1,000	"	100

qu'un très grand nombre ne parlent malheureusement pas français à leur arrivée au pays; ce sont surtout des bulgares et des russes.

Les problèmes de santé de l'enfant en Tunisie sont les mêmes que ceux de tous les pays en voie

de développement, c'est-à-dire une très forte mortalité infantile, une mortalité pédiatrique augmentée et évidemment une très forte morbidité infantile et pédiatrique.

Le deuxième tableau ainsi que les tableaux suivants, sauf avis contraire, sont tirés des statistiques disponibles à l'O.M.S. en 1963. Ces statistiques médicales sur la population et leurs modifications sont assez incomplètes, parce que bien des pays en voie de développement n'en tiennent pas et que d'autres ne les transmettent pas à l'O.M.S. Certains pays ne donnent que les chiffres de leur population et de leur natalité, d'autres donnent en plus le taux de la mortalité générale et 85% environ donnent aussi de la mortalité infantile. Les pourcentages sont calculés en tenant compte de ces différences.

Bien que ces statistiques n'aient qu'une valeur relative, vu le nombre de pays qui ne figurent pas, elles donnent tout de même un aperçu sur les deux-tiers de la population du monde.

TABLEAU II

Continents et nombre de pays	Population	Natalité	%	Mortalité générale	%	Mortalité infantile	%
1. Afrique 20	48,617,000	1,970,875 (1,715,823) (a)	40.5	661,856	13.6	179,979 (a)	104.9
2. Am. du Nord c Groënland 3	207,495,000	4,565,258 (4,563,787) (b)	22.0	1,961,194	9.5	115,660 (b)	25.3
3. Am. Centrale et du Sud 40	125,468,000	4,849,709 (4,843,472) (c)	38.7	1,273,094	10.1	359,252 (c)	74.2
4. Asie s U.R.S.S. 24	658,885,000	24,215,557 (13,087,969) (d)	36.8	9,546,573	14.5	821,782 (d)	62.8
5. Europe s U.R.S.S. 35	662,242,000	12,821,048	19.4	6,167,749	9.3	437,542 (e)	34.2
6. U.R.S.S. 15	224,764,000	4,787,473 (est.)	21.3	1,618,301 (est.)	7.2	147,933 (est.) (f)	30.9
7. Océanie 17	14,035,000	318,754 (319,315) (g)	22.7	122,545	8.7	6,792 (g)	21.3

Il manque les statistiques de:

1. 29 pays
2. Aucun
3. Brésil, République Dominicaine, Uruguay
4. République chinoise et 16 pays
5. Andorre
6. Aucun
7. 5 pays

Il manque en plus:

- (a) 5 pays
- (b) Groënland
- (c) Bolivie, Antilles néerlandaises
- (d) Ceylan, Iran, Liban, Malaisie, Timor, Syrie
- (e) Aucun
- (f) Aucun
- (g) Iles Cocos, Nauru, Niue, Tonga

Une des conclusions qu'on peut en tirer est que les taux de natalité et de mortalité générale et infantile sont très élevés en Asie, en Afrique et en Amérique Centrale et du Sud. En Océanie, les taux de mortalité semblent bien meilleurs, mais ceci est dû à l'Australie et à la Nouvelle-Zélande qui forment 95.8% de la population.

Ces statistiques comprennent des pays évolués parmi ceux qui sont en voie de développement; ce qui améliore les statistiques globales de mortalité des continents intéressés.

Si on compare maintenant les pays développés et ceux en voie de développement de l'Asie, de l'Océanie et, dans le cas de l'Afrique, les populations européennes et les populations autochtones, on trouve que les pays développés ont des taux moyens de natalité de 21.7 à 23.2, de mortalité générale de 6.89 à 8.71 et de mortalité infantile de 19.58 à 28.96, tandis que pour les pays en voie de développement, les taux varient de 32.79 à 39.36, de 9.08 à 15.85 et de 48.48 à 108.37 respectivement (Tableau III).

De ces chiffres, il est évident que c'est surtout la mortalité infantile qui est augmentée dans les pays en voie de développement et ceci est logique, car c'est à ce moment que l'homme est le plus vulnérable. Bien entendu, la mortalité de la période du nourrisson et de la première enfance est aussi plus élevée dans ces pays et la survie moyenne y est très basse.

Les statistiques des pays en voie de développement n'ont pas une valeur absolue pour les raisons déjà mentionnées et aussi parce que, pour les statistiques de santé, les unités médicales inférieures

n'en tiennent pas ou si elles en tiennent, elles sont incomplètes et plus ou moins fiables quant à la précision du diagnostic. Dans bien des cas aussi les unités inférieures ne transmettent pas leurs statistiques aux unités médicales supérieures, qui, elles-mêmes, ne transmettent pas toujours les leurs au Ministère de la Santé ou les transmettent d'une façon partielle ou modifiée. De plus, un grand nombre de naissances et de décès ne sont pas enregistrés, parce qu'ils ne sont jamais rapportés aux autorités.

C'est pourquoi il faut être prudent en manipulant ces chiffres, car les statistiques des pays en voie de développement sont presque toujours de 30 à 50% en deçà de la vérité.

Ceci est bien démontré par les statistiques de l'Égypte (RAU), où les localités avec bureaux sanitaires qui tiennent de meilleurs registres montrent une mortalité générale et infantile plus importante que les autres localités, bien que dans ces premières localités, la prévention, les soins et l'état de santé général soient bien meilleurs que dans les secondes, où la prévention est très schématique et où les soins médicaux sont souvent de mauvaise qualité et ne peuvent être obtenus que difficilement et rarement. Il est évident que cette différence statistique est simplement due à un meilleur enregistrement des naissances et des décès bien qu'un grand nombre échappent quand même à ces centres.

Si on met les taux de toute l'Égypte en accord avec ceux des régions qui ont des bureaux sanitaires, on obtient un surplus de 50,000 naissances et de 28,000 décès infantiles. Il est probable que le taux réel est encore plus élevé (Tableau IV).

TABLEAU III

	No. de pays	Population .000	Natalité ‰	Mortalité générale ‰	Mortalité infantile ‰
Afrique	Européens 5	3,735	19.9-22.9 23.24	2.6-9.1 8.35	3.9-29.9 28.96
	Autochtones 20	44,882	26.7-55.9 36.51	7.0-16.4 14.05	32.5-136.6 108.47
Asie	6	103,650	17.3-36.3 21.76	5.4-7.0 6.89	9.5-29.0 21.29
	18	555,205	20.3-46.3 39.36	4.7-20.0 15.85	21.2-86.5 70.93
Océanie	Australie N.-Zélande	13,459	21.6-27.5 22.27	8.7-8.8 8.71	19.5-19.6 19.58
	11	576	28.6-47.3 32.79	5.8-15.2 9.08	22.7-125.0 48.48

TABLEAU IV

	Population	Natalité	‰	Mortalité générale	‰	Mortalité infantile	‰
R.A.U.	27,963,000	1,195,821	42.8	431,673	15.4	141,877	118.6
Régions avec bureaux sanitaires	16,551,000	735,825	44.5	272,138	16.4	100,495	136.6
R.A.U. Chiffres corrigés		1,244,353	44.5	457,636	16.4	169,979	136.6

Les maladies tropicales ne sont pas, comme on le croit, les causes les plus importantes de mortalité. En fait, elles sont relativement peu importantes surtout dans le groupe pédiatrique et particulièrement dans la première année de vie. Les maladies respiratoires et digestives sont les principales causes comme le démontre le cinquième tableau.

Ces deux groupes de maladies sont responsables de 23% à 68% de la mortalité infantile et de 33% à 91% de celle de la deuxième année de vie, suivant le degré de développement du pays en cause.

Aux Philippines où les problèmes respiratoires sont plus importants, 50% des mortalités de 1 à 2 ans y sont dues.

La Thaïlande fait exception, ce qui est probablement dû au fait que les femmes et les enfants ont une place importante dans leur société et ainsi

sont en meilleure santé. Il est à noter que leur mortalité infantile 37.9‰ est une des plus basses des pays sous-développés et meilleure que celle de plusieurs pays européens.

Très peu de statistiques rapportées pour la tuberculose semblent véridiques, quand on pense au taux élevé de la tuberculose dans tous ces pays et à l'association classique de la tuberculose, de la sous-nutrition et de la malnutrition. Il est probable que l'évolution insidieuse de la maladie, le manque de moyens diagnostiques et d'intérêt soient responsables du peu de cas diagnostiqués.

La Tunisie du point de vue santé se situe dans la première moitié des pays en voie de développement. Ceci n'est pas le cas pour l'éducation où un effort énorme a été fait depuis dix ans, de sorte que n'alphabétisme est en régression très mar-

TABLEAU V

Pays	Natalité	‰	Groupe d'âge	Mortalité	‰	Respirat.	‰	Digestiv.	‰	T.B.	‰
Egypte	735,835	44.5	0-1	100,495	136.6	11,986	11.9	57,046	56.7	33	0.032
			1-2	37,667		7,280		19.3		27,204	
Maurice, île	27,978	40.0	0-1	1,660	59.3	191	11.5	434	26.1	4	0.24
			1-2	370		41		11.1		215	
Philippines	786,698	26.0	0-1	56,700	72.8	16,249	28.7	5,247	9.3	346	0.61
			1-2	18,460		9,235		50.0		3,614	
Thaïlande	1,020,051	35.3	0-1	38,696	37.9	2,400	6.2	2,503	6.5	41	0.11
			1-2	13,768		1,049		7.6		1,388	
Yougoslavie	407,880	21.4	0-1	31,572	77.4	4,705	14.9	2,522	8.0	106	0.34
			1-2	3,914		849		21.7		472	
Colombie	665,287	39.3	0-1	58,695	88.2	10,540	18.0	10,418	17.7	238	0.41
			1-2	16,565		3,992		24.1		4,618	
Mexique	1,705,481	45.7	0-1	119,295	69.9	30,658	25.7	25,974	21.8	267	0.22
			1-2	32,486		8,038		24.7		11,594	
Canada	465,767	24.6	0-1	12,270	26.3	1,291	10.5	377	3.1	5	0.04
			1-2	791		182		23.0		68	
Inde	8,344,407	20.3	0-2	643,367	77.6	—	36.8	—	28.5	—	4.6

quée. D'autre part, du point de vue économique, plus de 90% des familles ont un revenu inférieur à \$350.00 par année et l'augmentation a été et sera encore très lente pendant de nombreuses années. A cause de ceci, la nutrition est presque toujours déficitaire et une enquête faite sous les auspices de l'O.M.S. a révélé que plus de 32% de la population avait une ration alimentaire au-dessous du niveau minimum de subsistance du point de vue calorique et que plus des 2/3 avaient une ration inadéquate du point de vue protéines et fer.

Cet état de sous-nutrition et de malnutrition est surtout marqué chez l'enfant en bas de six ans et chez les mères. Dans le cas des femmes, la sous-alimentation chronique est aggravée par le fait des grossesses répétées et de l'alimentation au sein qui est pratiquée jusqu'entre le douzième et le dix-huitième mois, lorsqu'il s'agit d'une fille et le dix-huitième et le vingt-quatrième mois, lorsqu'il s'agit d'un garçon. Après cette longue période d'alimentation maternelle, où l'enfant reçoit peu ou pas d'aliments additionnels, sauf de l'eau sucré et quelques morceaux de pain, il est sevré brutalement et dès ce moment, il doit s'alimenter au plat familial où il est en compétition avec son père et ses frères et sœurs plus âgés. A cause de ceci, les bébés, qui, en général, se développent bien jusqu'au sevrage, accusent à ce moment une perte de poids importante et manifestent presque tous un degré plus ou moins marqué d'athrepsie et/ou de dénutrition protéinée; dans bien des cas celle-ci progresse jusqu'au kwashiorkor et cause la mort de l'enfant.

Les cas d'athrepsie sont réellement graves et il est commun de voir des enfants de deux ans pesant moins de 15 à 20 livres. L'enfant le plus athrepsique que nous avons vu a été un enfant de deux

ans et un mois, qui ne pesait que 2,040 kilos (4½ livres).

Cette sous-nutrition et malnutrition, même si elle n'atteint pas des degrés extrêmes, mine l'état général des enfants, diminue leur résistance et les rend une proie facile aux infections. Il n'y a pas de doute que plus de 50% de la mortalité et de la morbidité est dû directement ou indirectement à l'état nutritionnel des enfants.

Il est difficile de présenter des statistiques fiables pour la morbidité et la mortalité en Tunisie, car il n'y a même pas de statistiques démographiques de bonne qualité.

Il n'y a pas de chiffres précis pour la mortalité infantile et pédiatrique dans le pays ainsi que du nombre d'enfants dans chaque groupe d'âge, mais ces statistiques sont disponibles pour les enfants hospitalisés en 1966. Ainsi on sait que 93,938 enfants ont été hospitalisés avec une mortalité de 5,114, ce qui donne un taux de 5.44%. Ce taux devrait être augmenté à cause de la coutume de retourner les enfants à la maison dès que leur mort est certaine. Il est impossible de donner un chiffre précis pour ces cas, mais ils doivent représenter un pourcentage assez élevé.

Les seules statistiques précises que nous avons pu calculer sont celles de l'Hôpital d'Enfants (Tableau VI).

Ces taux de mortalité sont effarants tant qu'on ne considère pas l'état général des jeunes enfants et le fait que la majorité des cas sont amenés à l'Hôpital en phase terminale. Cependant, il y a moyen de les améliorer par des traitements plus adéquats et aussi par des soins infirmiers de meilleure qualité et nous aimons croire que la diminution des taux entre 1966 et 1967 est due au personnel canadien.

TABLEAU VI
HÔPITAL D'ENFANTS DE TUNIS
1966

	0-28 jrs	28 jrs - 1 an	1-6 ans	6-14 ans	Total
Admission	167	1518	1263	472	3420
Mortalité	88	310	197	24	619
% Mortalité	52.69%	20.42%	15.59%	5.08%	18.09%
1967 (6 mois)					
Admission	106	660	727	310	1803
Mortalité	56	121	80	10	267
% Mortalité	52.83%	18.33%	11.00%	3.23%	14.81%

L'Hôpital d'Enfants est moderne et les malades sont dans des chambres de 1 à 5 lits avec oxygène au mur, climatisation de l'air et même un lavabo par chambre. Ce dernier point peut faire sourire, mais il y a des hôpitaux généraux où on ne trouve que 1 ou 2 bains pour plusieurs centaines de malades. Il y a de plus une salle de récréation et une salle à dîner combinée par étage. L'hôpital est bien entretenu et très propre. Ceci est vrai aussi pour la cuisine, où on prépare des repas tellement plantureux que la plupart des enfants, après la phase aiguë de leur maladie, gagnent de 2 à 4 livres par semaine. C'est un des rares hôpitaux du pays où on n'hospitalise pas la mère avec l'enfant. Cette pratique est très bien du point de vue psychiatri-

que, mais comme on les hospitalise dans le même lit et qu'en général les mères n'ont eu qu'un bain à leur naissance, si elles l'ont eu, cette coutume est beaucoup moins acceptable du point de vue médical.

Le septième tableau donne les principaux diagnostics, le nombre de cas, de décès et le pourcentage de mortalité de chacun.

Il est bon de souligner que les maladies dites tropicales n'ont été responsables que de 61 cas en 1966 et de 15 cas pour les premiers six mois de 1967.

La gastro-entérite a été la principale cause des décès. Les enfants arrivent à l'hôpital très déshydratés et meurent en général pendant les premières heures de traitement.

TABLEAU VII
HÔPITAL D'ENFANTS DE TUNIS
Principales causes de morbidité et de mortalité

	1966			1967 (6 mois)		
	<i>Admission</i>	<i>Mortalité</i>	<i>%</i>	<i>Admission</i>	<i>Mortalité</i>	<i>%</i>
<i>Total</i>	3420	619	18.09	1803	267	14.58
Gastro-entérite	780	182	23.3	297	47	15.8
Infection pulmonaire	625	111	17.8	214	51	23.8
Kwashiorkor	167	64	38.3	64	17	26.6
Méningite bactérienne	97	33	34.0	121	24	19.8
Poliomyélite	92	4	4.3	18	1	5.6
Rein — G.N.A. Néphrose	63 29	5 0	7.9 0.0	26 11	4 1	15.4 9.1
Rhumatisme A.A.	73	2	2.7	35	1	2.9
T.B. pulmonaire méningite	52 16	0 9	0.0 56.3	23 13	0 1	0.0 7.7
Hépatite virale avec cirrhose	40 20	0 18	0.0 90.0	4 5	0 0	0.0 0.0
Kala Azar	43	4	9.3	13	4	30.8
Typhoïde	30	0	0.0	4	0	0.0
Thalassémie	29	1	3.4	7	1	14.3
Tétanos — Nouveau-né	24	17	70.8	17	16	94.1
Malaria	11	0	0.0	1	0	0.0
Ankylostomiase	6	0	0.0	1	0	0.0
Kyste hydatique	1	0	0.0	0	1	0.0

Les infections pulmonaires sont probablement d'origine virale pour la plupart, mais à cause du manque de résistance des patients, elles se compliquent très vite d'infections bactériennes et un grand nombre de cas présentent à l'entrée des abcès pulmonaires ou des épanchements purulents.

Les cas de dénutrition protéinée ou kwashiorkor sont très graves surtout à l'automne et ils meurent souvent dès le début du traitement. Dans d'autres cas, les enfants sont rendus à un tel degré d'atteinte mentale, qu'ils refusent de se réalimenter et qu'ils décèdent après une ou deux semaines d'hospitalisation.

Les méningites bactériennes, surtout méningococciques, sont quasi endémiques et au début de 1967, nous avons eu une épidémie de méningite méningococcique qui avait débuté à l'automne 1966 au Maroc. Le taux de mortalité réduit en 1967 est surtout dû à l'amélioration du traitement antibactérien.

La poliomyélite a accusé une recrudescence en 1966, après trois années où le nombre annuel était inférieur à 10. Cette baisse initiale avait fait suite à la première campagne de vaccination de 1962, mais, en 1965, la campagne de vaccination qui a été faite semble avoir été très peu efficace. Près d'un cinquième des cas montrait une atteinte des muscles respiratoires et la majorité étaient des enfants de moins de deux ans.

Le grand nombre de cas de rhumatisme articulaire aigu est surprenant; la plupart ont une atteinte cardiaque importante, car en général plus le pays est chaud, moins nombreux sont les cas et moins fréquentes les séquelles.

Le très fort taux de décès de l'hépatite virale est dû à la malnutrition chronique qui fait qu'un grand nombre de cas sont en cirrhose nutritionnelle avant d'être atteints par le virus.

Le kala-azar est très fréquent et il est transmis surtout par les chiens. Le taux de mortalité varie avec la rapidité de la mise en marche du traitement.

La thalassémie est assez fréquente, ce qui n'est pas surprenant, si on se rappelle que les Grecs avaient en Tunisie des comptoirs commerciaux et qu'ils étaient les principaux vecteurs de cette maladie héréditaire.

Le tétanos du nouveau-né est presque toujours dû au fait que la très grande majorité des accouchements se font à domicile et que les sages-femmes bénévoles ont l'habitude de saupoudrer le cordon ombilical avec de la terre pour prévenir les hémorragies.

La malaria est très diminuée en Tunisie à la suite de plusieurs campagnes d'éradication des anophèles. Cependant, il n'y a pas eu de ces campagnes en Algérie et les cas tunisiens proviennent surtout des régions nord-ouest du pays limitrophes à l'Algérie. Ainsi en août 1967, nous avons reçu 26 cas d'un camp de vacances d'enfants dans ces régions.

Les autres maladies sont surtout représentées par des problèmes neurologiques, des anémies nutritionnelles, des leucémies et néoplasies, des troubles métaboliques et endocriniens.

Il est évident que beaucoup des maladies du tableau VII n'auraient pas un taux si élevé de mortalité, si les enfants avaient été en bonne santé avant leur maladie. Il n'y a pas de doute non plus, que la sous-nutrition et la malnutrition sont les grandes responsables de cette baisse chronique de l'état général.

Le problème de la nutrition constitue donc la première urgence médicale en Tunisie comme dans tous les pays en voie de développement. Ce problème n'est pas dû au seul manque d'aliments; l'ignorance, les manies et tabous alimentaires y jouent un grand rôle.

En Tunisie, l'usage de la farine blutée ainsi que la mise de côté de plus en plus fréquente des pois chiches, des fèves et des lentilles, ont réduit l'apport protéiné.

On craint de donner aux nourrissons des œufs, parce qu'on croit que ceci retarderait leur langage. De même, dans certaines régions on ne donne pas de poisson aux enfants, parce qu'on croit qu'il cause des vers.

Le lait de vache, quoique disponible à bon compte, est peu utilisé et s'il l'est, c'est à des dilutions de 5 à 10 parties d'eau pour une de lait. L'eau sucrée ou l'eau farinee lui est préférée.

L'enfant sevré a une diète moyenne de 80 à 90% d'hydrates de carbone composée de pain et de couscous avec 10 à 20% de lipides surtout sous forme d'huile d'olive et de 0 à 10% de protéines.

Il ne reçoit pas de supplément vitaminé et seule la vitamine C est abondante dans sa diète. Il n'a aucune source alimentaire de vitamine D et on ne met jamais les nourrissons à l'extérieur, surtout pas au soleil, et si par hasard la mère sort avec son enfant, elle le couvre prudemment pour qu'aucun souffle d'air ou qu'aucun rayon solaire puisse l'atteindre.

Si on ajoute à ce manque de protéines, de fer et de vitamines, le fait que dans la deuxième moitié

de l'alimentation maternelle la quantité de lait décroît progressivement et que l'enfant n'a eu comme supplément que de l'eau sucrée ou farinée et du pain ou du couscous, on conçoit bien facilement que l'athrepsie et le kwashiorkor soient fréquents, que l'anémie nutritionnelle est de règle, que le rachitisme touche presque tous les enfants en bas de deux ans et que la xérophtalmie et la kératomalacie soient fréquentes surtout lorsqu'il y a une infection surajoutée, un stress additionnel.

Les grandes causes actuelles de mortalité: les gastro-entérites, les infections pulmonaires et la dénutrition protéinée ne seraient pas si dangereuses, si l'état général des enfants pouvait être corrigé ou au moins amélioré.

La première tâche médicale est donc de lutter contre la sous-nutrition et la malnutrition par l'éducation populaire et la distribution des suppléments alimentaires de haute valeur nutritionnelle.

La seconde tâche est l'éducation sanitaire populaire et la généralisation des mesures d'hygiène publique.

La troisième est la formation de personnel médical et paramédical qualifié et la lutte contre la mortalité et la morbidité infantile et pédiatrique.

Les deux premières tâches sont leur responsabilité avec l'aide des organismes internationaux comme l'OMS, l'UNICEF, la FAO et l'AID américaine.

La troisième est surtout la responsabilité des peuples évolués et nous avons été heureux de pouvoir les aider du point de vue pédiatrique.

Résumé

1) L'exposé des problèmes de santé de l'enfant à l'échelle internationale et surtout en Tunisie, fait ressortir que le plus grand problème est celui de la nutrition.

2) La sous-nutrition et la malnutrition des enfants minent leur état général, les prédisposent aux infections et diminuent leur résistance durant celles-ci.

3) La distribution de suppléments alimentaires, l'éducation nutritionnelle et sanitaire, la généralisation des mesures d'hygiène publique et la formation de personnel médical et paramédical qualifié sont les moyens par lesquels la lutte contre la mortalité et la morbidité infantile et pédiatrique sera gagnée.

Summary

1) From a study of pediatric problems in Tunisia it is evident that nutrition is the most important one.

2) Undernutrition and malnutrition in these children undermine their health, render them more susceptible to infections and decrease their resistance to them.

3) The distribution of food supplements, nutritional and sanitary education, increase of public health measures and training of qualified medical and para-medical personnel, are the means by which the fight against the very high infantile and pediatric mortality and morbidity will be won.

VARIÉTÉS

LES MALADIES INFECTIEUSES D'HIER À AUJOURD'HUI

J. H. CHARBONNEAU

Directeur médical de l'Hôpital Pasteur (Montréal)

Les maladies infectieuses sont vieilles comme le monde et les maladies contagieuses ont fait leur apparition avec les sociétés humaines. Les paléontologues et les archéologues nous renseignent sur la vie en société dans les cavernes africaines, ainsi que dans celles de l'Auvergne et de l'Espagne d'il y a 15 à 20 mille ans. Ces savants du passé nous ont même fait revivre l'homme du Tanganyka, le *Zinjanthropus*, par la découverte d'une agglomération d'ossements d'il y a 60 mille ans, ainsi que l'*homo habilis* avec ses outils d'il y a 2 millions d'années. Par la trouvaille d'une grande quantité de squelettes à des niveaux différents de ces cavernes, on peut conclure, dans certains cas, à une mortalité massive vraisemblablement causée par les épidémies. Aussi loin que l'on veut remonter dans l'histoire, on retrouve des descriptions d'épidémies avec analyse de leurs causes et mention de leurs traitements.

Déjà la civilisation chaldéenne d'Ur et de Babylone (3 à 4,000 av. J.-C.) nous laisse dans son écriture cunéiforme, par ses tombeaux et la façon dont les cadavres y étaient disposés, des notions de maladies épidémiques. Des tablettes cunéiformes, provenant de la bibliothèque d'Assurbanipal comptent parmi les premiers traités de médecine qui nous aient été conservés, et nous renseignent sur les causes attribuées aux maladies à cette époque. Ainsi à Babylone tout malheur était attribué à des démons. Sans doute étaient-ils très nombreux, et chacun avait son rôle propre dans la propagation d'une épidémie. Les noms d'Ekkimmu (celui qui empoigne), d'Ahhacu (l'agresseur), de Rabitsu (le guetteur), de Labartu (l'écraseur), de Labatsu (le dompteur), trahissent bien le caractère inquiétant de ces personnages. Les Assyrio-Babyloniens craignaient tout spécialement un groupe de sept démons, qu'ils croyaient asexués, sans désir de progéniture, sourds à toutes prières et sans merci. Ces fantômes habitaient les tombes, les ruines et autres cachettes; ils veillaient la nuit, pour rôder en silence et causer des malheurs. On les croyait très puissants. Quelques-uns avaient un pouvoir limité comme celui de provoquer certaines épidémies. Une incantation adressée aux Démons Utukku et Ekkimmu nous est parvenue qui énumère tous les maux physiques possibles: les maladies des intestins et du cœur, de la tête, de l'estomac, des reins, des membres, des muscles,

de la peau et des sens. On attribuait aux démons souterrains les fièvres et autres maladies qui rendaient les marais de l'Euphrate si dangereux, durant les chaleurs humides de l'été. On distinguait l'activité du démon Naitar qui provoquait la peste et celle d'Ashakku qui faisait mourir de consomption. Quant à Dibarra, le dieu assyrien de la peste, son caractère était particulièrement bien dessiné, et on suspendait à l'entrée des maisons des tablettes d'argile chantant les louanges du dieu de la peste pour l'apaiser lui ou le démon qu'il enverrait. C'est encore dans ce but que l'on portait au cou des amulettes ayant des têtes de démons en argile ou en bronze, et des bijoux qui servaient de talismans.

L'Ancienne Égypte n'est pas moins riche. On y retrouve une description de la diphtérie (angine couenneuse et puante) digne des meilleurs cliniciens de nos jours. Cependant, par ailleurs, que de superstitions! Une chose extraordinaire à souligner c'est que nous puissions prendre connaissance de la science médicale égyptienne dans les textes originaux. Le sous-sol du Nil, grâce à ses vertus particulières a conservé jusqu'à nous des substances aussi périssables que le papyrus. Nous ne possédons pas moins de neuf ouvrages de Médecine dont certains sont très longs et ont été écrits vers 2,000 av. J.-C. C'est en Égypte que l'on retrouve au Tombeau des rois une sculpture magnifique montrant un pharaon présentant une offrande à Isis, et chez qui l'on distingue une atrophie musculaire de la jambe et un "drop foot" tout à fait caractéristique de la poliomyélite. Les maladies infectieuses étaient nombreuses dans l'Ancienne Égypte, surtout les maladies des yeux et les infections de la peau. Elles le sont encore d'ailleurs de nos jours dans les milieux pauvres, comme dans les Souks des Médinas ou des Mellahs du Maroc. Il n'est pas rare aujourd'hui encore d'y voir des enfants couverts d'impétigo, de gale, de conjonctivite, de blépharite, de trachome, ne faire aucun effort pour chasser les mouches qui les recouvrent littéralement. L'Égyptien portait naturellement des amulettes pour se protéger des maladies. Tous ces bijoux étaient des talismans et chacun des éléments qui les composaient était destiné à le protéger contre une maladie. Certains objets avaient un caractère éminemment magique, comme ce cordon auquel il fallait faire un nœud le matin et un le soir

jusqu'à ce qu'il y en eut sept. Telles étaient les notions d'immunité d'alors, notions que l'on retrouve, à peu de chose près, chez les Incas et plus près de nous chez les Tziganes nomades.

L'ancienne médecine turque nous fournit aussi des enseignements intéressants, tel ce conseil de Rhazès, "Préfère les aliments aux médicaments tant qu'il est possible de te soigner sans avoir recours à ceux-ci". Dans la médecine des Francs d'inspiration, bien entendu, galloromaine, on retrouve de nombreux remèdes des Druides notamment les plantes que l'on cueillait dans la nuit du 23 au 24 juin et que l'on appela par la suite "les herbes de la Saint-Jean"; c'était le remède parfait contre toutes les maladies contagieuses. Quant à Rhazès, il soignait la variole avec le sirop de Perles et il enseignait ceci: "Si celui qui vient de prendre le sirop de perles a neuf pustules, il n'en aura pas une dixième".

Les Tziganes ont conservé, jusqu'à bien récemment, nombre de ces anciennes superstitions que l'on retrouve encore chez eux, tant au point de vue des causes des maladies épidémiques que de leur traitement. Les tziganes croient que chaque maladie est causée par un des neuf démons ou leurs enfants. Ce mythe est intéressant, car il explique les conceptions mystérieuses que se font les tziganes des maladies et de leur origine, conceptions que l'on retrouve chez certaines peuplades du centre africain ou des Iles de la Sonde, et qui ont si longtemps résisté aux progrès de la civilisation. Les Tziganes atteints de vérole ou de variole buvaient beaucoup d'eau de vie et s'enterraient dans un tas de fumier. Les femmes atteintes de blennorrhagie se lavaient avec de l'eau dans laquelle elles délayaient la poudre d'un bousier pulvérisé.

Si nous traversons les mers pour nous retrouver dans les pays les plus anciens de ce qui est aujourd'hui l'Amérique, on y trouve pas moins de fantaisies dans les causes que l'on attribue aux épidémies. Chez les anciens Incas du Pérou on retrouve le "Roi-Dieu" face aux maladies. Si le Capac Inca (Roi-Dieu) est lui-même malade, le soleil dispensateur de vie, s'affaiblit et sur toute la communauté plane le plus grand danger. Si le Capac Inca meurt, tout le peuple prend part, comme en temps de peste et de sécheresse, à des rites expiatoires pour éloigner le malheur. Chaque année à l'équinoxe du printemps dans le mois de la Caya Rayhni (fête de la Reine), avait lieu la fameuse et brillante fête "Situa", qui dépassait en importance dramatique tout ce que les Incas entreprenaient en temps ordinaire à titre prophylactique

contre les épidémies. D'autre part pour chasser les miasmes, le Capac Inca se baignait tous les deux jours, mais il s'en abstenait strictement à la pleine et à la nouvelle lune, car alors l'atmosphère était imprégnée du germe de toutes les infections, et il aurait ainsi exposé tout son peuple à une épidémie. Chez eux aussi on retrouve les prêtres sacrificateurs pour le traitement des maladies et l'enraiment des épidémies ainsi que les prêtres devins pour le diagnostic, lesquels, en confessant les fidèles, discernaient la cause des infections. Chez les Aztèques de l'ancien Mexique entre 600 et 1200 av. J.-C. l'on retrouve les prêtres administrant la scopolamine et fouillant le subconscient de leurs patients pour découvrir certaines affections. La psychiatrie moderne était déjà née. Chez les Aztèques encore il y avait des devins qui interprétaient le calendrier et ceux qui examinaient l'eau. Ils prenaient des grains de maïs mâchés et les jetaient dans une coupe remplie d'eau, en prophétisant la guérison, si les grains allaient au fond. Au contraire, s'ils surnageaient, c'était un présage de mort. A côté des spécialistes du diagnostic, intervenaient les "hommes à médecine", les médecins féticheurs qui vous sortaient quelque chose du corps, tels qu'il en existait chez les peuples les plus primitifs. Ils soufflaient sur le corps de leur patient, leur tiraient des vers des dents et des yeux, ou bien du gravier, des canifs d'obsidienne ou du papier d'écorce, de n'importe quelle partie du corps, après avoir mâché des feuilles d'absinthe dont ils arrosaient et effleuraient les endroits douloureux. Il avaient une façon très curieuse de traiter les enfants. Ils les suspendaient, la tête en bas, leur pressaient le palais, leur piquaient les jambes, et le jour suivant les soignaient avec du sel et des tomates.

Plus près de nous, au Moyen-Âge, on voit surgir les sciences iâtriques et l'iâtromathématique, alors qu'alchimistes et astrologues interrogent les astres et prédisent les épidémies.

La science, l'hygiène, et la prévention des maladies infectieuses ont fait de bien grands pas depuis ces époques plus ou moins reculées. Déjà, en 1792, on voit apparaître le premier vaccin dû à un homme de génie: Jenner. Ce merveilleux observateur avait remarqué que les vachers qui avaient déjà été infectés par la vaccine des bovidés, étaient réfractaires à la variole. De là à tenter une vaccination il n'y avait qu'un pas qu'il eut le génie de franchir. Plus tard Trousseau, pour démontrer ce que nous appelons aujourd'hui l'immunité, se badigeonna la gorge devant ses élèves avec une fausse membrane extraite de la gorge d'un diphtérique.

Puis, surgit l'ère pastorienne qui vient révolutionner les notions de pathogénie et d'immunité. Après avoir découvert certains microbes, Pasteur mit au point leur façon de se propager, d'envahir l'organisme, de s'y multiplier pour causer les symptômes particuliers à chacun d'eux. Du même coup il ouvrit la porte à nos notions d'immunité. Depuis cette époque de nombreux chercheurs ont ajouté à nos connaissances sur la bactériologie et précisé le rôle des bactéries dans les différentes maladies infectieuses. Ont été également trouvés des moyens tant préventifs que curatifs de les combattre. Ce fut l'ère biologique par excellence, ère qui n'est pas encore terminée, puisque les points d'interrogation sont encore nombreux.

A la suite des découvertes de Domagk sur les sulfamidés s'est ouverte aussi une nouvelle ère de prévention et de traitement de certaines maladies contagieuses comme l'érysipèle, la gonorrhée, la scarlatine, la tuberculose même. Ce fut l'ère de la chimiothérapie. Cependant, très bientôt après, survint la découverte de la pénicilline, suivie de celle d'une foule d'autres antibiotiques, découvertes qui vinrent reléguer au second plan les sulfamidés et autres modes de chimiothérapie autrefois en usage.

Les moyens de contrôle et de diagnostic se sont aussi perfectionnés. La découverte du microscope, lequel fut perfectionné graduellement, ne fut pas le moindre des pas faits dans ce domaine. Les milieux de culture perfectionnés nous permettent aujourd'hui d'isoler un nombre imposant de bactéries et autres microorganismes. Grâce au microscope électronique, on peut apercevoir les ultravirus. La notion des maladies infectieuses a donc évolué avec tout le domaine scientifique et ce que nous en savons aujourd'hui découle d'une foule de connaissances dans nombre d'autres disciplines.

Si nous considérons maintenant le côté hygiène publique et hygiène individuelle, le chemin parcouru est aussi immense. La science de l'hygiène a connu des hauts et des bas depuis les temps préhistoriques. Les premières notions nous ont encore été transmises par les tables cunéiformes des chaldéens, où plusieurs des lois d'Assurbanipal n'ont d'autres motifs que l'hygiène. De même en est-il de plusieurs lois et des coutumes des hébreux. Chez les romains on voit apparaître les canalisations d'aqueduc (600 conduits amenant l'eau potable à Rome), le chauffage central, les thermes, et les égouts fermés. On reste frappé de stupeur vraiment lorsqu'on voit encore les vestiges à Pompéi. Malheureusement, l'invasion des barbares vint jeter par terre tout l'édifice de cette merveilleuse civilisation, et il fallut ensuite attendre des siècles

avant qu'on entreprenne des travaux d'aussi grande envergure. Au Moyen-Âge, et même plus tard, on voyait encore les ordures s'entasser dans les rues étroites, à la porte des maisons, et n'être enlevées qu'occasionnellement par les fermiers qui voulaient engraisser leur terre. On voit encore cet encorbeillement aux maisons qui surplombe rues, ruelles et rivières et d'où l'on jette directement les ordures. Il faut encore voir ces égouts à ciel ouvert et toujours remplis avant d'arriver à un système un peu convenable. Il n'est donc pas surprenant que les épidémies aient été si dévastatrices et si mortelles en ces temps.

Nous trouvons tout naturel aujourd'hui de voir fonctionner, comme rouage d'horlogerie, tout un merveilleux système de contrôle d'hygiène publique grâce à nos services fédéraux, provinciaux et municipaux. Aussitôt une maladie contagieuse déclarée, toute une armée véritable entre en branle, d'une part, pour isoler le malade et le traiter, d'autre part, pour faire des recherches et savoir où et comment il a pu contracter la maladie, rechercher les porteurs de germes, faire des analyses microbiennes de l'eau, du lait, du fromage, et finalement en resserrant graduellement les mailles du filet, trouver la source d'où est partie la contagion, pour enfin la contrôler et ainsi enrayer l'épidémie. Grâce à nos méthodes d'hygiène et de prévention d'aujourd'hui, les épidémies sont moins répandues et grâce à la thérapeutique moderne, elles sont moins meurtrières. Quelques maladies infectieuses sont maintenant presque complètement disparues, comme la variole, grâce à la vaccination antivariolique obligatoire dans la plupart des pays. D'autres comme la typhoïde, sont de plus en plus rares, grâce à la vaccination d'une part, à la pasteurisation et à la surveillance étroite des eaux d'alimentation d'autre part. La diphtérie, maladie grave, très souvent mortelle malgré la sérothérapie, disparaît de plus en plus grâce à l'immunisation par l'anatoxine. Il en persiste toutefois quelques cas de temps à autre, soit par négligence des parents à faire immuniser l'enfant, soit par défaut d'immunité malgré la vaccination, ce qui est extrêmement rare. Heureusement nous sommes bien loin des années 1926 à 1930 où, dans l'ancien Hôpital Saint-Paul, où j'ai commencé ma carrière, nous avions constamment de 50 à 60 cas de diphtérie et ce, à l'année longue, dans nos salles, cas de diphtérie du pharynx, hémorragique, avec ou sans proconsulaire énorme, ou encore de diphtérie laryngée, où nous étions obligés de faire l'intubation. Je me rappelle encore avoir eu jusqu'à 17 de ces patients intubés en même temps. Je me souviens

d'une certaine chambre particulière, où 7 malades s'étaient succédé le même jour, y mourant tour à tour sans qu'on puisse avoir même le temps de commencer un traitement.

La scarlatine même si elle n'est plus, dans notre pays tout au moins une maladie grave comme elle l'était autrefois reste quand même une affection très sérieuse. Lorsque j'ai commencé ma carrière, la scarlatine comportait un taux de mortalité de 20%, avec des complications effroyables, comme des nécroses laryngés par exemple, (j'ai vu un petit malade nous cracher son larynx et la moitié de sa trachée); complication comme la panophtalmie avec phlegmon rétro-orbitaire, où il survenait une inflammation effroyable jusqu'à ce que les deux yeux se vident complètement. Même des maladies comme la varicelle ont changé. On ne voit presque plus maintenant ces formes gangrenées qui étaient mortelles dans presque tous les cas.

Que dire maintenant de la peste? Miasme ou colère de Dieu? A ce sujet le patriarche Anastase faisait la déclaration suivante: "Il existe deux sortes d'épidémies: les unes provoquées par la colère de Dieu et les autres par des miasmes délétères". Il faisait cette déclaration à la suite de la terrible épidémie de peste qui venait de ravager tout l'empire romain. Au 5e siècle les grandes villes de Grèce avaient été décimées. Huit siècles plus tard c'était au tour de l'empire romain de succomber sous la vague déferlante de l'épidémie. En l'an 1120, l'évêque de Lyon dans son zèle prophylactique est allé jusqu'à excommunier tous les insectes de son diocèse. Plus tard on a vu les tribunaux ecclésiastiques d'Autun, de Macon, de Lyon et de Troyes rendre des arrêts en bonne et due forme, contre des rats, des chenilles, des limaces et des charençons. On parle même d'un procès en justice intenté à des rats, qui ont été défendus par un avocat et qui n'ayant pas comparu, et pour cause, ont été condamnés par contumace. Quant au traitement, je ne me souviens plus qui a pu écrire au 16e siècle, qu'il y avait progrès énorme: au lieu de sauver un malade sur mille, on réussissait à en sauver un sur cent. Excellente statistique!

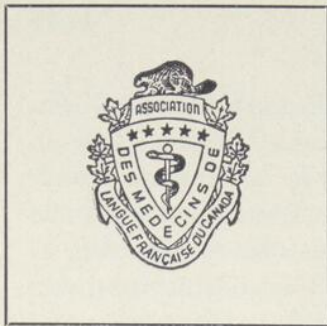
Quant à la syphilis ou vérole, celle-là a toujours beaucoup fait parler d'elle depuis sa malheureuse importation. Mal Malan, Mal des Français, Mal Napolitain, Mal boubil, gorre, grand gorre, Mal de Saint-Job, Mal de Saint-Méen, peste des aines, etc. Comment l'attrape-t-on? Gérard de Salerne dit: "La verge est malade à la suite du coït pratiqué avec des femmes immondes, par action du sperme corrompu ou d'une humeur venimeuse retenue dans le col de la matrice, La verge est infectée

et parfois le corps entier". Où l'attrape-t-on? Au bourdeau ou avec des ribaudes. Témoin, l'édit de la reine Jeanne, réglementant la rue chaude d'Avignon: "La reine veut que tous les samedis la baillive (qu'en termes galants ces choses sont dites), donc que la baillive et un barbier délégués par des consuls visitent toutes les filles débauchées qui seront au lupanar, et s'il s'en trouve quelqu'une qui ait contracté ce mal venu de paillardise, que de telles filles soient séparées des autres et logées à part, afin qu'on n'ait point affaire à elles pour éviter le mal que la jeunesse pourrait prendre". Pour l'éviter "Lavez-vous aussitôt avec de l'eau additionnée de vinaigre ou encore avec de l'urine". Si vous l'avez, récitez avec le Poète: "Chanoines et protonotaires qui, pour hanter des friponnières, sont de vérole tout farcis, Jésus-Christ en fasse merci".

Avec le déclin de ces maladies bactériennes et virales nous voyons surgir une augmentation de maladies à virus. Sont-elles nouvelles? S'agit-il de nouveaux virus ou de nouvelles manifestations ou bien simplement les trouvons-nous parce que nos moyens de diagnostic se sont améliorés? Je l'ignore. Mais il reste un fait certain, c'est que ces manifestations sont certainement bien différentes et bien plus nombreuses qu'on les trouvait autrefois.

Que de chemin parcouru depuis les premières descriptions des maladies épidémiques sur les tablettes cunéiformes des Chaldéens. Que de chemin cependant il reste à parcourir encore. Nos vaccins d'aujourd'hui ne seront peut-être plus ceux de demain. D'autres surviendront sûrement, d'autres maladies aussi probablement. Quant au traitement, il évoluera encore plus avec d'autres découvertes, qui rejeteront dans l'ombre celles d'aujourd'hui.

Quant à l'hygiène, elle évoluera elle aussi encore malgré qu'elle soit déjà bien avancée, et si aujourd'hui nous faisons des gorges chaudes au sujet de nos ancêtres du Moyen-Âge qui vidaient leurs ordures par les fenêtres au grand dam des passants, nos petits-enfants, eux, seront sûrement scandalisés de la désinvolture avec laquelle nous polluons sans vergogne nos belles rivières et nos fleuves avec l'eau de nos égouts. Quoi qu'il en soit, tout compte fait, nous pouvons nous estimer chanceux de vivre en un siècle qui, par son hygiène, par ses méthodes thérapeutiques, sa médecine accessible à tout le monde, relègue bien loin les sciences iâtriques du Moyen-Âge, les masques à faire peur au démon des épidémies, les fétiches, les talismans, les amulettes et les vertus innombrables du scarabée de l'Ancienne Égypte.



ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA

BULLETIN

5064 AVENUE DU PARC, MONTRÉAL 8, QUÉBEC

VOLUME 1 - NUMÉRO 10

NOVEMBRE 1967

LE CONGRÈS INTERNATIONAL

QUATRE FACTEURS DE SUCCÈS

Nous avons exprimé ici, le mois dernier, des impressions générales sur le Congrès international des médecins de langue française, à la suite des commentaires recueillis auprès de diverses personnalités qui avaient vécu cet événement.

Les étrangers étaient ravis de leurs découvertes, et les autres associations médicales canadiennes s'étonnaient et cherchaient le secret de la réussite de chacun des Congrès de l'Association. Nous avons cherché, à notre tour, à analyser les raisons de ce succès. Il semble qu'on puisse les ramener à quatre principales.

Disons d'abord que le programme scientifique offrait un éventail de travaux originaux propre à satisfaire les congressistes les plus exigeants, les plus studieux comme les plus savants. On se sentait à l'avant-garde, à la fine pointe du progrès de la médecine. L'auditeur était invité tantôt à approfondir un sujet particulier déjà connu, tantôt à se familiariser avec des notions nouvelles pour lui, toujours sous la caution de l'autorité du rapporteur.

Il faut chercher le second facteur de ce succès dans l'organisation même du Congrès. Trois années de travail constant, parfois délicat, et de séances assidues et prolongées, en sus de lourdes occupations professionnelles, ne méritaient rien de moins à MM. Léger, Lépine, Geoffroy et à leurs interlocuteurs français, MM. Milliez et Fritel. Dans les mêmes conditions, l'expérience du directeur général de l'Association, le docteur Emile Blain, et la diligence des membres du comité permanent de nos congrès, MM. Blais, Leduc et Caron, ont assuré l'appui matériel des uns et la confiance de tous. On dira ailleurs l'apport du Gouvernement fédéral et du Gouvernement du Québec.

Mais, il faut bien marquer, parmi les facteurs de succès de ce congrès, l'apport particulier de la France. Il n'est pas exagéré de dire que près de la moitié de tous les médecins francophones vivent en France et au Canada. Une longue tradition a forgé un axe médical France-Canada français. Une volonté de compréhension mutuelle et décidée dès le départ, malgré les difficultés entrevues à chaque pôle, a toujours gardé présent à l'esprit de chacun le but suprême à atteindre. Ce Congrès a permis encore une fois d'apprécier les qualités de l'école française. Elle est venue à point épauler la vocation et la reconnaissance internationales de la médecine du Canada français. La stature de nos chercheurs, de nos sommités médicales s'est rehaussée par elle-même d'abord, et aussi avec la caution de nos collègues français: ils auront désormais dans leur langue, s'ils le veulent, une audience mondiale.

Mais, par dessus tout, si un tel congrès a pu avoir tant de succès, c'est parce qu'il répondait à des besoins profonds de la personnalité du médecin francophone. Besoin de saisir dans les nuances de sa langue l'expression de la science médicale, besoin de se convaincre que la pensée, la recherche, l'évolution scientifique, peuvent tout aussi efficacement se vivre et s'exprimer avec des termes français qu'en tout autre langue; besoin de se situer dans le monde médical, de faire l'inventaire de ses appartenances; besoin de se sentir solidaire de quelque deux cent mille collègues francophones de tous pays.

ANTONIO LECOURS, M.D.

HONNEURS CONFÉRÉS PENDANT LE CONGRÈS INTERNATIONAL

Avec moins de solennité que si l'Assemblée générale annuelle avait eu lieu, mais dont les mérites reconnus des récipiendaires pouvaient bien se passer, des honneurs particuliers ont été conférés par l'Association à certaines personnalités pendant le Congrès international.

Des médailles témoignant de la reconnaissance de l'Association pour leur dévouement ont été remises par le directeur général, le docteur Emile Blain à MM. Jacques Léger, Paul Milliez, Charles Lépine, Didier Fritel et Marc Geoffroy, tous officiers du Congrès. Le Conseil leur avait offert la veille ses plus sincères félicitations, et ses remerciements.

Les présidents des congrès précédents et leurs épouses ont été les hôtes de l'Association au banquet de clôture du Congrès, pour marquer leurs nombreux services rendus.

Rappelons enfin que le Prix du Concours de recherches 1967 et un diplôme d'honneur ont été remis au docteur Gaston Côté.

L'ASSEMBLÉE ANNUELLE CONTREMANDÉE

C'est à regret que la direction de l'Association a dû contremander l'assemblée annuelle des membres, prévue pour le jeudi 28 septembre, à 17 heures au Salon Jolliet, pendant le Congrès international.

On n'a pu terminer à temps les communications scientifiques qu'on donnait dans ce salon.

L'ordre du jour comportait un rapport des activités de l'année par le secrétaire-trésorier général, le docteur E. Rolland Blais.

En raison de ce contretemps, excusable dans un congrès d'une telle envergure, nous donnons dans les pages suivantes, ces informations différées.

ACTIVITÉS...

RAPPORT ANNUEL AUX MEMBRES DE L'A.M.L.F.C. E. ROLLAND BLAIS, SECRÉTAIRE-TRÉSORIER GÉNÉRAL

Monsieur le président,

Messieurs,

L'Exécutif m'a chargé, cette année, de résumer les activités de l'Association depuis octobre 1966.

L'an dernier, Monsieur, vous avez brillamment exposé les buts et l'organisation de l'Association; permettez-moi de ne pas revenir sur ce sujet et d'être aussi bref que possible.

Messieurs, le Conseil s'est réuni en assemblée régulière le 22 avril et le 25 septembre 1967, afin de recevoir, discuter et adopter les rapports du comité exécutif, du comité scientifique, du comité France-Canada et des comités d'économie médicale, de l'organisation de la filiale du Québec, de l'agrément des hôpitaux, du Congrès international des médecins de langue française, de la publicité, du prix de recherches, du congrès 1968, de l'organisation matérielle des congrès, des relations extérieures, des assurances et des désignations.

Votre Conseil a tenu une assemblée extraordinaire le 30 juin 1967 pour étudier un projet de charte, préparé et soumis par le Comité des Structures. Ce projet avait en vue l'amélioration et la démocratisation des structures de l'Association et la possibilité de donner à l'Association un président et un secrétaire médecin à plein temps. Ce projet, après discussion et amendement de certains articles, a été adopté par le Conseil. Le comité a été chargé de rédiger les nouvelles règles et de les soumettre au Conseil.

Au cours de ses quatre réunions, l'Exécutif a étudié en particulier:

1. La situation de nos postes de résidents en France et les moyens d'information et de diffusion à ce sujet auprès de nos étudiants et résidents;
2. La licence fédérale, afin d'obvier au double examen, et d'obtenir pour les médecins du Québec les mêmes avantages que possèdent les médecins des autres provinces;
3. La diffusion du livre français auprès des médecins et dans les milieux universitaires;
4. L'aide à apporter par le comité scientifique de l'Association au comité d'un congrès en cours;
5. L'opportunité de déterminer à l'avance l'endroit où devront se tenir les prochains congrès;
6. La nomination de représentants en diverses occasions.

L'Exécutif, avec l'approbation du Conseil, a porté au Congrès international en cours une attention toute particulière. Il a apporté au comité du Congrès l'aide financière nécessaire pour atteindre le but fixé et assurer le succès. Il a convenu de l'engagement d'un publiciste qui organiserait les conférences de presse et la publicité dans les journaux, à la télévision, à la radio, etc.

Les officiers de l'Association et du comité scientifique du Congrès actuel ont eu l'occasion, soit à Montréal, soit au cours de nos voyages organisés en Europe, de s'entretenir à plusieurs reprises avec le vice-président et le secrétaire parisien du Congrès, avec les officiers du bureau de direction de l'Association des médecins de langue française, avec les officiers de plusieurs sociétés médicales, telles celles de l'Endocrinologie et de la Podologie, et enfin avec les officiers de la compagnie Air-France.

(suite à la page suivante)

PRIX DE L'ASSOCIATION AU DOCTEUR JEAN LEDOUX

Le prix annuel de cent dollars accordé par l'Association au nouveau médecin de chaque université de langue française qui a obtenu la meilleure moyenne pour son cours d'études a été mérité à Laval, par le docteur Jean Ledoux, de Sherbrooke.



Dr Jean Ledoux

Nous avons déjà mentionné, dans le numéro de juillet dernier, les noms des lauréats René Desmarais, pour Ottawa et Rose Marie Richard, pour Montréal.

Le docteur Ledoux est présentement interne à l'Hôtel-Dieu de Sherbrooke et projette d'entreprendre sa formation en chirurgie.

INVITATION AUX NOUVEAUX MEMBRES

Chaque année, vers la même époque, l'Association envoie la lettre suivante à tous les finissants de nos facultés de médecine.

"Cher ami,

Le doctorat en médecine que vous obtiendrez bientôt fera de vous notre "confrère".

Cette lettre veut se faire aussi personnelle que possible pour vous inviter cordialement à devenir membre de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada.

La lecture de la brochure ci-incluse vous dira les raisons de le faire.

Où que vous fassiez votre vie, et quel que soit le domaine de votre action médicale, vous sentirez le besoin de vous joindre à un groupe qui correspond à toutes vos affinités nationales, linguistiques, scientifiques, universitaires, professionnelles et sociales.

Notre Association répond parfaitement à ce besoin, comme le montre le plaisir de nos membres d'y appartenir, et de retrouver leurs confrères, chaque année, lors de nos Congrès.

Votre adhésion sera nous n'en doutons pas, le début d'une longue, fructueuse et agréable association pour nous tous.

L'Association des Médecins de Langue Française du Canada.

LES FRANCO-AMÉRICAINS S'INTÈGRENT

L'Association médicale franco-américaine, formée surtout de médecins de la Nouvelle-Angleterre, a décidé de s'intégrer, pour ce qui a trait à ses activités proprement médicales, à l'Association des médecins de langue française du Canada. La plupart en sont déjà membres à titre individuel et les autres seront invités à y adhérer.

C'est à l'occasion de leur réunion annuelle, tenue cette année à Montréal, dans le cadre du Congrès international, que cette décision fut prise. Le docteur Robert Beaudoin, de Manchester, le secrétaire et l'âme agissante de l'Association, en a exposé les motifs au directeur général, le docteur Emile Blain, qui assistait à cette réunion, en l'absence du directeur des relations extérieures.

Ce dernier avait déjà été saisi, l'an dernier, alors qu'il était le conférencier de notre Association invité à Boston, où se tenaient les réunions annuelles de la société, des difficultés de poursuivre des activités scientifiques au sein d'un groupe si dispersé. Il était difficile pour plusieurs de faire un long voyage, pour une seule journée. De plus, il fallait dépendre en général de l'extérieur pour les conférenciers.

Les membres se sont donc avisés de profiter de nos congrès annuels et de les suivre plus régulièrement. Ils y ont vu une organisation toute faite, prête à les accueillir, à leur permettre des contacts plus nombreux, à leur offrir l'occasion de parler médecine dans leur langue, à compenser leur isolement ethnique. Nos confrères franco-américains continueront donc de se réunir périodiquement, là-bas, mais uniquement pour des événements sociaux.

L'Association des médecins de langue française du Canada se réjouit de cette décision, et se propose d'intensifier le recrutement dans ce milieu.

ACTIVITÉS...

C'est ainsi que les nôtres se sont vu assurer par le Quai d'Orsay, de la venue d'une vingtaine de délégués et rapporteurs; par la Compagnie Spécia et Poulenc, d'un envoi publicitaire à 50,000 médecins; par les sociétés médicales, de leur participation au Congrès; par les éditeurs français, d'une exposition du livre de médecine français.

Le gouvernement fédéral a rendu financièrement possible une imposante délégation de médecins des pays francophones d'Afrique et d'Asie. Le Congrès a été gratifié d'un important subside du gouvernement du Québec pour sa soirée de la Place des Arts, et a reçu des contributions appréciables de certaines compagnies pharmaceutiques, de notre courtier en assurance, de l'agence Malavoy, dont les noms paraissent dans le livret-programme du Congrès.

Relations extérieures

L'Association a continué sa politique antérieure, c'est-à-dire d'accepter d'être représentée à tous les niveaux tant fédéral que provincial qu'auprès d'associations sœurs et d'autres organismes que je cite:

Un représentant officiel de l'Association a assisté:

1. au congrès du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada;
2. à la Fondation de recherches sur les blessures de la route à Ottawa;
3. à l'Association de l'agrément des hôpitaux;
4. au Congrès de la CMA à Québec et à Montréal;
5. à la réunion à Ottawa du Comité permanent de la santé et du bien-être social;
6. à l'Association d'hospitalisation du Québec;
7. au congrès de l'Association franco-canadienne à Boston;
8. à la réunion annuelle du bureau de direction de l'Union médicale du Canada;
9. au bureau médical consultatif de l'Expo 67;
10. à l'Institut national du cancer;
11. au Comité d'étude des termes de médecine;
12. à l'assemblée des Ecoles et Facultés de médecine du Canada;
13. à l'Association internationale sur l'Hygiène maternelle et infantile;
14. à la Commission consultative sur l'utilisation de la cinémathèque française;
15. à la Commission consultative sur les services de santé d'urgence à Ottawa;
16. à un séminaire sur les moyens audio-visuels en médecine à l'Estrel;
17. à la Commission consultative fédérale sur le tabac et la santé;
18. à l'inauguration de la Faculté de médecine de Sherbrooke.

En outre, l'Association s'est tenue en rapports constants avec le Bureau de l'aide extérieure à Ottawa, et continue de garder cinq représentants auprès du bureau de direction de l'Association des médecins de langue française (Europe). Enfin, au cours de l'année, la filiale du Québec a présenté un mémoire à la Commission Castonguay.

(suite à la page suivante)

ACTIVITÉS . . .

Initiatives

1. L'Association continue de décerner un prix de \$500.00 au lauréat du concours sur la recherche fondamentale et clinique;
2. Elle accorde un prix de \$100.00 à l'étudiant qui a conservé la meilleure moyenne durant ses études médicales, aux universités de Montréal, de Laval et d'Ottawa;
3. Le Bulletin de l'Association a été fondé par le directeur actuel des relations extérieures. A chaque livraison, publiée dans l'Union Médicale, des tirés à part sont envoyés également aux médecins qui ne sont pas encore membres de notre Association. Cette diffusion a pour but de les inciter à y adhérer;
4. Les films de notre cinémathèque sont toujours à la disposition de ceux qui en font la demande;
5. L'Association est toujours disposée à favoriser l'envoi de conférenciers;
6. Des milliers de formules de certificats médicaux sont envoyés gracieusement aux médecins;
7. Le comité des assurances surveille constamment les termes des contrats de nos membres afin qu'ils en tirent le maximum, aux meilleures conditions possibles.

L'Association des médecins de langue française a le droit de se féliciter pour ses efforts en vue de conserver notre identité de médecins canadiens-français, et elle veut rendre témoignage à ceux qui se sont dévoués en ce sens.

Par ses études et ses démarches pour la diffusion du livre français, par ses encouragements à nos résidents à occuper les postes offerts en France, par ses échanges de vue sur les équivalences des diplômes, l'Association est fière des initiatives qu'elle avait déjà prises et des résultats qu'elle avait obtenu dans le sens des accords de principes intervenus en septembre dernier entre les gouvernements français et québécois dans la capitale provinciale.

Perspectives

Je m'en voudrais de passer sous silence certains projets pour l'année 1968. Votre conseil veut:

1. entreprendre l'étude de nouveaux règlements pour l'Association;
2. prendre les moyens de promouvoir le recrutement;
3. continuer l'étude des moyens de diffusion du livre français;
4. faciliter aux médecins et aux étudiants les renseignements et les démarches pour l'obtention de postes de résidents en France;
5. explorer les possibilités et prendre l'initiative d'une association internationale des médecins francophones;
6. préparer et assurer le succès du prochain Congrès Ottawa-Hull du début d'octobre 1968.

En terminant, messieurs, je veux souligner l'énergie, l'enthousiasme, le dévouement sans borne qu'ont déployés les membres du comité scientifique de ce Congrès international, les membres du comité de l'organisation matérielle des Congrès, ainsi que les membres du comité féminin.

A tous les collaborateurs, rapporteurs, à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué au succès de ces assises, l'Association est reconnaissante et les remercie sincèrement.

(fin)

CERTIFICAT MÉDICAL

le _____ 19__

À QUI DE DROIT

Je certifie que :

M. _____
ou
Mlle _____

est
ou est
sous mes soins

du _____

ou _____

pour :

et qu'il
ou qu'elle
est
ou est
totalement incapable de travailler

du _____

ou _____

Formule préparée par l'Association des Médecins de Langue Française du Canada

Fac-similé des formules de certificat médical d'incapacité que l'Association fournit gratuitement à ses membres qui en font la demande.

ASSEMBLÉE EXTRAORDINAIRE DU CONSEIL

Dans quelques jours, les 2 et 3 décembre, le Conseil de l'Association tiendra une assemblée extraordinaire. Cette réunion aura pour but d'étudier, d'approuver ou de rejeter un projet de règles nouvelles, telles que préparées par le comité formé à cette fin.

Ce sera là le complément du projet de charte déjà approuvé au cours d'une autre assemblée extraordinaire. Le Conseil aura alors à se prononcer sur l'idéologie, les conséquences et les modalités de l'ensemble de cette nouvelle constitution.

POUR L'AGRÉMENT DES HÔPITAUX

Le docteur Eugène Thibault est le représentant de l'Association des Médecins de Langue Française du Canada au conseil canadien d'accréditation des hôpitaux.

A la suite de son rapport annuel, le Conseil a décidé de renouveler la contribution de quatre mille dollars de notre association pour cet organisme.

NÉCROLOGIE

GEORGES BADEAUX

(1886-1967)

La mort du docteur Georges Badeaux boucle le cycle du centenaire ou presque de la fondation du dispensaire ophthalmique de l'Hôtel-Dieu. En effet, c'est en 1868 que partit pour l'Europe le pionnier de l'ophtalmologie à Montréal; il allait chercher à Londres et à Paris l'enseignement spécialisé qui lui apparaissait essentiel. Jusqu'alors, les médecins et chirurgiens opéraient les cataractes; les registres de l'hôpital contiennent la mention pour l'époque, des opérations oculaires faites par des médecins internistes de la trempe de Jean-Philippe Rottot et par des chirurgiens, disciples de Pierre Munro.

L'ouverture du dispensaire ophthalmique a permis l'orientation des malades dans l'axe de la première clinique spécialisée à Montréal.

Le docteur Louis-Édouard Desjardins a commencé dès le début à faire de l'enseignement et à créer une école modeste sur le plan international, mais importante au niveau provincial, puisqu'elle a fourni à l'Hôtel-Dieu le docteur Chrétien-Zaugg, à l'Hôpital Notre-Dame son premier chef d'ophtalmo-oto-rhino-laryngologie, le docteur A. A. Foucher et à Québec, un de ses premiers oculistes, le docteur Beaupré. Les élèves augmentaient de génération en génération et l'Hôtel-Dieu essaïma même à New York, où le docteur Jules Jehin-Prume fit carrière. Les professeurs de Georges Badeaux furent les docteurs Albert LaSalle, J. Narcisse Roy et Paul-Ernest Bousquet. Au moment de son entrée comme interne en ophtalmo-oto-rhino-laryngologie, les compagnons de Georges Badeaux, légèrement plus anciens dans le métier, étaient les docteurs Édouard-Étienne Laurent, J.-L.-H. Martel et Alphonse Guertin. L'école de l'Hôtel-Dieu se glorifie d'avoir fourni un chef à l'Hôpital Notre-Dame dans la personne du professeur J. Narcisse Roy, à l'Hôpital Saint-Luc dans celle du docteur Martel qui vint remplacer le docteur Fleury, fondateur de cet hôpital et débordé par ses fonctions administratives, à l'Hôpital Sainte-Jeanne d'Arc dans celle du docteur Alphonse Guertin et à Sainte-Justine dans celle du docteur E. E. Laurent.

Georges Badeaux est né aux Trois-Rivières en 1886, d'une vieille famille implantée dans ce lieu peu après l'arrivée de La Vérendrye.

Les Badeaux de Trois-Rivières ont avec les Bourgeois et les Panneton apporté à Montréal un

sang nouveau vivifié par l'air des Laurentides. La Faculté de médecine de l'Université de Montréal a bénéficié de cet apport trifluvien qui lui a valu au moins cinq titulaires, les professeurs Benjamin Georges Bourgeois, Philippe Panneton, François Badeaux, Paul Bourgeois et Albert Jutras.

Après ses études au Collège des Trois-Rivières, Georges Badeaux se rendit à Montréal, où il s'inscrivit à l'Université Laval; docteur en médecine en 1910, il décida dès lors de faire carrière en ophtalmo-oto-rhino-laryngologie. Remarqué tout de suite par Albert LaSalle dont il bénéficia de l'amitié et qui ne lui ménagea pas les conseils techniques, il accepta de partager avec celui-ci les responsabilités d'un bureau privé commun. Jusqu'en août 1924, LaSalle et Badeaux eurent la même officine, rue Saint-Denis. Le 15 août 1924, François Badeaux, frère de Georges, quitta Paris pour revenir à Montréal après un séjour d'un an auprès de Morax à l'Hôpital Lariboisière, où il s'était résolument voué à l'ophtalmologie, fidèle en cela à la tradition inaugurée par le docteur Desjardins.

Les frères Badeaux entrèrent en société; Georges se réserva l'oto-rhino et François l'ophtalmo-ologie. Alors, ils ouvrirent rue Cherrier, un cabinet de consultations.

Vers la même époque, LaSalle dédoublait son dispensaire de l'Hôtel-Dieu, se réservant l'ophtalmo-ologie et confiait à Paul-Ernest Bousquet l'oto-rhino-laryngologie.

Georges Badeaux participa aux activités dirigées par le professeur Bousquet; grâce à ses qualités, il se mérita une réputation d'excellence; homme du monde raffiné, alliant aux bonnes manières une douceur et une amabilité professionnelles, il ne tarda pas à se gagner et à conserver une nombreuse clientèle.

Son bureau a toujours regorgé de malades qui avaient une confiance complète en son jugement et en son habileté.

Certains problèmes internes ont freiné dans les derniers vingt ans sa participation à la vie communautaire du dispensaire de l'Hôtel-Dieu et l'ont amené à se retrancher dans le calme de son cabinet de consultations, car il n'était ni un lutteur, ni un revendicateur; il se complaisait dans la paix et recherchait l'harmonie.

Georges Badeaux se tint dès ce moment à l'écart de l'enseignement; il accepta toutefois de présider

LE CHAMP OPÉRATOIRE



QU'ON APPLIQUE EN UN RIEN DE TEMPS



CHAMP VI-DRAPE[®]

EN PLASTIQUE ADHÉSIF

élimine les champs de bordure... la contamination
par infiltration... et le trauma des pinces

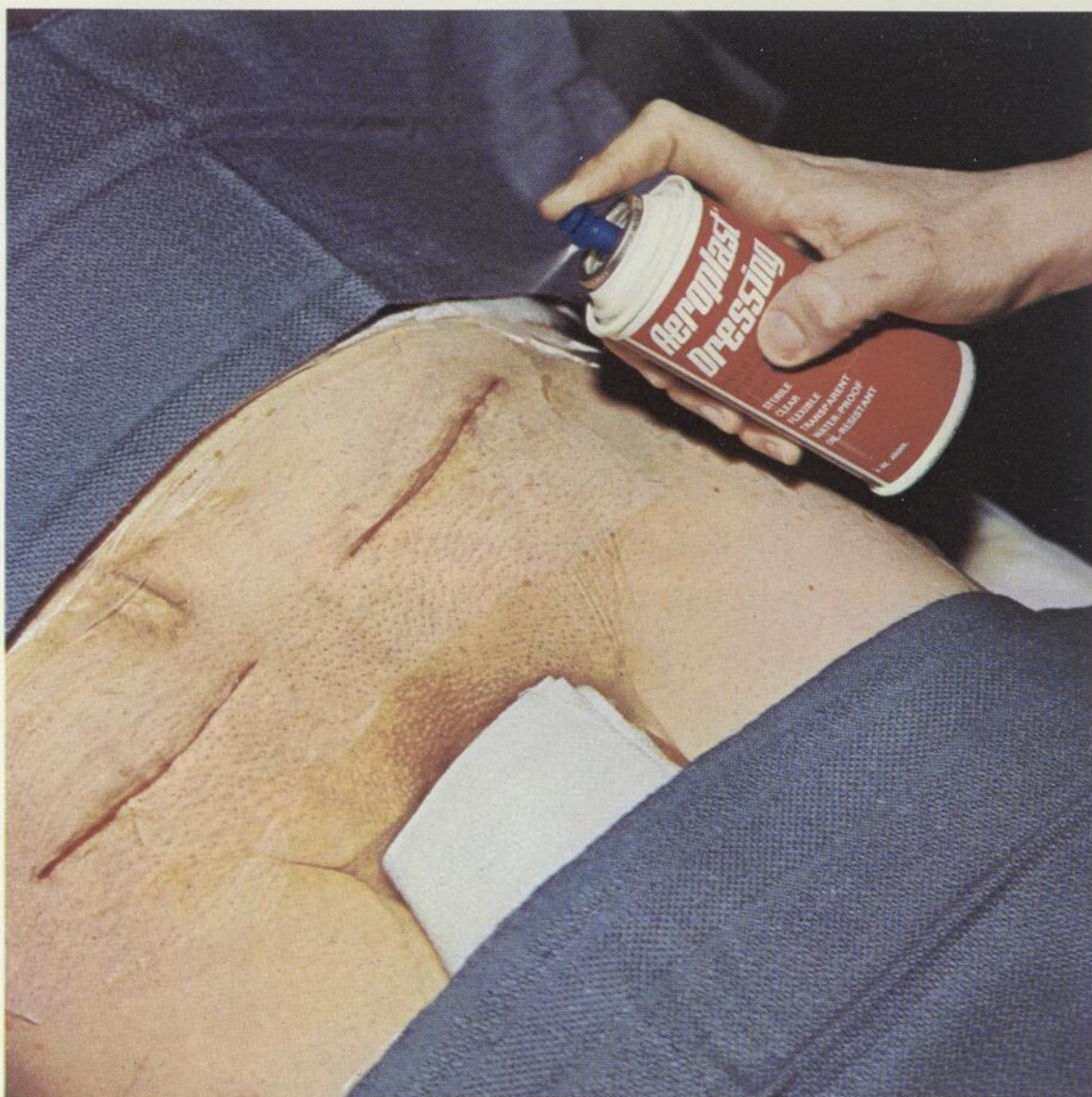
Conçu pour favoriser une meilleure asepsie en chirurgie, le CHAMP VI-DRAPE STÉRILE, EN PLASTIQUE ADHÉSIF, de Parke-Davis résiste au tiraillement. Sa perméabilité à la vapeur prévient l'accumulation de la sueur et *il est traité contre l'électricité statique*. Avantages exclusifs: à chaque extrémité du champ, de larges bandes de papier rigide en facilitent la manipulation; le double tube exclusif, dont l'un est stérile, minimise le risque de contamination.

CP-33267F

PARKE-DAVIS

Parke, Davis & Company, Ltd., Montréal 9

PROTECTION DE LA PLAIE SANS PANSEMENTS VOLUMINEUX



PANSEMENT AEROPLAST®

LE PANSEMENT CHIRURGICAL QUE L'ON VAPORISE

- Simplifie le pansement des plaies chirurgicales et épargne du temps
- Sèche en quelques secondes et devient un pansement stérile transparent
- Protège la plaie tout en éliminant les pansements volumineux, l'irritation due au ruban adhésif et la perte de temps que représentent les changements de pansements
- Permet d'observer la cicatrisation
- Assure au patient une plus grande liberté de mouvement
- Les agrafes de suture s'enlèvent aisément, en même temps que le pansement.

Canettes aérosol de 3 et de 6 oz.

CP-33267F

PARKE-DAVIS

Parke, Davis & Company, Ltd., Montréal 9



SUPPOSITOIRES

BRONCHO-GRIPPOL

Adultes — enfants — bébés

INDICATIONS : Médication de choix pour le traitement des états fébriles, de la grippe, des refroidissements saisonniers, des laryngites, des trachéites, des bronchites, du status postopératoire, des pneumonies et des broncho-pneumonies, en tant qu'adjuvant des traitements par les antibiotiques et les bactériostatiques.

FORMULE :	Adultes	enfants	bébés
Acétylsalicylate de Ca.....	0.40 gm	0.200 gm	0.050 gm
Dihydroxypropylthéophylline	0.15 gm	0.100 gm	0.015 gm
Sulfate de Quinine.....	0.05 gm	0.030 gm	—
Racine d'aconit pulv.....	0.02 gm	0.005 gm	0.001 gm
Gaiacol	0.05 gm	0.030 gm	0.002 gm
Eucalyptol	0.05 gm	0.030 gm	0.020 gm
Camphosulfonate de Na.....	0.05 gm	0.020 gm	0.010 gm
Excipient spécial q.s.			

INDEX THÉRAPEUTIQUE : De par la synergie entre ses composants, le Broncho-Grippol est doué des propriétés les plus efficaces comme antipyrétique, comme antiseptique des voies respiratoires, comme eupnéisant et comme cardio-protecteur.

**Le NOUVEAU SIROP
pour la toux**

BRONCHO-GRIPPOL

INDICATIONS : Sirop béchique agréable au goût pour soulager les symptômes accompagnant les affections de l'appareil respiratoire supérieur tels que la bronchite, la laryngite, la pharyngite, le coryza, l'asthme, la rhinite allergique, l'influenza, la sinusite et le rhume des foins.

Avantages : décongestionne la muqueuse nasale sans produire d'excitation cérébrale; soulage les symptômes allergiques sans entraîner de somnolence; diminue le réflexe tussigène sans entraîner les effets secondaires de la codéine : constipation, accoutumance, etc.; favorise l'expectoration soutenue en fluidifiant le mucus.

FORMULE : Chaque cuillerée à thé (5cc) contient :

Phényléphrine HCl	5 mg
Diphénylpyraline HCl	1 mg
Dextrométhorphan HBr	5 mg
Citrate de Sodium	150 mg
Gaiacolate de Glycéryl	25 mg

Seuls distributeurs au Canada

Herdt & Charton Inc.

2245, rue VIAU — MONTRÉAL, P.Q.

ÉCHANTILLON ET DOCUMENTATION ENVOYÉS SUR DEMANDE.

pour un terme la présidence d'une société nationale d'oto-rhino-laryngologie. Il a peu publié; il aurait pu le faire, n'eussent été ses obligations primordiales strictement professionnelles. Le Journal de l'Hôtel-Dieu a publié les éloges qu'il a faits de ses anciens maîtres Albert LaSalle, mort en 1932 et Paul-Ernest Bousquet, décédé en 1937. Certains passages de ces articles laissent voir les qualités qu'il appréciait au maximum chez ses patrons et qui étaient également les siennes. Les lignes suivantes concernant Albert LaSalle en sont un exemple:

"Sa vie peut se résumer en trois mots: charité, probité, labeur. De ces trois mots il se fit une devise à laquelle il ne dérogea jamais. Quel bon exemple il laisse à ses confrères qui lui survivent et à ceux qui viendront après.

Sa charité s'est manifestée sous toutes les formes possibles. Il pratiqua celle du médecin et celle du citoyen. Pauvres comme riches trouvaient toujours sa porte ouverte. Nombreux sont ceux qu'il aura soulagés sans compter ni son temps ni ses peines; nombreux, aussi, ceux qu'il a aidés pécuniairement, et avec combien de discrétion!

Probe, le docteur LaSalle l'était jusqu'au scrupule. Il mettait dans l'accomplissement de ses devoirs d'état tant de modestie qu'il n'eût point connu la grande vogue si la transcendance même de ses mérites ne l'avait imposé à l'admiration publique.

La labeur de cet homme fut immense, et il n'a pu accomplir tant de choses que grâce à un esprit de méthode vraiment exceptionnel. Il sut organiser son travail et ce fut un des facteurs de son succès. Ajoutez à cela une ponctualité qui n'était jamais en défaut, et un attachement si entier à son art qu'il n'en était jamais distrait. Que de fois je l'ai vu, indisposé, répondre quand même à la clientèle sans songer au repos. Et ce don complet de lui-même a sans doute abrégé ses jours.

Qu'importe! sa trop courte vie fut remplie à déborder. LaSalle était à la fois le praticien à la mode jouissant d'une grande clientèle, et le médecin d'hôpital dont les salles étaient toujours remplies.

L'hôpital, il y passa la moitié de sa vie professionnelle, dans un domaine dont il fut l'animateur, pour ne pas dire le créateur. Écrire l'histoire du service d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu est pour ainsi dire, énumérer les principales activités du docteur LaSalle."

Cinq ans plus tard, il décrivit son maître Bousquet dans les termes qui suivent:

"Bousquet avait grande allure. Homme de caractère ardent et combatif, il ne faisait pas bon l'attaquer, car il avait la réplique vive et le verbe éloquent. Il était doué d'une grande force morale et d'une belle générosité de cœur; les pauvres du dispensaire ophtalmologique en savent quelque chose. Le dévouement pour ses malades n'eut chez lui d'égal que son courage au travail.

D'une excellente formation scientifique, il possédait une intelligence remarquable. Qu'il faisait bon l'entendre discuter un cas compliqué, poser les données du problème et tenter de le résoudre par une explication toute anatomique où le système nerveux avait le premier plan. Il était enthousiaste et n'aimait rien tant que de communiquer ses convictions à son entourage. Il était d'une activité débordante et ce fut la grande misère, le drame de sa vie, que ces trois dernières années passées, sur l'ordre de la Faculté, dans l'inaction totale. Bousquet, l'action personnifiée, se résigna à n'être plus qu'un homme de pensée. Aussi, au moindre mieux-être, se faisait-il une joie d'aller, mais ce ne fut, hélas! qu'à de très rares intervalles, revoir les lieux de son travail, l'université, son bureau, son hôpital, et de se sentir ainsi au milieu de ses choses lui donnait courage et raffermissait l'espoir jamais perdu de renaître à la vie active.

Compagnon recherché, Bousquet était d'une verve et d'une exubérance toute méridionale. Plein d'esprit et du meilleur, l'esprit gaulois, il n'avait pas son pareil pour raconter une anecdote amusante. Il faisait la joie de toutes les réunions et sa gaieté était contagieuse.

L'amour de la vie laborieuse et souriante, fut toujours marqué dans ses traits; bien plus, il y était gravé même à l'heure du repos éternel, si bien qu'agenouillé auprès de sa tombe, j'entendais près de moi cette remarque murmurée entre deux sanglots par la femme d'un de ses amis: "Ne dirait-on pas qu'il a encore envie de nous conter une bonne blague?"

Ces pensées aussi élégamment exprimées démontraient sans conteste la loyauté, la reconnaissance et l'admiration de l'élève pour ses maîtres, merveilleux héritage qu'il légua à son fils Jacques et à ses confrères de la génération montante.

Georges Badeaux est passé parmi nous donnant le meilleur de lui-même sans blesser qui que ce soit. Il restera une des belles figures du dispensaire ophtalmique de l'Hôtel-Dieu.

ÉDOUARD DESJARDINS

CHOLÉRÉTIQUE TOTAL - ANTIALLERGIQUE SOUFRÉ

SULFARLEM

Régularise les fonctions
hépato-biliaires

Renforce la fonction antitoxique

Dyshépaties - Cholécystopathies

Hépatites - Ictères

Allergies digestives et
médicamenteuses

Hypercholestérolémie

3 à 6 granules par jour avant les repas

Cures de 10 à 20 jours par mois

Tube de 40 - 250 - 1000
granules

Boîte de 25 ampoules
injectables (i.m.)



Distributeurs
exclusifs au Canada :

Herdt & Charton Inc.

2245, RUE VIAU

MONTREAL, P.Q.

LE DOCTEUR LIONEL DARCHE

Le docteur Lionel Darche est décédé à Sherbrooke le 30 septembre 1967 à l'âge de 68 ans. Il avait fait ses études au Collège Sainte-Marie de Montréal et obtenu son doctorat en médecine de l'Université de Montréal en 1922. Après un stage d'internat dans les hôpitaux de Montréal, le docteur Darche est entré dans le bureau de son oncle, ophtalmo-oto-rhino-laryngologiste à Sherbrooke.

Le docteur Lionel Darche a ensuite fait un stage de spécialisation à l'étranger. Il a reçu en 1950 son certificat de spécialiste en oto-rhino-laryngologie du Collège des Médecins de la Province de

Québec et en 1953 celui de spécialiste en ophtalmologie.

Le docteur Lionel Darche a pris la succession de son oncle à Sherbrooke, où il a toujours exercé sa profession.

LE DOCTEUR LIONEL SAINT-LOUIS

Le docteur Lionel Saint-Louis est décédé récemment à Lawrence, Mass., à l'âge de 68 ans.

Le docteur Saint-Louis avait obtenu son droit de pratique en 1931 après études faites à Harvard Medical School. Il avait toujours exercé sa profession dans la Nouvelle-Angleterre.

NOUVELLES

LE PROFESSEUR RAOUL KOURILSKY
CONFÉRENCIER À L'EXPO 67

L'Ambassadeur et Commissaire général de l'Exposition Universelle de 1967 a présidé une conférence donnée par le professeur Raoul Kourilsky de Paris intitulée: "La médecine est une science de régulation" à l'Auditorium DuPont du Canada le jeudi, 26 octobre 1967.

La conférence était sous le patronage du président du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec, le docteur Gustave Gingras.

Le professeur Raoul Kourilsky, titulaire de la Clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris est le fondateur du Comité d'orientation en France des étudiants canadiens.

LE DOCTEUR ANDRÉ BARBEAU
PRÉSIDENT CONJOINT DU CONGRÈS
D'AGRESSOLOGIE À PARIS

Le docteur André Barbeau, neurologue de l'Hôtel-Dieu et professeur agrégé de neurologie à l'Université de Montréal a été invité à présider conjointement avec le docteur Henri Laborit, du Val de Grâce, le 10e Congrès d'Agressologie qui s'est tenu à Paris, du 17 au 20 octobre 1967, à l'Hôpital Boucicaut.

Le docteur André Barbeau présenta également une communication intitulée: "Relations entre les phénomènes extrapyramidaux induits et la biochimie de la maladie de Parkinson".

LA JOURNÉE NOTRE-DAME

En présence d'une nombreuse délégation de la francophonie d'Afrique et d'Extrême-Orient, en présence aussi de plusieurs centaines d'anciens internes et stagiaires, Me Henri-Paul Lemay, c.r., président de la Corporation de l'Hôpital Notre-Dame, a déclaré, le lundi, 25 septembre, que l'institution est déterminée à "dialoguer toujours davantage avec les gouvernements, avec notre personnel médical et autre, avec le grand public et avec les organes d'information".

Me Lemay a aussi affirmé qu'avec l'assurance-hospitalisation en vigueur depuis quelques années et avec l'assurance-santé "qui s'annonce comme assez prochaine, nous sommes déterminés à intensifier notre programme d'information".

Ces propos ont été tenus au cours de la deuxième "Journée Notre-Dame" organisée à l'occasion du congrès mondial des médecins de la francophonie qui se tient cette semaine à Montréal.

Parlant en qualité de représentant de l'exécutif du Bureau médical de Notre-Dame, le docteur Claude Bertrand a rappelé que l'institution de la rue Sherbrooke est toujours orientée vers l'enseignement comme à ses débuts et qu'elle compte toujours de "grands patrons" dignes des professeurs Masson, Bourgeois, Léger, LeSage, Gérin-Lajoie... Après avoir signalé le rôle éminent qu'un grand nombre d'anciens de Notre-Dame jouent dans d'autres hôpitaux — qu'ils ont fondés ou fait progresser — le docteur Bertrand a brossé une rapide synthèse des diverses spécialités que ses collègues étudient et perfectionnent. Il a mentionné que des échanges se sont établis avec plusieurs grandes écoles, particulièrement à Boston, New York, Lyon et Paris. "Loin de nous appauvrir, dit-il, cet essaimage nous a permis d'établir des contacts qui conservent à Notre-Dame son éternelle jeunesse par le renouvellement continu des idées et des méthodes".

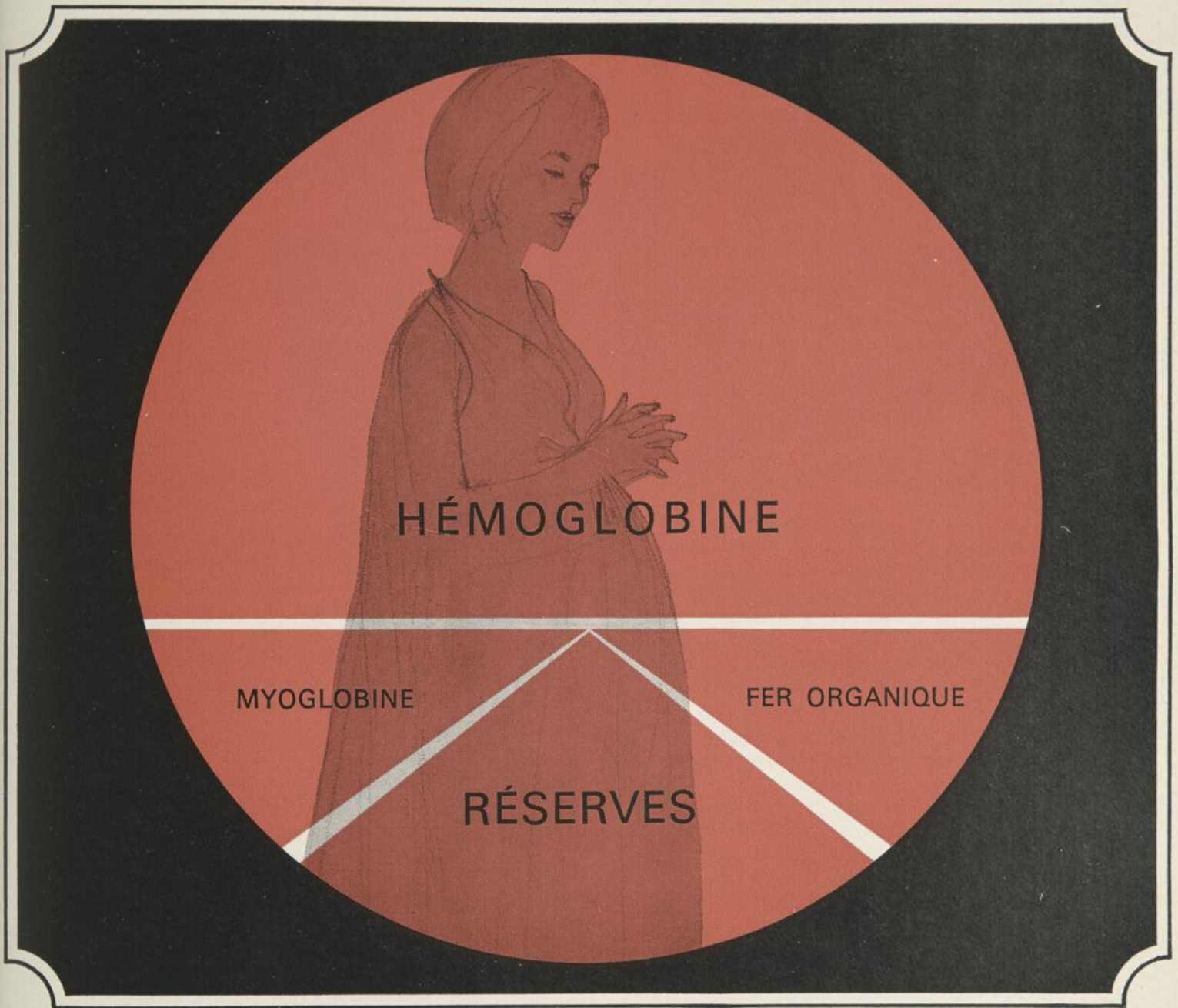
Le docteur Bertrand a rappelé que Notre-Dame est l'un des rares hôpitaux canadiens où l'on peut s'entraîner dans toutes les spécialités presque sans exception, entraînement "accrédité" par le Collège Royal du Canada.

Après avoir énuméré les progrès réalisés dans les services, les laboratoires, etc, il a déclaré: "Il n'est pas surprenant qu'une fois de plus nous éclatons à l'intérieur de nos murs et que des projets soient en cours pour augmenter nos facilités".

Le docteur E. Berbich, médecin-chef d'un hôpital de Rabat, au Maroc, a exprimé les vœux et les remerciements de ses confrères d'Afrique, de Madagascar et de l'Extrême-Orient. Le docteur Paul Bourgeois, administrateur délégué de Notre-Dame, agissait comme maître de cérémonies.

Le président de la Corporation, Me Lemay, a invité les "distingués visiteurs de la francophonie à retenir que le

dans les cas d'anémie ferriprive lorsqu'un retour rapide à la normale est essentiel



INTRAMUSCULAIRE **JECTOFER**[®] (FERRO-SORBITOL)

PERMET UNE RECONSTITUTION INTÉGRALE EN FER

RÉACTION SPECTACULAIRE: Simultanément, Jectofer augmente l'hémoglobine, reconstitue les réserves de fer épuisées, stimule l'érythropoïèse, et compense les systèmes enzymatiques déficients.

L'amélioration symptomatique se manifeste par un retour rapide des couleurs, un sursaut d'énergie et une vitalité accrue.

UNE THÉRAPIE DE CHOIX:

PARCE QUE—Jectofer est plus rapide et plus efficace que le fer administré par voie orale; plus sûr que les autres méthodes thérapeutiques qui consistent à introduire du fer dans l'organisme par voie parentérale.

PARCE QUE—Jectofer est le seul fer

administré par voie intramusculaire qui, au cours d'études expérimentales, se soit révélé non-carcinogène.

PARCE QUE—Jectofer est le seul fer administré par voie intramusculaire qui ne cause pas de pigmentation cutanée prolongée.

Détails posologiques complets et documentation clinique disponibles sur demande.

ASTRA

ASTRA PHARMACEUTICALS (CANADA) LIMITED, 1004 MIDDLEGATE ROAD, COOKSVILLE, ONTARIO

Canada français est déterminé à resserrer non seulement ses relations économiques avec les autres pays de langue française, mais aussi ses relations culturelles et scientifiques, y compris, bien sûr, les études médicales et post-universitaires. Enfin, il a insisté sur l'esprit progressif qui anime non seulement le personnel médical et le personnel administratif, mais aussi tous les autres employés.

NOMINATIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'HÔTEL-DIEU

Le juge en chef de la Cour du Bien-Être Social, M. Jean-P. Lavallée a été réélu président du Conseil d'Administration de l'Hôtel-Dieu de Montréal. Les autres membres sont: M. Léo Lavoie, président de la Banque Provinciale du Canada, Sœur Thérèse Trottier, supérieure-administratrice, Jacques Hébert, ingénieur, Raphaël Esposito, notaire, le docteur Jean Charbonneau, représentant du Bureau médical et les Sœurs Madeleine Bachand, Liliane Péloquin et Thérèse Payer, Messieurs Yves André et Brissette. Le docteur François Laramée fait partie du Conseil à titre d'observateur.

NOMINATIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'HÔPITAL DE L'ENFANT-JÉSUS

Lors de son assemblée générale annuelle tenue le 4 juillet 1967, la corporation de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus fit le choix des membres de son Conseil d'administration.

Président: Me Lavery Sirois; vice-président: docteur Maurice Turcotte; secrétaire: Me Pierre Choquette; trésorier: M. Jacques Laliberté; directeurs: M. Roger Labrèque, Rév. Mère Joseph du Sacré-Cœur, o.p., Rév. Mère Rita des Anges, o.p., Rév. Mère Thomas des Anges, o.p., Rév. Mère Alphonse de Liguori, o.p., Rév. Sœur Marie de l'Eucharistie, o.p., Rév. Sœur Marie-Majella, o.p., dir. général; délégué au Bureau médical: docteur Yves Gourdeau; membre invité: docteur C.-A. Gauthier.

L'Exécutif du Conseil des médecins pour l'année 1967 est ainsi formé: président: docteur Maurice Coulombe; vice-président: docteur Jacques Côté; secrétaire: docteur Maurice Drolet; trésorier: docteur Jean-Guy Patoine; représentant des médecins visiteurs: docteur Claude Pouliot; président sortant de charge: docteur Yves Gourdeau; membre ex-officio: docteur C.-A. Gauthier, dir. médical.

NOMINATIONS À L'HÔTEL-DIEU DE MONTMAGNY

Le 1er juin 1967, le Conseil d'administration confiait, pour la première fois, à un laïc, le poste de directeur général de l'Hôpital à monsieur Réal Paradis.

Le docteur Roger Jean est secrétaire de l'Exécutif du Bureau médical, le docteur Jean-Charles Darveau est vice-président du Bureau médical, le docteur Paul Dupuis est vice-président du Conseil d'administration et le docteur Paul Plourde est le directeur médical.

ÉLECTIONS À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Voici les résultats transmis par le doyen de la Faculté de Médecine le docteur Lucien L. Coutu, président d'élection, de l'élection tenue les 28 et 29 septembre 1967.

Ont été élus par l'assemblée de la Faculté à l'assemblée universitaire les professeurs suivants: Jean Frappier, Gilles Tremblay, Édouard Bolté, Luc F. Chicoine et Lise Fortier.

Ont été élus par l'assemblée de la Faculté au conseil de la Faculté: Jean Leduc (mandat de trois ans); Bernard Leboeuf (mandat de deux ans); Gaétan Jasmin (mandat d'un an).

NOMINATIONS À L'HÔTEL-DIEU DE GASPÉ

Les autorités de l'Hôtel-Dieu de Gaspé annoncent les nominations des docteurs Guy Albert, Georges-Henri Duguay et Louis Chrétien à des postes importants de l'hôpital.

Le docteur Guy Albert a été nommé chef du service de médecine; au cours de son entraînement à Detroit, il a mis l'accent sur l'étude des maladies du cœur, des reins et du sang.

Le docteur Georges-Henri Duguay a fait ses études au "Manhattan Eye, Ear and Throat Hospital" et il vient d'être nommé en oto-rhino-laryngologie.

Le docteur Louis Chrétien s'est spécialisé en chirurgie générale à l'Hôtel-Dieu de Québec et il a été accepté dans le service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu de Gaspé.

NOMINATIONS CONFÉRÉES AU DOCTEUR FRANÇOIS CLOUTIER

Il nous fait plaisir de signaler deux récentes nominations obtenues par le docteur François Cloutier: la première comme membre de la Commission Préparatoire sur les Ressources du Conseil Inter-Américain des Associations Psychiatriques (Inter-American Council of Psychiatric Associations) et la seconde comme membre du Conseil Exécutif de l'Union Internationale des Sociétés d'Aide à la Santé Mentale (élection lors de la réunion du 19 septembre qui s'est tenue à Nantes).

CONFÉRENCE À LA MÉMOIRE DE LOUIS GROSS

La conférence à la mémoire de Louis Gross a été donnée au Montreal Jewish General Hospital, le 11 octobre 1967, par le docteur Jacques Genest. Il a parlé sur le thème suivant: The Renin, Angiotensin, Aldosterone System.

LE DOCTEUR DANIEL WIDLÖCHER À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Le docteur Daniel Widlöcher, médecin assistant du Service de psychothérapie à la Clinique de neuropsychiatrie infantile de la Salpêtrière, a donné deux conférences publiques les 9 et 11 octobre 1967 à l'Université de Montréal, sous les auspices du département de psychiatrie. Ces causeries intitulées: "Processeur thérapeutique" étaient dues à la collaboration de l'Institut Albert-Prévost.

LE DOCTEUR ROBERT SMEBY À L'INSTITUT DE DIAGNOSTIC ET DE RECHERCHES CLINIQUES

Le docteur Robert R. Smeby de "The Cleveland Clinic Foundation" de Cleveland, a prononcé le 10 octobre 1967, à l'Institut de Diagnostic et de Recherches Cliniques de Montréal une conférence intitulée: "Studies with a renin inhibitory system".

O P O T H É R A P I E A S S O C I É E V I T A M I N É E



jumo-tubes

5+5 c.c.

ampoules buvables

CORTICO-SURRÉNALE

SUBST^T CÉRÉBRALE

EXT^T ORCHITIQUE

Vitamine C 1000 mg.


asthénies • hypotension • convalescence



une ampoule par jour
ou tous les deux jours

CORPORATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE Ltée
MONTRÉAL

*NORMOGASTRYL s'est inscrit dans les médicaments
simples et permanents de la Thérapeutique Médicale.*



POUR SOULAGER LES DOULEURS LANCINANTES...
PONSTAN[®]
(acide ménéamique Parke-Davis)

**DOULEUR LOMBAIRE, BURSITE, DOULEUR MUSCULAIRE,
ENTORSES, DOULEUR POST-OPÉRATOIRE, DOULEUR
DENTAIRE, DYSMÉNORRÉE**

Substance chimique simple • nettement différente de tout autre agent analgésique • non stupéfiante... n'est pas un dérivé de la morphine... bien tolérée aux doses recommandées.

S'est révélé efficace pour soulager la douleur • le soulagement de la douleur, d'étiologie variée, chez 920 malades était bon ou excellent dans 85 pour cent des cas • chez 78 patients souffrant de douleur post-opératoire, le traitement a réussi dans 81 pour cent des cas • le soulagement a été presque complet chez 88 pour cent de 58 patients souffrant de douleur après extraction dentaire.

Bien toléré en pratique courante • à la suite d'environ un million de traitements avec PONSTAN, au Royaume-Uni, on n'a que très rarement signalé des effets secondaires graves.

INDICATIONS: Soulagement de la douleur dans les affections aiguës et chroniques n'exigeant généralement pas de stupéfiant; pour traitement intermittent ou de courte durée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION: Adultes et adolescents de plus de 14 ans—dose initiale de 500 mg (2 capsules), suivie de 250 mg (1 capsule) toutes les six heures, s'il y a lieu. La majeure partie de l'expérience clinique avec PONSTAN a varié de la dose unique à un traitement de six jours. En conséquence, tant qu'on n'aura pas acquis plus d'expérience, PONSTAN ne sera pas recommandé pour un traitement prolongé, sauf si la médication est intermittente.

CONTRE-INDICATIONS: Ulcération intestinale; diarrhée résultant de l'ingestion du médicament; grossesse, l'innocuité de PONSTAN n'ayant pas été établie dans ces cas; enfants de moins de 14 ans, tant que la dose pédiatrique n'aura pas été déterminée.

PRÉCAUTIONS: Administrer avec prudence aux malades souffrant d'insuffisance rénale ou de maladies inflammatoires des voies gastro-intestinales, aux malades soumis à une thérapie anticoagulante. Cesser le traitement en présence de diarrhée ou d'éruption cutanée.

EFFETS SECONDAIRES: Rares et bénins à des doses allant jusqu'à 1500 mg par jour. Ces réactions correspondent aux doses et sont plus fréquemment rapportées. Les effets secondaires le plus fréquemment rapportés comprennent: somnolence, étourdissements, nervosité, nausées, diarrhée, malaises gastro-intestinaux, vomissements.

LA DOCUMENTATION MÉDICALE, FOURNIE SUR DEMANDE, DONNE DES RENSEIGNEMENTS DÉTAILLÉS QUANT AUX EFFETS SECONDAIRES ET AUX PRÉCAUTIONS.

PRÉSENTATION: Flacons de 100 et de 500 Kapseals® de 250 mg.

PARKE-DAVIS
PARKE, DAVIS & COMPANY, LTD., MONTREAL 9

CONFÉRENCE À L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

Sous les auspices du Comité de Recherches Cliniques de l'Hôpital Sainte-Justine, le professeur Alfred Jost, du Laboratoire de Physiologie Comparée, Université de Paris, a donné mardi, le 26 septembre dernier, à 11 h. 30 a.m., à l'Amphithéâtre "A" de l'Hôpital Sainte-Justine, une conférence intitulée: "*Physiologie thyroïdienne chez le fœtus et le nouveau-né*".

LE DOCTEUR MARCEL ROCHE,
CONFÉRENCIER PFIZER

Le docteur Marcel Roche, à titre de conférencier Pfizer, a parlé sous les auspices de l'Institut de Diagnostic et de Recherches cliniques de Montréal de deux thèmes qui lui sont familiers. Le docteur Marcel Roche, directeur de l'Institut de Recherches Scientifiques de Caracas, au Vénézuëla, a expliqué le 11 octobre 1967 les 4 mécanismes de certaines anémies tropicales" et le 12 octobre 1967, il a traité de "La science dans un pays en voie de développement".

LE DOCTEUR GIAU LUIGI GESSA
À L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Le docteur Giau Luigi Gessa, directeur de l'Institut de Pharmacologie de l'Université de Cagliari, en Italie, a prononcé le 4 octobre 1967, une conférence intitulée: "Selective increase of brain lophamine induced by hydroxybutyrate and by other butyric acid congeners endowed with anaesthetic properties" devant les membres du département de pharmacologie de l'Université de Montréal.

LE DOCTEUR HERBERT H. JASPER,
CONFÉRENCIER CLAUDE BERNARD

La conférence Claude Bernard donnée sous les auspices de l'Institut de médecine et de chirurgie expérimentales a été donnée le 18 octobre 1967, par le docteur Herbert H. Jasper, professeur titulaire au département de physiologie. Le docteur Jasper avait intitulé sa conférence: "Neurophysiological and neurochemical studies of the reticular activating system of the brain stem".

CONFÉRENCE DU DOCTEUR DENIS HIOCO

Le 13 octobre 1967, a eu lieu à l'Hôpital St-Luc, une conférence donnée par le docteur Denis Hioco de Paris, Directeur scientifique de l'Unité de Recherche sur le Métabolisme Phosphocalcique (Centre André-Lichtwitz), intitulée: "*Physiopathologie et traitement des déminéralisations diffuses*". Cette conférence était sous les auspices du Département de Médecine de l'Université de Montréal.

M. JEAN TRÉMOLIÈRES À
L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

M. Jean Trémolières, directeur du Laboratoire de nutrition humaine de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Hôpital Bichat, Paris) a donné les 25, 26 et 27 septembre, une série de cours à l'Institut de diététique et de nutrition.

SÉANCE CLINIQUE DE L'ASSOCIATION
DES CHIRURGIENS ORTHOPÉDISTES
DU QUÉBEC

L'Association des Chirurgiens-Orthopédistes du Québec a tenu une séance clinique, le 21 octobre 1967, au Montreal General Hospital. Les thèmes traités furent la pseudo-hypertrophie musculaire — une étude de la mécanique, l'approche postéro-latérale dans l'enclouage de la hanche, l'étude mécanique de la colonne vertébrale du lapin, le diagnostic de l'entorse grave de la cheville, l'étude de l'os au moyen de l'ultra-son, les nouveaux concepts quant aux examens des spécialités, la jambe est un pendule".

L'UNIVERSITÉ LAVAL ET LE BACCALAURÉAT
EN SCIENCES INFIRMIÈRES

Dès octobre 1967, l'École des sciences infirmières de l'Université Laval a accueilli les candidats au baccalauréat en sciences infirmières. L'ouverture de cette école, attendue depuis plusieurs années, permettra éventuellement de combler la grave pénurie de personnel infirmier jouissant d'une formation universitaire. Le problème du personnel qualifié est particulièrement aigu dans les écoles d'infirmières où les enseignants qui détiennent un baccalauréat sont considérés comme une élite. Sur les 260 professeurs attachés à l'une ou l'autre des seize écoles d'infirmières qui relèvent du service de l'extension de l'Université Laval, 25 seulement possèdent un baccalauréat en sciences infirmières tandis qu'ils ne sont que trois à détenir un diplôme de maîtrise.

Former un personnel apte à assumer des responsabilités dans l'enseignement constitue donc un des objectifs importants de l'École des sciences infirmières de Laval. Selon la nouvelle directrice de l'École, Mlle Claire Gagnon, la complexité croissante des tâches imposées au personnel infirmier en même temps que la promotion de la profession rendaient urgente l'ouverture de l'École.

On sait que Mlle Gagnon, depuis sa nomination à la direction de l'École, il y a environ un mois, continue d'occuper les fonctions de directrice des soins infirmiers au service de l'assurance-hospitalisation du ministère de la Santé, Mlle Gagnon détient une maîtrise en sciences infirmières de l'Université Columbia, New York.

NOMINATIONS DE VICE DOYENS
À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MCGILL

Le docteur Maurice McGregor, doyen de la Faculté de Médecine annonce les nominations du docteur Douglas Kinneer et du docteur Guy Joron aux postes de vice-doyens à la Faculté.

Le docteur Kinneer, qui est directeur de la Division de Gastro-entérologie dans le Département de Médecine au "Montreal General Hospital" et professeur adjoint de médecine à McGill, est, depuis le 1er septembre, vice-doyen en charge des Admissions. Il succède au docteur Martin Banfill qui se consacrera dorénavant à l'enseignement de l'anatomie.

Le docteur Guy Joron est, depuis le 1er septembre, vice-doyen en charge des Relations professionnelles. En plus de ce poste, il continuera à occuper les fonctions de professeur de pharmacologie et de médecine, et de chargé de cours à l'École d'Art Dentaire.

noscalande

maintenant
DEUX FORMES
**DRAGÉES &
SIROP**

de la pédiatrie



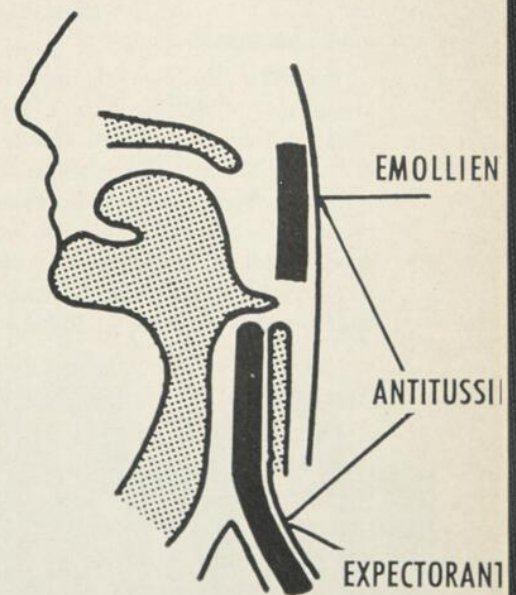
à la gériatrie...



**TOUX DE TOUTES ETIOLOGIES
EFFICACITÉ RECONNUE**

Recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé

**pas de constipation
pas d'accoutumance**



Littérature et échantillons sur demande
WELCKER & CIE LIMITÉE
1775 boul. Edouard Laurin, Montréal 9, Qué.



COMMUNIQUÉS

BULLETIN ÉPIDÉMIOLOGIQUE ¹ (Juin 1967)

Sujets actuels

HÉPATITE INFECTIEUSE

Saskatchewan

Le 8 juin 1967, on a signalé cinq cas d'hépatite infectieuse dans la réserve indienne de Red Earth, près de Prince Albert. Deux malades furent hospitalisés et les trois autres, sans être gravement atteints, réagirent positivement aux tests visant à déterminer la présence de bile dans l'urine et de bilirubine dans le sang. On a administré de la gamma-globuline aux personnes ayant approché les cinq malades.

Le système sanitaire de la localité doit être amélioré. Tous les malades habitaient une zone encombrée d'ordures située près de la rivière à proximité de deux corrals où sont gardés des bestiaux. Des mesures sont prises pour renseigner la communauté sur des questions d'hygiène publique.

TULARÉMIE

Manitoba

Durant la deuxième quinzaine de mai 1967, un cas de tularémie a été découvert à Le Pas. La maladie était caractérisée par une faible fièvre, des malaises, et une hypertrophie d'apparence bubonique des glandes de l'aîne et de l'aisselle. Ni la rate ni le foie n'étaient hypertrophiés et aucune autre anomalie physique n'a été décelée. Le malade est un trappeur qui a déjà souffert de tularémie il y a onze ans. Juste avant que la maladie se déclare, il avait tendu des peaux de rat musqué. La nature bénigne des symptômes de cette maladie était probablement attribuable à l'attaque précédente de tularémie. Cependant, le malade a reçu un traitement à l'auréomycine.

BRUCELLOSE

Colombie-Britannique

Au début du mois de mai 1967, le *Brucella melitensis*, organisme relativement rare au Canada, a été découvert chez un immigrant italien âgé de 21 ans, arrivé au pays au début de février 1967. Les symptômes ont fait leur apparition au début d'avril et le malade prétend ne pas avoir bu de lait de chèvre depuis 18 mois (avant l'apparition des symptômes) et avoir pris tous les repas à la maison depuis son arrivée au Canada. Il a séjourné un an en Allemagne, mais a passé six mois en Italie avant d'immigrer au Canada.

GASTRO-ENTÉRITE

Terre-Neuve

Le nombre de cas de gastro-entérite infantile signalés jusqu'à maintenant cette année est de 159 cas par rapport à 241 durant la même période en 1966. À date, on a signalé cinq décès chez les enfants; tous avaient moins de six mois. On exhorte les médecins et les infirmières à instruire les mères d'enfants en bas âge du rapport qui existe entre la gastro-entérite et l'hygiène personnelle, la stérilisation et les normes d'hygiène publique.

SALMONELLA CHEZ LES ALLIGATORS

Terre-Neuve

Le *Salmonella enteritidis* a été isolé de l'eau des réservoirs contenant des bébés alligators en vente dans un grand magasin de Saint-Jean. Ces animaux étaient nourris de poissons

¹ Division de l'Epidémiologie, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa, Canada.

rouges, mais l'analyse de l'eau des réservoirs de poissons rouges a été négative.

On ne croit pas que ces animaux constituent une source importante de salmonellose vu qu'ils n'offrent pas pour les enfants le même attrait que les tortues.

Rapport de l'étranger

TUBERCULOSE

États-Unis

Le 4 mai 1967, on a découvert qu'une femme de 46 ans, professeur de 2e année dans une école primaire de Buffalo, N.Y., avait un crachat bacillaire contenant des bacilles acido-résistants. Cet examen faisait suite à une récente radiographie pulmonaire dévoilant une tuberculose pulmonaire passablement avancée. Elle avait été radiographiée à plusieurs reprises auparavant, la dernière fois en août 1965, vu la fréquence de cette maladie dans l'histoire de sa famille. Tous les radiogrammes antérieurs avaient été jugés normaux. Elle n'avait subi aucune cuti-réaction à la tuberculine. Le diagnostic de tuberculose pulmonaire fut de nouveau confirmé lorsqu'une culture de crachat produisit d'innombrables colonies de *Mycobacterium tuberculosis* après deux semaines seulement d'incubation. Elle avait été parfaitement assidue à l'école entre septembre 1966 et mai 1967.

Le 17 mai, une équipe du Service de Santé du Comté d'Erie fit subir aux élèves, professeurs et employés de l'école des tests de Mantoux avec du DPP de force moyenne. Des 844 élèves qui subirent ce test, le 17 mai, huit eurent des réactions positives (induration de 9 mm ou plus). Trois d'entre eux étaient des élèves du professeur souffrant de tuberculose pulmonaire ouverte. Un autre était un élève de 2e année et un cinquième avait été dans la classe de ce professeur l'année précédente. L'année précédente, les 25 élèves de sa classe avaient eu des réactions négatives au test de Heaf et tous furent soumis à de nouveaux tests en mai 1967. Une quatrième élève de ce professeur fut plus tard admise dans un hôpital local pour un trouble quelconque et on s'aperçut après un nouveau test qu'elle réagissait maintenant positivement à la cuti-réaction à la tuberculine. Contrairement aux radiogrammes normaux de ses compagnons et aux autres réactions, le radiogramme de cette patiente révélait une hypertrophie du ganglion lymphatique hilair.

Le fils du professeur en question, qui fréquentait la même école, n'a pas été soumis à une cuti-réaction au cours de l'examen. Cependant une cuti-réaction à la tuberculine faite par un autre médecin a révélé un foyer tuberculeux. Tous les enfants qui avaient réagi positivement à la cuti-réaction à la tuberculine ont commencé une chimiothérapie antituberculeuse. Six des 36 adultes qui avaient subi des tests eurent une réaction positive. Les examens radiographiques n'ont révélé aucune trace de pathologie pulmonaire.

Vu la longue période pendant laquelle la classe avait été exposée à la contagion et les résultats des premières cuti-réactions, de nouveaux tests à la tuberculine furent imposés au 21 élèves dont la première réaction avait été négative le 7 juin 1967 (5 semaines après l'interruption des contacts). Deux nouveaux malades furent découverts à cette occasion. Ainsi, on trouva en tout six enfants contaminés parmi les 25 élèves. On projette pour bientôt des cuti-réactions supplémentaires.

À compter de l'automne de 1967, tous les professeurs des écoles publiques et paroissiales de la ville de Buffalo devront

Orinase (tolbutamide) est devenue, depuis sa mise au point par Hoechst, le traitement diabétique oral le plus utilisé dans le monde.

Orinase apporte l'efficacité, la sécurité et la flexibilité thérapeutique et posologique à vos diabétiques adultes et récemment dépistés. Et maintenant, Orinase 1.0 g ajoute une nouvelle flexibilité au traitement oral des diabétiques — la flexibilité d'administration. Orinase 1.0 g est spécialement indiquée pour les malades chez qui une seule dose quotidienne suffit. Cette nouvelle préparation peut être avalée ou prise dans un verre d'eau, par ceux qui ont de la difficulté à avaler.

Orinase 0.5 g a prouvé sa valeur clinique au cours des dix

SERVICE
DIABÉTIQUE
HOECHST



dernières années, aux mains de milliers de médecins à travers le Canada, comme traitement habituel chez des milliers de diabétiques.

Le traitement antidiabétique oral le plus utilisé au monde — maintenant disponible sous forme d'ORINASE 0.5 g et d'ORINASE 1.0 g. Une autre innovation de Hoechst.

Composition: Comprimés de tolbutamide. **Indications:** Diabète sucré non compliqué, sans cétose, de type stable, léger, survenant à l'âge adulte et qui est mal équilibré par le régime seul. **Posologie—nouveaux diabétiques:** 2 g par jour en une seule dose le matin, ou en doses fractionnées, durant 4 semaines ou jusqu'à ce que le malade réagisse; régler la posologie d'entretien (d'ordinaire de 0.5 à 1.0g) à la dose quotidienne minima pour la régulation optimale. **Posologie — diabétiques sous insulinothérapie:** 1. Moins de 20 unités par jour—abandonner l'insuline, donner Orinase. 2. de 20 à 40 unités—réduire l'insuline de 30 à 50%, donner Orinase, puis réduire l'insuline selon la réaction quotidienne. 3. Plus de 40 unités — réduire l'insuline de 20%, donner Orinase et continuer à réduire l'insuline selon la réaction du malade. Pour garantir la prise de la dose complète d'Orinase 1.0 g avec de l'eau, le malade doit être renseigné: laisser se désagréger le(s) comprimé(s), brasser et boire aussitôt; ajouter de l'eau, brasser et boire à fond. **Contre-indications:** Diabète juvénile, acétonémie grave, acidose, coma; les conditions de stress comme les infections sévères, traumatisme, chirurgie et la grossesse. **Précautions:** Respecter le régime, le contrôle du poids, l'exercice, l'hygiène, éviter les infections et suivre la posologie. **Effets secondaires:** L'Orinase est remarquablement exempte d'effets secondaires; on a observé des dérangements gastro-intestinaux légers et des réactions d'allergie cutanée. L'hypoglycémie est remarquablement rare et plus apte à survenir durant la période de transition de l'insuline à l'Orinase. **Présentations:** Comprimés à 0.5 g, blancs, sécables, en flacons de 50 et 500; comprimés à 1.0 g, oblongs, blancs, sécables, en boîtes de 30 et 300. Renseignements supplémentaires sur demande.

ORINASE[®] et la thérapie orale standard du diabète



Reg. 435/617

subir une cuti-réaction à la tuberculine tous les ans. Si la réaction est positive, on les soumettra à des examens radiographiques pulmonaires réguliers. Ces précautions sont prises afin d'éviter des débuts d'épidémie comme celui qui vient d'être décrit.

MÉNINGITE ASEPTIQUE — ÉTATS-UNIS

États-Unis

Lors d'un début d'épidémie de méningite aseptique à Eagle Butte, petite localité du centre ouest du South Dakota adjacente à une réserve Sioux, entre le 1 avril et le 9 mai 1967, 13 patients furent hospitalisés souffrant de fièvre, de maux de tête, et de torticolis. Sur 12 jonctions lombaires, 8 révélèrent une leucocytose du FCS. En plus des 13 cas hospitalisés, 101 cas bénins furent découverts, caractérisés surtout par des maux de tête. La fièvre et le torticolis étaient rares parmi ce groupe et les symptômes duraient en général de trois à cinq jours. Des 114 cas suspects découverts à ce jour, 70 étaient des élèves de l'école primaire occupant un dortoir de 300.

Un virus ECHO de type 4 a été décelé chez cinq patients et pourrait constituer la cause prédominante. Des études épidémiologiques et des examens de laboratoire sont en cours.

SYPHILIS INFECTIEUSE — ÉTATS-UNIS, 1966-67

États-Unis (1966-67)

Les rapports mensuels des États signalent les cas de syphilis primaire et secondaire indiquant, pour chacun des 16 derniers mois (janvier 1966 à avril 1967), une diminution par rapport aux mêmes mois des années précédentes. En 1965, le nombre de cas s'est maintenu tantôt au-dessus, tant au-dessous des chiffres mensuels de 1964. En 1966, cependant, les chiffres mensuels ont accusé une baisse constante. De 1963 à 1965, les chiffres globaux ont montré une augmentation annuelle d'environ 2.4 pour 100. Par contre, en 1966, l'incidence a diminué de 8.6 pour 100 par rapport à 1965. Pendant les quatre premiers mois de 1967, la diminution a été de 5.4 pour 100 par rapport à 1966.

Au cours des 25 dernières années, le nombre de cas de syphilis infectieuse aux États-Unis a varié grandement d'une année à l'autre. Le nombre de cas de syphilis connus au stade primaire et au stade secondaire est monté à 106,539 au cours de l'année financière 1947 (juillet 1946 à juin 1947), soit le total le plus élevé enregistré à ce jour. Au cours des 8 années qui ont suivi, le total des cas est tombé à 6,515, soit une baisse de 90 pour 100. Pendant la période allant de l'année financière 1955 à 1958, le nombre de cas est resté sensiblement le même, soit environ 6,500 par année. Ce nombre a ensuite grimpé à 8,178 au cours de l'année financière 1958, laquelle a été suivie de brusques augmentations qui ont porté le total des cas à 18,781 au cours de l'année financière 1961. Après 1961, le nombre des cas a augmenté graduellement jusqu'à ce qu'il atteigne 23,250 en 1965. Une légère diminution fut enregistrée en 1966 avec 22,473 cas.

La récente diminution du total pour le pays ne se reflète pas uniformément dans les rapports des États. Le pourcentage de cas de syphilis primaire signalés pour 1966 varie considérablement d'un État à l'autre, les pourcentages les plus élevés étant enregistrés dans les États du sud-est.

Les hommes forment un plus fort pourcentage du total des cas que les femmes, bien que dans le groupe d'âge de moins

de 20 ans, les cas signalés soient plus souvent des femmes. Parmi les groupes d'âge, le plus fort pourcentage est enregistré par les 20-24 ans. La maladie est beaucoup plus fréquente chez les gens de couleur que chez les blancs dans tous les groupes d'âge et chez les deux sexes.

* * *

(Juillet 1967)

Sujets actuels

PARALYSIE DUE AUX TIQUES

Alberta

Le 20 juin 1967, à l'hôpital de Macleod, une petite Indienne, âgée de quatre ans et demi, fut admise. Elle était agitée, irritable, pataude, ne tenait qu'à peine sur ses pieds et ne pouvait marcher ou se tenir debout sans aide. La tonicité musculaire était diminuée dans les deux jambes. Les réflexes tendineux du genou et de la cheville étaient ralentis; les réflexes plantaires douteux. Autrement, rien d'anormal n'a été constaté.

Une grosse tique gonflée fut retirée de la région occipitale de la tête de l'enfant. Il n'y a pas eu de changements dans l'état de la fillette au cours des premières vingt-quatre heures, mais, par la suite, celui-ci s'est amélioré petit à petit et l'enfant a pu quitter l'hôpital après cinq jours.

DYSENTERIE AMBIENNE

Saskatchewan

Au cours des trois dernières années, ce problème a été longuement étudié et près de 1,500 échantillons de selles examinés. Au cours de la période de 1964 à 1966, l'amibiase se plaçait au sixième rang des causes de décès. Les deux tiers des cas concernaient des femmes, mais les abcès hépatiques étaient cinq fois plus fréquents chez les hommes. Cette maladie atteint, semble-t-il, la plupart des groupes d'âge.

Dans certaines régions sélectionnées, la thérapie collective, à l'aide d'antiseptiques intestinaux, a permis de diminuer le nombre de cas de personnes atteintes, mais le problème n'est pas encore complètement éliminé. De plus, les quelques améliorations faites dans les installations sanitaires fondamentales à Loon Lake, comprenaient des conduites d'eau allant jusqu'à 100 verges de toutes les maisons, les toilettes, les éviers, les douches et les installations de buanderie. On se préoccupe maintenant de l'enlèvement sanitaire des ordures. Cependant peu a été entrepris pour chasser les mouches des maisons, puisque les moustiquaires aux portes étaient déjà endommagés quelques semaines après leur pose. La Danse du Soleil est un facteur très important qui facilite, chaque année, la propagation de la dysenterie ambiante dans presque toutes les réserves indiennes.

ERYTHÈME INFECTIEUX (cinquième variété)

Ontario

Au courant du mois de novembre 1966, onze cas d'érythème infectieux (cinquième variété) ont été diagnostiqués dans une école rurale de 125 élèves. Tous les cas primaires provenaient de la même salle de classe. Les familles atteintes habitaient à proximité de l'école ou avaient des relations étroites avec celle-ci.

L'âge des enfants atteints variait entre 1 et 11 ans; huit enfants avaient 7 ou 8 ans. Dans huit cas, il s'agissait de garçons. Deux adultes ont eu, un peu plus tard, les mêmes

Hoechst élargit le cadre de son service diabétique avec l'introduction de Chloronase (chlorpropamide).

Pourquoi, en vue du record enviable de sécurité et d'efficacité obtenu avec Orinase® (tolbutamide), le traitement antidiabétique oral le plus utilisé au monde, introduire Chloronase ?

Parce que, comme c'est le cas avec l'insuline, il y a des diabétiques aux besoins variés qui pourraient bénéficier d'une thérapie orale d'action prolongée. De plus, Hoechst désire offrir au médecin un service diabétique étendu sous forme de produits supplémentaires et information destinée aux médecins et aux malades.

Hoechst met à votre disposition Chloronase (chlorpro-

SERVICE
DIABÉTIQUE
HOECHST



pamide) — forme alternative de thérapie antidiabétique orale, destinée à occuper une place spéciale dans votre pratique quotidienne.

Le service diabétique Hoechst . . . une autre innovation de Hoechst, pionniers et à l'avant-garde dans le domaine du diabète.

Composition: Chlorpropamide 250 mg et 100 mg. **Indications:** Diabète sucré non compliqué, sans cétose, de type stable, léger, survenant à l'âge adulte, non pas équilibré par le régime seul. **Posologie — Nouveaux diabétiques:** 250 mg par jour (âgés: 100-125 mg). **Posologie — Diabétiques recevant un autre hypoglycémiant oral:** Remplacer le traitement antérieur par Chloronase (voir ci-dessus). **Posologie — Diabétiques sous insulinothérapie:** 1. Moins de 40 unités par jour — remplacer l'insuline par Chloronase (voir ci-dessus). 2. Plus de 40 unités par jour — diminuer l'insuline de 50%, administrer Chloronase (voir ci-dessus) et diminuer encore l'insuline par la suite selon la réaction. La dose d'entretien variera de 100-500 mg par jour. Ne pas donner de dose de charge; dose d'entretien maximum: 500 mg par jour. **Contre-indications:** Diabète juvénile, forte cétose, acidose, coma; états de stress tels que les infections sévères, traumatisme, chirurgie, grossesse; ictère franc et maladie hépatique; atteinte sévère du rein; maladies de la glande thyroïde. **Précautions:** Respecter le régime, le maintien du poids, l'exercice, l'hygiène, éviter les infections et suivre la posologie. Renseigner le malade sur les réactions hypoglycémiques et sur la façon de les enrayer. On recommande des épreuves de la fonction hépatique et des numérations globulaires. Les barbituriques peuvent prolonger l'action du chlorpropamide. Administrer avec prudence dans les cas de maladie d'Addison. **Effets secondaires:** Généralement les mêmes qu'avec les autres sulfonylurées, mais un peu plus fréquents. On a observé une hypoglycémie grave chez quelques malades âgés. L'ictère cholestatique, généralement passager, a été signalé dans les 6 premières semaines du traitement; administrer avec prudence à des malades ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Les autres effets défavorables comprennent: réactions allergiques, leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, diarrhée et éruptions cutanées. On a signalé de rares cas d'amblyopie d'origine toxique. Des malaises gastro-intestinaux et de vagues symptômes neurologiques, comme la faiblesse ou la paresthésie, peuvent aussi se produire. On a observé une tolérance à l'alcool chez environ 10% des malades. **Présentation:** Comprimés à 250 mg, oblongs, blancs, sécables, en flacons de 100 et 500; comprimés à 100 mg, blancs, sécables, en flacons de 100. Renseignements supplémentaires sur demande.

CHLORONASE® pour cette place spéciale dans votre pratique



signes et symptômes. Les symptômes n'étaient pas nombreux. Deux enfants se sont plaints de maux de tête pendant une semaine environ avant le début de l'éruption et le bambin âgé d'un an a eu de la diarrhée et des vomissements pendant deux jours.

L'éruption a duré entre une et trois semaines avec quelques récurrences après cette période de temps, surtout lorsque les enfants étaient exposés à la chaleur.

Tous les six échantillons de selles présentés au Laboratoire provincial ont donné des résultats négatifs quant à la présence d'un virus.

En raison du petit nombre de symptômes et du fait qu'il n'a pas eu de complication, les enfants ont continué à fréquenter l'école et aucun traitement particulier n'a été recommandé.

Il est fort possible qu'il y ait eu d'autres cas qui n'ont pas été signalés à la circonscription sanitaire. Il n'y a pas eu d'autre épidémie dans l'école atteinte, ni dans aucune autre école.

TENDANCES RELATIVES AUX MALADIES VÉNÉRIENNES SIGNALÉES AU CANADA

Du 1er janvier à la mi-juillet, 12,344 cas de maladies vénériennes ont été rapportés au Canada. Le nombre de tous les cas de syphilis a légèrement diminué au cours des deux dernières années. Cependant, le nombre de cas de syphilis primaire et secondaire et de blennorragie ont augmenté au cours de cette même période de temps. En 1966, 15 pour 100 des infections atteignaient des jeunes âgées de 15 à 19 ans; ces résultats sont semblables à ceux des États-Unis où 20 pour 100 des maladies vénériennes infectieuses signalées en 1965 concernaient des personnes de ce groupe d'âge. En chiffres réels, il n'y a eu en 1966, que 44 cas de syphilis primaire et secondaire signalés parmi les jeunes âgés de 15 à 19 ans. Cependant, on comptait 3,228 cas de blennorragie parmi ce même groupe d'âge.

Parmi les personnes âgées de 20 à 39 ans, il y a eu 420 cas de syphilis primaire et secondaire (plus de la moitié chez des hommes) et 14,198 cas de blennorragie.

Les maladies vénériennes représentent encore un très lourd fardeau quant à l'hospitalisation. En 1964, on comptait plus de 800 admissions connues dans des hôpitaux généraux ou spécialisés, représentant plus de 23,000 journées de soins. De plus, il y a environ 1,000 malades souffrant de syphilis nerveuse qui sont hospitalisés dans des hôpitaux psychiatriques.

La pénicilline reste toujours le médicament de choix, tant pour la blennorragie que pour la syphilis, cependant le docteur Amies donne un avertissement, par son article paru dans le Journal de l'Association médicale canadienne du 7 janvier. Au cours des huit dernières années, au laboratoire du ministère ontarien de la Santé à Toronto, 5,700 souches *Neisseria gonorrhoeae* ont été isolées et éprouvées quant à leur réaction à la pénicilline et à la sulfadiazine. Au début de l'étude, 63 pour 100 des souches éprouvées étaient sensibles à une concentration de 0.01 unité de pénicilline par ml de diluant. Par la suite, le gonocoque a développé, petit à petit, une résistance à la pénicilline jusqu'à ce que, maintenant, 27 pour 100 des souches isolées résistent à une concentration de 0.03 unité par ml et 8 pour 100 résistent à 1 unité par ml.

Rapport de l'étranger

REMARQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET RAPPORTS SUR LE VIRUS VACCINAL TRANSMIS AUX ANIMAUX LAITIERS

Louisiane

Le 4 mai 1967, après l'inoculation contre la variole de quelques employés d'une ferme laitière, dans la paroisse de Clayborne, en Louisiane, 16 des 85 vaches de la ferme ont eu des lésions aux trayons et aux pis, lésions compatibles, du point de vue clinique, avec une infection due au virus vaccinal. Le vétérinaire qui a diagnostiqué les cas craignait, tout d'abord, la pseudo-vaccine (cow-pox), virus que l'on croit responsable des nodules des trayeurs; le virus en question est différent du point de vue antigénique de celui de la vaccine (cow-pox) et du virus vaccinal qui ont, entre eux, des ressemblances du point de vue antigénique. Ce diagnostic a été modifié lorsque le vétérinaire a appris que trois employés, dont deux étaient chargés des machines trayeuses, avaient eu, récemment, des inoculations contre la variole. Un isolement très rigoureux et des techniques sanitaires mises immédiatement en vigueur ont, probablement, évité la propagation de l'infection aux autres bêtes de la ferme.

(Rapporté par le docteur Charles T. Caraway, chef de la Section de l'Épidémiologie, Louisiana State Board of Health, et un agent de l'E.I.S.)

Note de la rédaction

Cette épidémie, semblable à celles qui se sont produites dans d'autres États et dans d'autres pays, indique les risques possibles après la vaccination d'employés de laiteries. Ces risques comprennent les répercussions graves du point de vue économique de l'interruption de la production de lait provenant de bétail infecté, ainsi que la possibilité de transmission de la maladie par contact direct entre le bétail et les humains qui n'ont que peu ou pas du tout d'immunité. Ceux qui administrent le vaccin antivariolique doivent avertir les employés des laiteries de la nécessité de suivre une bonne méthode d'hygiène comme, par exemple, de se laver les mains après la traite de chaque animal et de garder le vaccin couvert jusqu'à ce que la croûte tombe. Sinon l'employé de la laiterie devra arrêter de traire les vaches pendant la durée de la réaction au vaccin.

Annotations

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE AU CANADA

"Pour résumer brièvement l'ensemble de la situation, il semble, selon tous les indices de calcul que nous avons utilisés, que l'infection tuberculeuse, la maladie et les décès dus à la tuberculose sont en régression; en particulier le nombre de décès, surtout depuis l'introduction de la chimiothérapie. Il est cependant bon de se rappeler que ce déclin, du moins en ce qui concerne la mortalité, a précédé l'introduction de tout programme actif de lutte contre la tuberculose. J'insiste sur le fait que cette diminution a été accentuée fortement par l'utilisation de médicaments antituberculeux, mais le nombre de décès et le nombre de cas se sont égalisés au cours des quelques dernières années. De plus, il appert également qu'une grande partie de l'amélioration de la situation relative à la tuberculose provient d'une infection moins fréquente parmi les groupes d'âges plus jeunes. Les indices de calcul dont nous nous sommes servis démontrent de grandes différences d'une région du Canada à une autre, par exemple, d'une province à une autre, d'une région urbaine à une

Pour les patients allergiques à la pénicilline l'agent de premier choix dans le traitement des infections sérieuses devrait être le **Ceporan**[®]

Voici des faits à l'appui de cette affirmation:

Le **Ceporan** est bien toléré par les patients allergiques à la pénicilline et il n'y a pas de résistance croisée avec d'autres antibiotiques.

Le **Ceporan** va au delà de la gamme normale des antibiotiques à la pénicilline et il est actif contre les staphylocoques produisant des pénicillinases, aussi bien que contre un large spectre d'organismes gram-positifs et gram-négatifs.

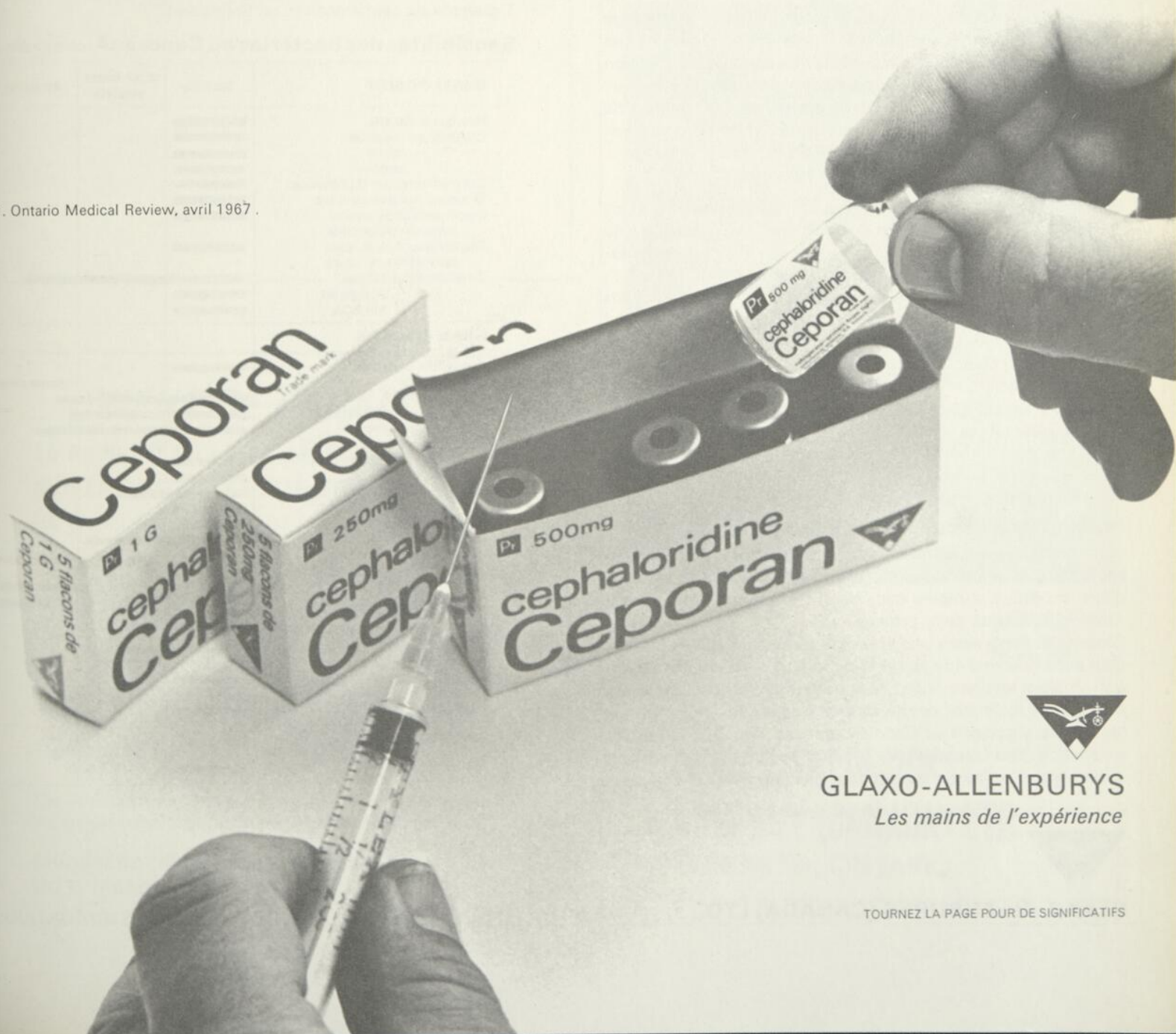
Rien d'étonnant à ce que, dans un récent mémoire traitant des antibiotiques, on ait pu lire: "En présence d'une infection grave nécessitant une thérapeutique à la pénicilline—mais chez un patient allergique à la pénicilline, la céphaloridine (**Ceporan**) apparaît comme l'agent de choix."¹

L'efficacité du **Ceporan** comme antibiotique à large spectre sera démontrée dès la première

fois où vous l'aurez prescrit. Si au début vous vous contentez d'utiliser le **Ceporan** là où les autres antibiotiques ont échoué, nous sommes persuadés que vous serez tellement satisfait des résultats, que vous finirez par l'utiliser en premier.

Le **Ceporan** constitue le progrès le plus significatif dans la thérapeutique antibiotique. C'est un autre médicament à la qualité éprouvée de Glaxo-Allenburys.

1. Ontario Medical Review, avril 1967.



GLAXO-ALLENBURYS
Les mains de l'expérience

TOURNEZ LA PAGE POUR DE SIGNIFICATIFS

Ceporan[®]

Un antibiotique semi-synthétique pareil à nul autre

On a accumulé dans le monde entier une expérience clinique considérable sur ce nouvel antibiotique. Les résultats de ces expériences montrent des proportions élevées de succès dans une grande variété d'infections. Ils confirment également les preuves de laboratoire de la toxicité très faible du Ceporan.

LES PRINCIPALES PROPRIÉTÉS DU CEPORAN

Étendue des activités

Le Ceporan est bactéricide. Une concentration in-vitro de 1 mg/ml ou moins inhibe la plupart des souches de bactéries gram-positives suivantes: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*.

A une concentration in-vitro de 8 mg/ml ou moins, le Ceporan inhibe aussi la plupart des souches de ces importantes bactéries gram-négatives: *E. Coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria catarrhalis*.

Le Ceporan est spécialement indiqué lorsque la pénicilline ne peut pas être utilisée soit parce que le patient est, ou risque d'être, sensible à ce produit, lorsque l'organisme est pénicillino-résistant, soit lorsque l'infection risque d'être mixte.

Administration

Le Ceporan doit être administré par injection ou écoulement intraveineux. Les injections intramusculaires ou les injections sous-cutanées profondes sont les plus souvent utilisées et ne provoquent pratiquement aucune douleur même après un usage répété. Des doses importantes ont déjà été administrées par écoulement intraveineux sans causer de phlébite; l'injection intraveineuse d'une solution concentrée n'est pas recommandée. Après une injection intramusculaire, les niveaux maximums de sérum sont atteints en 30 minutes environ, et de bons niveaux de sérum sont maintenus pendant 6 à 8 heures.

Dosage

Le dosage du Ceporan est facilement calculé à partir du poids du corps. Un tableau est fourni à cet usage dans l'emballage du produit. Des infections d'une sévérité modérée dues à des organismes gram-positifs, répondent à 20 mg/kg par jour. Les infections dues à des organismes gram-négatifs, et les infections mixtes répondent ordinairement bien à un dosage de 40 mg/kg par jour. Des dosages allant jusqu'à 100 mg/kg par jour ont été utilisés par des chercheurs cliniques pour des infections sévères d'étiologie inconnue, et dans la septicémie, l'endocardite bactérienne sub-aiguë, les infections post-opératoires, la péritonite et l'ostéomyélite. Il est probablement peu recommandé d'excéder 6 à 7 grammes par jour chez l'adulte. Les expériences cliniques avec des doses élevées sont limitées et le patient devra être soigneusement surveillé pour les effets secondaires.

Précautions et contre-indications

Étant donné que l'expérience sur les humains avec le Ceporan est limitée, il ne devra pas être utilisé chez les femmes en âge d'être enceintes, à moins que, selon l'avis du clinicien, il soit essentiel à la santé de la patiente.

Chez les patients ayant une mauvaise fonction rénale, le dosage peut avoir besoin d'être ajusté selon le taux d'excrétion; la fonction rénale et les niveaux de céphaloridine devront être surveillés. Le Ceporan est inactif contre les protozoaires, les helminthes et les fungus, y compris les *Candida albicans*. Bien que le *Proteus mirabilis*, la plus commune des espèces de *Proteus*, soit sensible au Ceporan, l'antibiotique n'est généralement pas actif contre les

autres espèces de *Proteus*. Le *Pseudomonas pyocyanea* et le *Brucella abortus* sont aussi insensibles au Ceporan, et celui-ci a seulement une faible activité contre le *Mycobacterium tuberculosis*. Des souches de *Streptococcus faecalis* et d'*Aerobacter aerogenes* varient en sensibilité. En général, les organismes qui développent une résistance aux autres antibiotiques conservent leur sensibilité au Ceporan; ainsi le Ceporan est habituellement actif contre les staphylocoques pénicillino-résistants.

Effets secondaires et toxicité

Avec un dosage journalier de 6 grammes de Ceporan, de la cylindrurie peut apparaître, accompagnée très rarement de la présence de protéines dans l'urine et sans déranger la fonction rénale. Ces effets sont réversibles avec la cessation de la thérapeutique. A d'autres endroits on a rapporté des dérangements de la fonction rénale associés à un dosage élevé, ou chez les patients souffrant déjà d'un fonctionnement difficile des reins.

Des démangeaisons de la peau se sont produites durant le traitement, mais le médicament est habituellement bien toléré par les patients hypersensibles à la pénicilline. Il n'y eut que de rares mentions de neutropénie et d'agranulocytoses passagères ainsi qu'une élévation temporaire dans le S.G.O.T. Des comptages de routine de leucocytes et des comptages de plaquettes sont conseillés. Étant donné que quelques patients ont montré une durée accrue de prothrombine, des études de coagulation sont aussi désirables.

Présentation

Le Ceporan est fourni en fioles contenant 250 mg, 500 mg, et 1 gramme de céphaloridine, en boîtes de 5.

Sensibilités des bactéries au Ceporan[®] (céphaloridine)

GRAM-POSITIF	Sensible	Modérément sensible	Résistant
<i>Bacillus anthracis</i>	██████████		
<i>Clostridium septicum</i>	██████████		
" tetani	██████████		
" welchii	██████████		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	██████████		
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	██████████		
<i>Staphylococcus aureus</i> pénicillino-sensible	██████████		
<i>Staphylococcus aureus</i> pénicillino-résistant	██████████		
<i>Streptococcus faecalis</i>		██████████	
" pyogenes	██████████		
" viridans	██████████		
GRAM-NÉGATIF			
<i>Bordetella pertussis</i>	██████████		
<i>Brucella</i> spp.			██████████
<i>Escherichia coli</i>	██████████		
<i>Haemophilus influenzae</i>	██████████		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (<i>Aerobacter aerogenes</i>)	██████████		
<i>Klebsiella</i> —autres espèces	██████████		
<i>Neisseria catarrhalis</i>	██████████		
" gonorrhoeae	██████████		
" meningitidis	██████████		
<i>Pasteurella</i> spp.	██████████		
<i>Proteus mirabilis</i>	██████████		
" {morgani			██████████
" {rettgeri			██████████
" vulgaris			██████████
<i>Pseudomonas pyocyanea</i>			██████████
<i>Salmonella</i> {enteritidis	██████████		
" {paratyphi A & B			
" typhi	██████████		
<i>Shigella</i> {dysenteriae	██████████		
" {flexneri	██████████		
" sonnei	██████████		
<i>Vibrio cholerae</i>	██████████		
SPIROCHÈTES			
<i>Treponema pallidum</i>	██████████		

CEPORAN EST UNE MARQUE DÉPOSÉE

Pour tous renseignements et détails, écrivez à:



GLAXO-ALLENBURYS (CANADA) LTD., 370 PLACE ROYALE • MONTRÉAL 1, P.Q. • 52 BARTOR ROAD • WESTON, ONTARIO

CHANGEMENT D'ADRESSE

Messieurs les médecins qui changent de domicile sont priés de donner leur nouvelle adresse sans retard au secrétariat: 5064, Avenue du Parc, Tél. 273-3065, afin de faciliter l'exactitude de la liste d'inscription.

VIENT DE PARAÎTRE

LE RAPPORT DE LA COMMISSION D'ENQUÊTE SUR LA SANTÉ ET LE BIEN-ÊTRE SOCIAL

(RAPPORT CASTONGUAY)

Volume I — L'assurance-maladie \$2.50

Volume II — Les médecins internes
et résidents \$1.00

EN VENTE

- au bureau de l'Imprimeur de la Reine, Hôtel du Gouvernement, Québec.
- au bureau de la Commission, 360, rue McGill, Montréal.

Les commandes sont payables d'avance par mandat ou par chèque visé à l'ordre du ministre des Finances.

MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DU BIEN-ÊTRE
DU QUÉBEC



"Jusqu'à un certain point, l'emploi de ces suppositoires élimine le besoin de recourir aux lavements après un accouchement ou après une intervention chirurgicale."

SUPPOSITOIRES

Senokot

dans la constipation fonctionnelle

1—Monias, M. B.: Exposition Scientifique, American College of Surgeons, San Francisco, Calif. (octobre) 1963.

Composition: 1 suppositoire contient en moyenne l'équivalent de 652 mg d'un concentré titré de séné.

Posologie et mode d'emploi: Adultes—développer un suppositoire, l'humecter avec de l'eau et insérer dans le rectum. Dans les cas réfractaires, un second suppositoire peut être inséré au bout de 2 heures, si nécessaire. Enfants au-dessus de 60 livres—un demi-suppositoire. **Contre-indication:** Dans les affections abdominales aiguës. **Présentation:** Boîtes de 6 et 48. Conserver dans un endroit frais. **Autres présentations:** Comprimés et granules Senokot. De plus amples renseignements dans le Vademecum[®] ou sur demande.



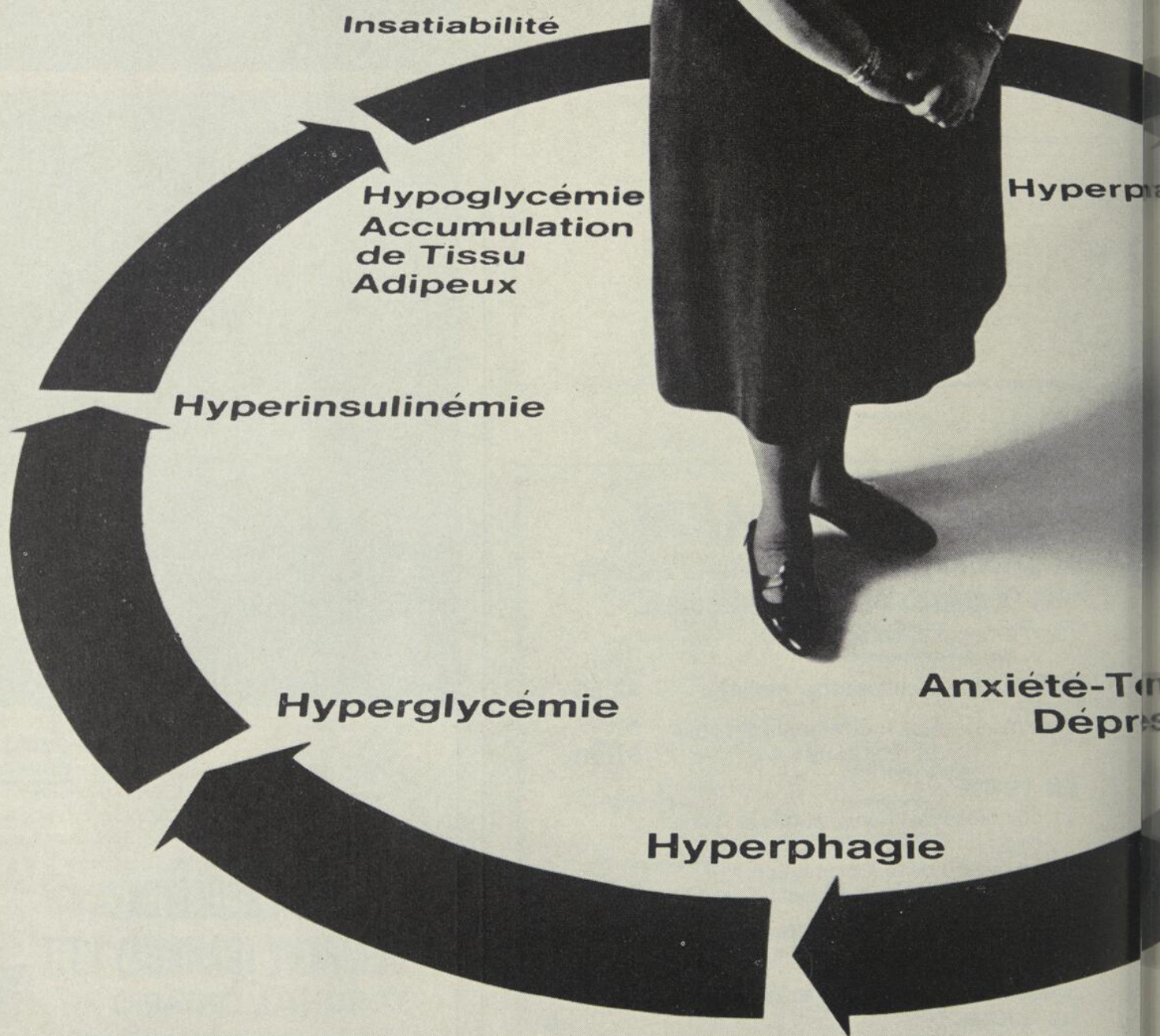
MEMBRE

ACFP

THE
PURDUE FREDERICK
COMPANY (CANADA) LTD.
TORONTO, ONTARIO

La Biphétamine-T peut aider vos malades à échapper au cycle vicieux de l'obésité

Selon Reichlin,¹ "des facteurs psychologiques, l'inactivité et l'hyperphagie réagissent réciproquement pour produire le syndrome de l'obésité . . ." De récents travaux¹⁻⁴ indiquent que lorsqu'une personne est devenue obèse, il s'établit un enchaînement d'événements physiologiques et psychologiques tendant à perpétuer la situation.



ACTIVITÉ
INSUFFISANTE
PRESSIONS
PSYCHOLOGIQUES

OBESITÉ

Régime
Restrictif

Bien que la cause immédiate de l'obésité soit toujours un apport calorique excédant les besoins, le traitement qui consiste exclusivement en un régime hypocalorique est rarement couronné de succès.⁵

Les pressions psychologiques et le régime

Comme l'absorption de nourriture réduit la tension et confère une sensation de bien-être, les troubles émotionnels prédisposent à l'hyperphagie.⁶ Il y en a beaucoup qui ont recours à la nourriture pour satisfaire quelque besoin émotionnel qui ne peut être satisfait autrement. Cela pourrait expliquer pourquoi "la mise au régime peut, par suite des pressions psychologiques qui l'accompagnent et de la privation de l'influence stabilisatrice de la nourriture, provoquer une dépression légère, ou même forte."¹

Nécessité d'un mode d'abord thérapeutique multiple

Pour le sujet chroniquement obèse, le problème devra généralement être abordé de plusieurs côtés à la fois.⁷ Chaque cas devra être étudié individuellement pour déterminer si le malade a besoin d'une plus grande activité physique, d'être renseigné sur les régimes et les valeurs caloriques, de médication adjuvante, ou de conseils pour résoudre les problèmes journaliers de la vie.

Les anorexiques peuvent aider le malade à mieux supporter les restrictions imposées par son régime en mitigeant le malaise en résultant.^{8,9} D'après un récent rapport des services de la santé publique,¹⁰ les nouveaux agents anorexiques "ne semblent pas... être supérieurs à l'amphétamine."

Avantages de la Biphétamine-T

- 1 Combinaison unique en son genre de complexes d'amphétamine et résine assurant une anorexie maintenue de façon égale pendant 10-14 heures
- 2 Une posologie d'une seule dose par jour rend le régime hypocalorique facile à suivre
- 3 Par son effet stimulant central, favorise l'activité physique
- 4 Le relèvement du moral aide à prévenir la dépression causée par le régime
- 5 L'action calmante du Tuazole* (méthaqualone) relâche la tension anxieuse... réduit la fréquence des effets secondaires de l'amphétamine

Deux forces

◆ BIPHÉTAMINE-T® '12½' '20'

(Complexes Résineux de *d*- et *dl*-Amphétamine et Méthaqualone)

Chaque capsule noir et vert de BIPHÉTAMINE-T '12½' contient 6.5 mg chacune de *d*- et de *dl*-amphétamine; chaque capsule noir et rouge de BIPHÉTAMINE-T '20' contient 10 mg chacune de *d*- et de *dl*-amphétamine — et pour chacune des deux forces 40 mg de Tuazole (méthaqualone), et tous complexés avec du polystyrène sulfoné sous forme de résines échangeuses de cation. Ne se vendent que sur ordonnance médicale.

POSOLOGIE: 1 capsule par jour au lever. EFFETS SECONDAIRES: Parfois, sécheresse de la bouche, insomnie, ou autres signes de stimulation du système nerveux central. PRÉCAUTION: Instituer le traitement avec prudence chez les malades hypertendus, cardiaques ou sensibles aux sympathicomimétiques.

BIBLIOGRAPHIE: 1. Reichlin, S.: *Med. Sci.* 15:45, N° 10, 1964. 2. Mayer, J.: *Postgrad. Med.* 37:A-103, N° 4, 1965. 3. *Idem*: *Ibid.* 38:A-133, N° 3, 1965. 4. Editorial: *J.A.M.A.* 186:65, 1963. 5. MacBryde, C. M., in Cecil, R. L., et Loeb, R. F.: *A Textbook of Medicine*, 10e édit., Philadelphie et Londres, W. B. Saunders Company, 1959, pp. 636-641. 6. Markham, J. E.: *Ann. New York Acad. Sci.* 133: Art. 3, 23 sept. 1966, pp. 814-819. 7. Duncan, G. G., et coll.: *Postgrad. Med.* 38:523, 1965. 8. A.M.A. Council on Drugs: *New Drugs*, Chicago, American Medical Association, 1966, p. 101. 9. Rosenberg, B. A.: *Medical News, J.A.M.A.* 186:45, N° 7, 1963. 10. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Heart Disease Control Program: *Obesity and Health*, Washington, U.S. Govt. Printing Office, 1966.

Renseignements supplémentaires fournis sur demande. *Nom déposé

STRASENBURGH • R. J. STRASENBURGH CO. OF CANADA LTD., TORONTO

région rurale et même dans différentes sections de la même localité. Il y a également des différences selon l'âge, le sexe et l'état matrimonial, selon les groupes raciaux ou ethniques et selon les conditions socio-économiques. En raison de la nature chronique de cette affection, et les risques différents, nous devons distinguer deux groupes distincts, c'est-à-dire les personnes non atteintes et les personnes atteintes auparavant qui risquent, en particulier, une réactivation. La

nature infectieuse de cette maladie est démontrée par le risque important que courent les contagés des cas. Enfin, le fait que plusieurs épidémies de tuberculose ont atteint en particulier les jeunes, indique que ce groupe surtout est, pour le moment, très susceptible de contracter la maladie s'il y est exposé. Tous ces résultats ont, bien entendu, une certaine portée sur les programmes actuels et futurs relatifs à la tuberculose...

LIVRES REÇUS

Médecine expérimentale. Par Paul F. GIRARD et Hélène PELLET. Avec la participation de G. ARNULF, J. CADILHAC, J. CAMBIER, D. GERMAIN, M. JOUVET, P. PASSOUANT, M. V. PELLET, L. F. FERRIN, M. REVOL, J. VIALIER-RAYNARD. Préface du Doyen J.-F. CIER. — Un volume de 588 pages, avec 88 figures (17 x 24,5). Cartonné toile demi-souple: 58 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

Cet ouvrage est en principe destiné aux étudiants de 3^e année de Médecine. Le choix fait par les auteurs correspond à l'enseignement de base de Médecine expérimentale constituant le fond commun à toutes les facultés. Mais en fait, ce livre comporte 44 mises au point de sujets qui peuvent intéresser tous les médecins. Le choix de ces sujets a été orienté particulièrement vers les chapitres de la pathologie où les techniques expérimentales apportent des précisions utiles aux médecins généralistes.

Une première partie a pour objet les grands processus de la pathologie générale. La seconde partie, consacrée à la pathologie spéciale, envisage les apports de l'expérimentation dans les principaux domaines de la pathologie, classés par appareils.

Les détails de technique expérimentale sont réduits au minimum nécessaire à la compréhension de l'exposé. Par contre, on a développé les modalités expérimentales, les résultats de l'expérimentation, leur interprétation et les corrélations cliniques, c'est-à-dire les conclusions que l'on peut tirer de cette expérimentation pour préciser la nature d'une maladie, la physiopathologie d'une symptomatologie et, par conséquent, les possibilités thérapeutiques. En outre, à la fin de chaque chapitre, se trouvent, non pas une véritable bibliographie, mais quelques références générales récentes, permettant de se reporter facilement à des exposés expérimentaux plus techniques et plus importants.

La diversité des sujets a nécessité le recours, pour un certain nombre de chapitres, à quelques auteurs plus spécialisés, mais chacun s'est conformé à la structure d'ensemble du livre, de façon à en maintenir l'unité et l'esprit général.

Grandes divisions de l'ouvrage

Première partie: Pathologie générale. — Hyperthermie et fièvre. L'hypothermie généralisée. Les œdèmes. L'hypoxie. Les hémorragies. Le syndrome de choc. La tuberculose. La syphilis. Les processus immunologiques. Les greffes. Le cancer. Maladies dégénératives et de surcharge. Malformations congénitales non héréditaires. Embryopathies expéri-

mentales. — Deuxième partie: Pathologie spéciale. — Cœur et vaisseaux. — Pathologie coronarienne. Thromboses et embolies. L'hypertension artérielle. — Poumons. — Les obstructions bronchiques. Embolies pulmonaires. Oedème aigu pulmonaire. — Reins. — Néphropathies. Les lithiases urinaires. — Tube digestif et annexes. — Ulcères gastro-duodénaux. Étude expérimentale des occlusions intestinales. Les hépatectomies expérimentales. Cholostase et ictères cholostatiques expérimentaux. Les cirrhoses expérimentales. Troubles expérimentaux de la circulation sanguine hépatique. Les pancréatites aiguës expérimentales. — Hématologie. — Les anémies expérimentales. Les leucémies expérimentales. — Métabolisme et endocrinologie. — Les diabètes sucrés. Les hypoglycémies expérimentales. Les insuffisances cortico-surrénales expérimentales. Les tétanies expérimentales. Les obésités expérimentales. Les diabètes insipides expérimentaux. L'avitaminose B₁ expérimentale. L'avitaminose C expérimentale. — Neurologie. — Épilepsie expérimentale. Le sommeil expérimental. Les troubles expérimentaux du tonus musculaire. Le syndrome cérébelleux. Troubles expérimentaux de la circulation cérébrale. Encéphalomyélites et polyradiculonévrites allergiques expérimentales. — Index.

Pathologie du pied: physiologie, clinique, traitement médical, orthopédique et chirurgical. Par Jean LELIÈVRE, Chef de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris. Préface du Professeur Merle D'AUBIGNÉ. Troisième édition revue et augmentée. — Un volume de 852 pages, 673 figures, (18 x 25). Cartonné toile: 132 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

La nouvelle édition de ce "classique" de la podologie a été entièrement revue et considérablement augmentée. Comme lors de la précédente réédition, l'auteur a voulu simplifier les techniques et réduire au maximum les délais d'immobilisation.

Signalons, parmi les rubriques modifiées et enrichies:

— Chaussures orthopédiques: de nombreux schémas illustrent le plan des divers types de chaussures orthopédiques et présentent des modèles simples, efficaces et esthétiques. L'appareillage doit être conçu en fonction de techniques chirurgicales modernes qui ont transformé le problème.

— Pieds-bots: de nouvelles techniques permettent désormais d'obtenir la correction des pieds bots chez des sujets de 5 à 12 ans.

— Pied valgus congénital convexe: une nouvelle technique est exposée qui permet la correction de cette malformation.

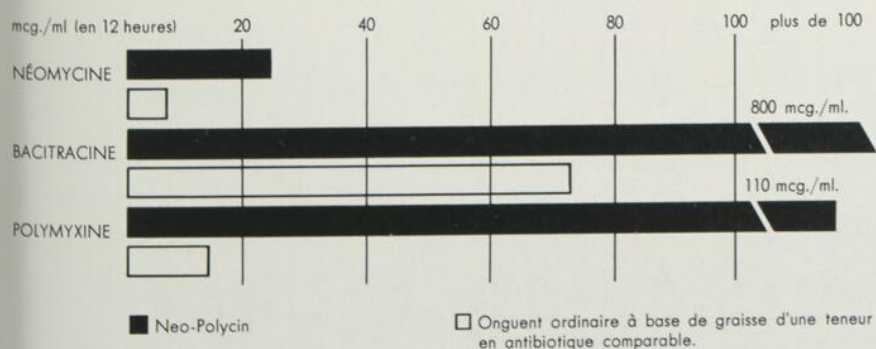
Qu'est ce qu'un onguent topique peut offrir de plus?

Un meilleur corticostéroïde: Neo-Polycin HC[®] contient de l'acétate d'hydrocortisone à 1% — un corticostéroïde meilleur en raison de son absence complète de toxicité locale ou systémique, de sa large gamme d'efficacité et de son économie relative.

Trois antibiotiques bactéricides: Neo-Polycin HC combine la néomycine, la bacitracine et la polymyxine. Ils sont rarement utilisés systématiquement et ils couvrent ensemble le spectre des bactéries à gramme négatif et à gramme positif responsables des infections topiques.

Une base unique: La base du Neo-Polycin HC — Fuzene — est différente de toutes autres bases d'onguent. Elle dégage une concentration beaucoup plus élevée d'antibiotiques que les bases ordinaires grasses. Contrairement aux onguents à base de graisse, le Fuzene est miscible aux exsudats des tissus, au sang et au pus.

Aucun autre onguent topique ne peut offrir plus . . . les meilleurs antibiotiques, le meilleur corticostéroïde et la base Fuzene.



Les mesures effectuées au cours d'essais de douze heures ont montré des concentrations plus élevées de néomycine, de bacitracine et de polymyxine libérées à partir du Fuzene dans un milieu aqueux surimposé.

Chaque gramme de Neo-Polycin HC contient: polymyxine B (comme sulfate, U.S.P.) 5,000 unités; bacitracine (comme zinc, U.S.P.) 400 unités; néomycine (comme sulfate U.S.P., 5 mg.) 3.5 mg., hydrocortisone 1%, dans une base Fuzene, soluble dans l'huile, et miscible dans l'eau.

Neo-Polycin HC peut être utilisé dans le traitement de tous genres d'infections bactériennes de la peau et de la membrane muqueuse où l'inflammation complique l'infection. Il est indiqué dans les prurits de l'anus et de la vulve; diverses dermatoses allergiques, telles qu'une dermatite de contact et l'eczéma; les dermatoses chroniques telles que la séborrhée et la neurodermatite; et dans les autres lésions où une inflammation excessive et/ou les prurits sont présents.

Neo-Polycin HC ne devrait pas être utilisé dans les yeux. (Des détails complets sur l'usage ophtalmique du Neo-Polycin sont disponibles sur demande.) La sensibilité au Neo-Polycin HC survient rarement, mais en cas de démangeaison, brûlement ou inflammation à la suite de l'application, l'usage devra être discontinué. Les préparations contenant de l'hydrocortisone sont contre-indiquées dans les cas d'herpès simple aigu, vaccine, varicelle et tuberculose ainsi que les infections fongueuses de la peau.

Étalez Neo-Polycin HC en couche mince, avec ou sans pansement. Une nouvelle application deux à trois fois par jour peut être désirable. Disponible en tubes de 5 gm. et 15 gm.



(N)



Il ne tousse plus depuis déjà plusieurs semaines mais comme je me trouvais dans le quartier, j'en ai profité pour venir vous en parler.

Et votre salle d'attente est pleine de patients qui attendent pour vous voir. Eh bien, si sa toux réapparaît vu qu'elle est bronchique vous pourriez prescrire Novahistine Expectorant.^(N) Novahistine Expectorant est spécialement conçu pour les enfants atteints de bronchite compliquée d'exsudats tenaces et épais. Non seulement ce produit offre une action décongestive et contient la toux, mais il encourage l'expectoration allégeant ainsi l'obstruction bronchique.

Ce produit devra être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'hypertension, de diabète sucré, d'hyperthyroïdisme ou de rétention urinaire. Les patients ambulatoires devront être avisés qu'une certaine somnolence peut survenir.

Un dosage continu et prolongé est contre-indiqué, le bitartrate de dihydrocodéïnone pouvant causer une addiction.

Une cuillerée à thé de 5 ml. de Novahistine Expectorant contient: HCl de phényléphrine 10 mg., HCl de diphenylpyraline 1 mg., bitartrate de dihydrocodéïnone 1.7 mg., guaiacolate de glyceryl 100 mg., chloroforme (approx.) 13.5 mg., l-menthol 1 mg. (sucrose 32%). Formule préparée spécialement pour les enfants. Dosage toutes les 4 h. 1 à 12 ans, $\frac{1}{2}$ à 1 cuillerée à thé; 6 mois à 1 an, $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{2}$ cuillerée à thé. Présenté en flacons de 4 oz.

NOVAHISTINE EXPECTORANT^(N)
(pour enfants)

MEMBRE

ACFP

PITMAN-MOORE

Division de Dow Chemical of Canada, Limited, Don Mills, Ontario

HISTOPATHOLOGISTE

Hôpital Camp Hill
Halifax (Nouvelle-Ecosse)

Jusqu'à \$20,000

On a immédiatement besoin d'un histopathologiste pour diriger la section de l'anatomie pathologique, de l'histopathologie et de la cytologie de l'hôpital Camp Hill qui peut recevoir 400 malades. Les fonctions comportent aussi la participation active à la formation des internes et des résidents dans le cadre d'un programme d'enseignement reconnu par l'université de Dalhousie.

Pour accéder à ce poste, il faut posséder la compétence nécessaire pour remplir les fonctions précitées, avoir ou être capable d'obtenir un permis d'exercer la médecine dans une province du Canada, être membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada en pathologie ou être reconnu par cet organisme. Si vous remplissez ces conditions, faites parvenir immédiatement votre formule d'inscription à

**CADRES DES SCIENCES BIO-PHYSIQUES
COMMISSION DE LA FONCTION PUBLIQUE DU CANADA
Ottawa (Ontario)**

Veillez mentionner le numéro de concours 67-165K.

AVIS CONCERNANT LES EXAMENS

Les examens du Collège royal des Médecins et Chirurgiens du Canada pour admission au Titre d'Associé (Fellow) en Médecine interne ou en Chirurgie générale, avec modification de ces examens pour certaines spécialités et pour la Certification dans les spécialités médicales et chirurgicales approuvées ont lieu à chaque automne. Les demandes d'admission aux examens de 1968 seront acceptées entre le 1er janvier et le 31 mars 1968.

Les candidats éventuels qui désirent obtenir une évaluation préliminaire de leur entraînement passé et proposé en vue des examens du Collège peuvent soumettre une demande à cette fin à n'importe quel temps de l'année.

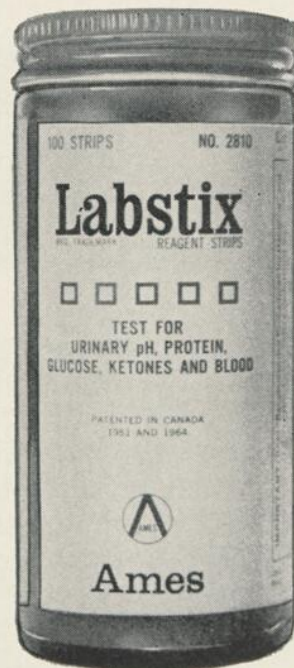
On peut obtenir la documentation suivante du Bureau du Collège:

- Règlements et Normes de Formation régissant les examens du Collège royal des Médecins et Chirurgiens du Canada — on doit spécifier si on désire les Règlements dans la division de Médecine ou dans la division de Chirurgie.
- Liste des hôpitaux canadiens reconnus pour l'entraînement en résidence par le Collège royal.
- Formules de demande d'évaluation préliminaire de l'entraînement.
- Formules de demande d'admission aux examens.

Toute communication doit être adressée comme suit:

**Le Secrétaire,
LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS
DU CANADA**

74, avenue Stanley, Ottawa 2, Canada

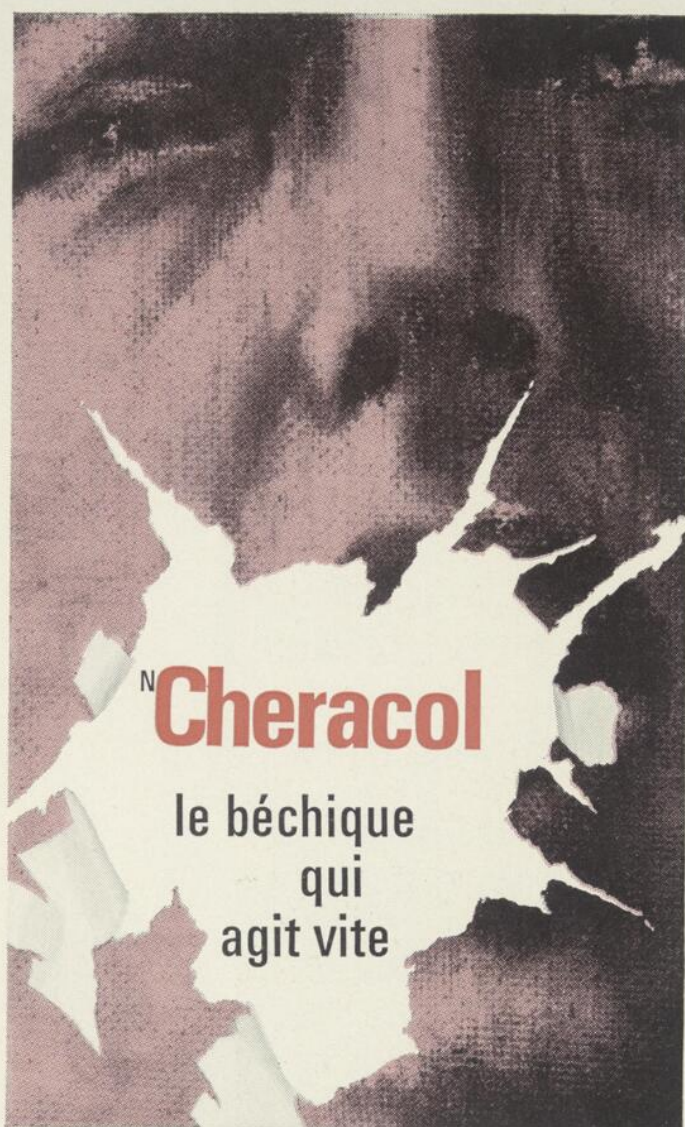


... Mais l'emploi de
LABSTIX^{MD} ne peut être
qu'une *bonne* habitude!

Cinq renseignements en
30 secondes: pH, protéine,
glucose, cétones et sang
occulte dans l'urine.
Attire l'attention sur des
maladies inattendues—ou
donne des résultats négatifs
rassurants.

Ames Company
of Canada Ltd.,
Rexdale (Ont.). **Ames**





Le Cheracol apaise la toux rapidement, grâce à la codéine et sans entraver l'expectoration. L'action associée des trois expectorants rend la toux plus facile et plus efficace. Le Cheracol contient, en outre, assez de chloroforme pour réaliser un effet lénitif et rafraîchissant sur la gorge irritée. La délicate saveur de cerise plait à tous, quelque soit l'âge.

Un once liquide renferme:

Phosphate de codéine.....	1 gr.
(avertissement: peut causer de l'accoutumance)	
Chloroforme.....	2 grs.
Gaiacol-sulfonate de potassium.....	8 grs.
Chlorure d'ammonium.....	8 grs.
Tartrate double d'antimoine et de potassium.....	1/12 gr.
Alcool.....	3%
aromatisé à l'écorce de pin blanc et de merisier	

Posologie: *Adultes*—1 à 2 cuillerées à thé. *Enfants*—de 1 à 6 ans: ½ cuillerée à thé; de 6 à 12 ans: ½ à 1 cuillerée à thé. Ces doses peuvent, au besoin, être renouvelées dans un délai de quatre heures, mais pas plus que 4 fois par 24 heures.

Présentation: En flacons de 4, 16, 80 et 160 onces liq.

Avertissements: Le Cheracol est généralement bien toléré. De fortes doses peuvent déclencher le vomissement. Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

MARQUE DÉPOSÉE: CHERACOL CF 4159.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

— Synostoses du pied et pes adductus: des vues thérapeutiques nouvelles sont exposées.

— Valgus et varus poliomyélitique: une nouvelle technique d'arthrorise externe et interne permet leur correction dans un délai d'un mois.

— Pied creux poliomyélitique: applications de la métatarsotomie et de ses nouvelles simplifications techniques.

— Cals vicieux du cou-de-pied: simplification de la thérapeutique.

— Arthrose tibio-tarsienne: l'auteur a conçu une arthroplastie tibio-tarsienne qui donne des résultats presque constants, en moins d'un mois.

— Pied plat: le problème est renouvelé dans une optique chirurgicale. L'arthrorise externe du tarse, réglée par l'auteur, permet de corriger la déformation de l'enfant et de la majorité des adultes sans immobilisation plâtrée et permet la marche avec appui au bout de trois semaines.

— Séquelles opératoires au niveau de l'avant-pied: nouvelles techniques de reconstruction du premier métatarsien, de transformation d'une arthrodèse en arthroplastie, de greffes osseuses au niveau des orteils.

— Nouvelles techniques pour cure de l'hallus varus, de l'hallus flexus, de certaines griffes des orteils, de certaines métatarsalgies.

— Étude des omo-greffes osseuses fraîches, qui permettent de nombreuses simplifications chirurgicales (absence d'intolérance, bonne vitalité au bout de plusieurs années), qu'il s'agisse de greffons fixés à l'os voisin ou d'un greffon libre dans un interligne articulaire.

L'iconographie est toujours très importante (673 figures). À côté de nombreuses reproductions radiographiques et photographiques, l'auteur simplifie le plus possible son texte par l'utilisation systématique du schéma. Celui-ci, ainsi que la clarté du texte, le souci de l'ordonner autour d'une même idée physiologique, rendent facile la lecture de l'ouvrage. Ainsi est réalisé le but que recherche l'auteur: s'adresser non seulement aux spécialistes, mais encore à tout médecin que l'extrême fréquence des affections du pied peut parfois mettre dans l'embarras.

Grandes divisions de l'ouvrage

I. Physiologie et généralités: Architecture du pied. Statique du pied. Dynamique du pied. Chaussure et prothèse. — II. Malformations congénitales du pied. — III. Le pied neurologique: Le pied paralytique. Les arthropathies nerveuses. Les algies mineures du membre inférieur. — IV. Lésions traumatiques du pied: Lésions traumatiques du cou-de-pied. Lésions traumatiques du tarse postérieur. Lésions traumatiques du tarse antérieur. Lésions du métatarse et des phalanges. Lésions traumatiques des parties molles. Les amputations. — V. Lésions ostéo-articulaires acquises: Troubles de croissance. Déformations acquises des orteils. Les métatarsalgies. Les talalgies. Arthropathies et syndromes divers. Les tumeurs osseuses du pied. — VI. Lésions infectieuses ostéo-articulaires du pied: Tuberculose. Lésions infectieuses à pyogènes banaux. — VII. Lésions des parties molles et des phanères: Lésions vasculaires. Lésions diverses des parties molles. Lésions de la peau. Les maladies de l'ongle. — VIII. Technique chirurgicale: Interventions sur le cou-de-pied. Interventions sur le tarse. Interventions sur les parties molles. Technique chirurgicale de l'avant-pied. Médecine physique du pied.



JR

ROUGIER

sous ce sigle, symbole de **contrôle et recherche**,
présente quelques-unes de ses spécialités
en **CARDIOLOGIE**



◆ **PROCORATE** Médication de l'angineux

◆ **PROSEDYL** Sédatif de la vie moderne



PROTOPHYLLINE Prototype des dérivés de la théophylline

QUINATE Antiarythmique à effet prolongé



ROUGOXIN Cardiotonique rapide, maniable, sûr.

DOCUMENTATION DÉTAILLÉE SUR DEMANDE



Le plus important laboratoire pharmaceutique *authentiquement* canadien

Précis de matière médicale: Tome II - Pharmacognosie spéciale spermaphytes (suite); angiospermes, monocotylédones - dicotylédones, apétales et dialypétales. Par R. R. PARIS, professeur de Matière médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris et directeur de Recherches au Laboratoire national de la Santé publique et Mme H. MOYSE, assistant de la Chaire de Matière médicale à la Faculté de Pharmacie de Paris. — Un volume de 512 pages, 92 figures. Cartonné toile demi-souple: 60 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

Dans ce second tome du Précis de Matière médicale est continuée l'étude de la Pharmacognosie spéciale; le premier tome s'arrêtant aux gymnospermes, le second comprend les drogues fournies à la Matière spéciale par les Angiospermes: Monocotylédones et Dicotylédones, Apétales et Diapétales. Le tome III sera consacré aux Gamopétales.

Si la classification botanique est suivie dans les grandes lignes, à l'intérieur des familles les auteurs ont fait appel à une classification biochimique, suivant la nature des constituants actifs principaux, correspondant souvent aux emplois en thérapeutique.

Pour les drogues les plus importantes, notamment celles qui sont inscrites à la 8^e édition (1965) de la Pharmacopée française (Colchique, Muguet, Scille, Aloès, Pavot à opium, Coca, Bourdaine, Marron d'Inde, Séné, Réglisse, hamamélis, Passiflore, etc.) sont successivement envisagés les caractères botaniques, la composition chimique, en tenant compte des données récentes, l'action physiologique, l'essai et les usages. Etant donné son importance pratique, l'essai (qualitatif et quantitatif) a été particulièrement développé, notamment en ce qui concerne l'utilisation de méthodes modernes comme la chromatographie. Les matières premières végétales servant à l'extraction de principes actifs ou de précurseurs utilisés pour les hémisynthèses de ces derniers sont également examinées: genêt à balai (spartéine), fève de Calabar (ésérine), ammi visnaga (khelline), derris à roténone, acacias et astragalus producteurs de gommés, sophora japonica source de rutose, papayer (papaïne), eucalyptus à huiles essentielles, dioscôres et Sisal servant à l'obtention de sapogénines précurseurs de corticostéroïdes et de progestatifs. Il en est de même pour les plantes toxiques au sujet desquelles le pharmacien peut être consulté: ciguës, ombellifères vésicantes et sensibilisatrices, vératres, gesses et vesces provoquant le lathyrisme et le favisme, chanvre indien, peyotl, chondrodendrons curarisants, etc. Sont traités également les végétaux alimentaires ayant une grande importance économique ou intervenant en diététique: céréales, poivrier, théier, cacayoer, arachide, soja, citrus, divers, etc.

Par ailleurs, des indications plus succinctes (imprimées en petits caractères) sont données sur les drogues secondaires, moins employées actuellement, tout au moins en France, et sur les plantes à usages industriels, comme l'hévéa à caoutchouc, pour lesquelles il était néanmoins utile de fournir des renseignements.

Bien qu'en principe destiné aux étudiants des Facultés de pharmacie, cet ouvrage, abondamment documenté et tenant compte des dernières acquisitions dans le domaine des plantes médicinales, sera utilisé avec profit par tous ceux qui, à des titres divers, s'intéressent aux matières premières végétales et à la phytothérapie.

Atlas d'endoscopie bronchologique: aspects normaux et pathologiques. Par Jean IOANNOU, Attaché à la Clinique de Pneumo-Phtisiologie de la Faculté de Paris, Médecin adjoint au Sanatorium de Chevilly. Préface du professeur Étienne BERNARD. Travail de la clinique de pneumophtisiologie de Paris (Professeur Étienne BERNARD). — Un volume de 64 pages, avec 81 figures et 6 planches hors texte en couleurs (22 x 27,5). 60 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

Cet ouvrage s'appuie sur une documentation photo-endoscopique personnelle, obtenue chez des malades bronchoscopés à la Clinique de Pneumophtisiologie de Paris.

Après quelques conseils pratiques et quelques remarques sur la photographie endoscopique des voies aériennes, l'auteur fait un rappel de la segmentation broncho-pulmonaire, et décrit avec clarté la sémiologie endoscopique orificielle de cette segmentation. La description schématique se voit complétée par une série de vues photographiques des étages successifs laryngo-trachéo-bronchiques, et des variations de la segmentation orificielle des bronches normales. L'ensemble des 36 premières photographies constitue un aperçu complet de l'arbre trachéo-bronchique normal, tel qu'il se présente à l'œil du bronchoscopiste.

Dans le dernier et le plus important des chapitres, sont groupés les aspects endoscopiques des affections thoraciques les plus courantes. On y trouve d'abord la description des altérations rencontrées au cours de la bronchite chronique, des suppurations et de l'asthme. Viennent ensuite la pathologie des adénopathies fistulisées dans les bronches et celle de l'atteinte tuberculeuse des gros troncs sous toutes ses formes. Une étude plus vaste, fondée sur une étude statistique personnelle de plus d'un millier de cas, est consacrée aux lésions néoplasiques des bronches, dont les multiples aspects endoscopiques sont analysés, non seulement au point de vue fréquence et topographie, mais aussi en fonction des manifestations radiologiques et de la nature histologique du cancer. Une série de 33 photographies en couleurs illustre les aspects polymorphes sous lesquels apparaissent endoscopiquement les altérations liées au processus néoplasique.

L'auteur réunit également une riche documentation photographique sur les aspects endoscopiques après intervention d'exérèse et après trachéotomie, dont les séquelles persistantes après décanulation font l'objet d'une étude détaillée. L'ouvrage se termine par la description des aspects de diverses autres affections moins courantes, telles la maladie ossifiante de la trachée, la dyskinésie trachéobronchique, le kyste hydatique et la sarcoïdose bronchique.

Cet atlas s'adresse donc, avant tout, au clinicien, à qui il permet de franchir le seuil d'un domaine où, il y a quelques années encore, seul le bronchoscopiste pouvait s'orienter pour en donner, par la suite, une description subjective. Aujourd'hui, comme le montrent les documents de ce livre, les multiples altérations des bronches au cours des diverses affections peuvent être objectivées dans tout leur polymorphisme et avec toutes les nuances de leur polychromie, telles qu'elles sont perçues par l'œil de l'endoscopiste. Faire connaître l'aspect normal des divers étages bronchiques, en montrer les multiples aspects pathologiques, donner la possibilité de suivre l'évolution ou les modifications des lésions constatées, tel est le but principal de l'auteur. Il pense offrir ainsi au clinicien un précieux moyen d'information, en mettant ce dernier en liaison directe avec l'affection de son malade.

Physiologie et physiopathologie de la plongée en apnée. Par J. H. CORRIOL, professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille. Préface du Doyen G. MORIN. — Un volume de 108 pages, avec 47 figures et 4 tableaux (16,5 x 25). 28 F. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

La plongée sous-marine en apnée, sans scaphandre autonome, est devenue depuis quelques années un sport populaire; la facilité trompeuse de la technique utilisée, le faible coût de l'équipement, la joie de la découverte des fonds côtiers, l'espoir (souvent déçu) de ramener du poisson, ont largement contribué à son succès et à son développement. En même temps se multiplient les championnats; mais aussi le nombre des accidents et des incidents augmente, frappant surtout les plongeurs entraînés qui surestiment souvent leurs possibilités, et les novices qui sous-estiment les difficultés. Les cas mortels sont très fréquents, car le public en général, et même les "vieux plongeurs", sont peu avertis des dangers d'un sport réputé inoffensif.

C'est pourquoi il a paru utile de réunir dans cet ouvrage les notions fondamentales concernant la plongée en apnée.

Les problèmes physiologiques sont abordés par la voie instructive de la physiologie comparée; les étonnantes performances dont sont capables les mammifères plongeurs résultent de dispositions anatomiques particulières, et de mécanismes physiologiques simples, presque inexistant chez l'homme. Les bases physiologiques de la plongée en apnée, les mécanismes des accidents ou des incidents frappant les plongeurs, les effets de l'entraînement sont exposés en termes aussi simples que possible, en insistant sur les limites de sécurité à respecter. Un chapitre est consacré à la lutte contre le froid en milieu aquatique. Par contre, l'aspect technique (appareillage, tactiques de chasses, etc...) a volontairement été laissé de côté; de même, pour éviter de faire double emploi avec d'autres ouvrages, il n'a pas été jugé utile d'exposer la pathogénie et les manifestations des accidents communs à tous les sports nautiques (noyades, accidents dus à la faune et à la flore) ou aux différents types de plongée sous-marine (barotraumatismes sinusaux et auriculaires, surpression pulmonaire, etc...). Par contre, l'auteur a insisté sur la genèse des accidents propres à la plongée en apnée.

Cet ouvrage rassemble donc en peu de pages, sous une forme claire et concise, le minimum de faits essentiels que devraient connaître tous ceux qui s'intéressent à ce sport. Les médecins des rivages maritimes, les professeurs et moniteurs de sports aquatiques, les plongeurs eux-mêmes y trouveront les explications de base leur permettant de comprendre les mécanismes physiologiques et physiopathologiques de la plongée en apnée, et par là même d'éviter les accidents dus à l'imprudence, par méconnaissance des limites à observer.

Méthodes d'évaluation toxicologique des substances ajoutées intentionnellement ou non aux aliments. Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. Organisation mondiale de la Santé, Série de Rapports techniques, No 348, 28 pages. Prix \$0.60.

Depuis de nombreuses années, la toxicité possible des nombreux produits chimiques qui peuvent être ajoutés intentionnellement ou non aux aliments est étudiée avec attention par des comités mixtes d'experts FAO/OMS. Il faut régulièrement remettre à jour les méthodes d'évaluation toxicologique pour tenir compte des résultats des dernières recher-

La formule originale de la povidone-iodé.
*Purdue Frederick vous offre maintenant
7 préparations BETADINE composées
conformément à la formule povidone-
iodé originale:*

**Chirurgical
BETADINE**

**Solution
BETADINE**

**Gelée Vaginale
BETADINE**


**Injection Vaginale
BETADINE**

**Shampooing
BETADINE**

**Vaporisation
BETADINE**

**Gargarisme/
Antiseptique Buccal
BETADINE**

Renseignements détaillés sur demande.

 **THE PURDUE FREDERICK
COMPANY (CANADA) LTD.**
TORONTO, ONTARIO

MEMBRE

ACFP

ches: mise au point constante de méthodes d'analyse nouvelles et plus sensibles, progrès remarquables réalisés dans l'étude du métabolisme au niveau moléculaire, découvertes faites en biologie moléculaire et dans la connaissance de la structure et de l'ultrastructure des cellules et tissus, adoption de la microscopie électronique et des méthodes histo-chimiques par la plupart des laboratoires d'anatomo-pathologie et de toxicologie, tels sont quelques-uns des faits récents qui ont d'importantes répercussions sur l'étude et le contrôle des additifs alimentaires.

L'OMS a réuni en 1966 un groupe scientifique chargé d'examiner les critères appliqués à l'établissement d'un "apport quotidien admissible" pour les additifs alimentaires et de proposer des études supplémentaires sur les méthodes toxicologiques utilisées pour l'évaluation de ces substances afin d'en garantir l'innocuité pour le consommateur.

Le rapport du groupe scientifique donne un aperçu de l'évolution qui s'est produite dans les diverses disciplines liées à cette question et recommande des solutions pour certains problèmes particuliers rencontrés dans l'évaluation toxicologique des additifs alimentaires. Il indique également les sujets sur lesquels des recherches plus poussées seraient particulièrement nécessaires.

Infections à Wuchereria et à Brugia: Deuxième rapport du Comité OMS d'experts de la Filariose. Organisation mondiale de la Santé: Série de Rapports techniques, 1967, No 359, 50 pages. Prix: \$1.00.

La filariose suscite actuellement beaucoup d'inquiétudes, en particulier dans les pays en voie de développement où des modifications rapides du milieu favorisent la propagation de la maladie. L'expansion incontrôlée des secteurs urbains aboutit à la formation de nouveaux gîtes larvaires pour le moustique vecteur et les risques de transmission sont accrus par les mouvements de population. Les vastes campagnes que certains pays ont entreprises contre la filariose n'ont pas toujours donné les résultats escomptés. Si les demi-échecs enregistrés peuvent être imputés, jusqu'à un certain point, à des causes extrinsèques telles que le manque de crédits et la pénurie de personnel qualifié, ils sont peut-être également dus, en partie, aux divergences d'opinion qui subsistent sur les moyens les plus efficaces et les plus économiques d'appliquer les mesures de lutte imaginées jusqu'ici.

Dans son rapport, le Comité OMS d'experts passe en revue les acquisitions qui sont venues récemment enrichir notre connaissance de la filariose et formule des recommandations concernant la recherche sur les nombreux problèmes encore mal éclaircis. On y trouve un exposé détaillé des méthodes et techniques permettant de réunir et d'analyser, dans des conditions normalisées, les données indispensables pour caractériser une situation épidémiologique locale et évaluer l'efficacité des mesures de lutte. Les avantages et inconvénients respectifs de la chimiothérapie et de la destruction des moustiques vecteurs comme moyens de combattre la filariose y sont mis en parallèle. Comme l'insuffisance de la documentation actuelle rend difficile une évaluation quantitative exacte des divers moyens de lutte antifilarienne, le Comité recommande que des projets pilotes soient entrepris dans différentes régions géographiques afin que l'efficacité de ces moyens, employés séparément ou en association, puisse être valablement appréciée dans différentes conditions épidé-

Tandéaril® Geigy dans le traitement prolongé des affections rhumatismales

Posologie

Traitement médical: Dose d'attaque: 400 à 600 mg (4 à 6 dragées) par jour, répartie en plusieurs prises, durant 2 à 3 jours. *Dose d'entretien:* la plus petite dose efficace possible, soit, habituellement 100 à 300 mg (1 à 3 dragées), mais pas plus de 400 mg (4 dragées) par jour, en plusieurs prises.

Réactions secondaires

Les réactions graves sont rares. Il peut parfois se produire des troubles gastriques (réduits au minimum par la prise de Tandéaril avec du lait, ou aux repas), une rétention modérée de sodium et d'eau, ou de légères éruptions cutanées.

Précautions d'emploi

Oedème clinique. Faire des numérations globulaires complètes avant le traitement et à intervalles réguliers par la suite. Le malade doit signaler immédiatement: accès de fièvre, mal de gorge, lésions buccales, méléna, ganglions douloureux.

Contre-indications

Allergie médicamenteuse, ulcère gastrique, diverticulite ou dyscrasie sanguine. Atteinte cardio-vasculaire, hépatique ou rénale grave, ou hypertension.

Présentation

Tandéaril: (monohydrate de la 1-phényl-2-(p-hydroxyphényl)-3, 5-dioxo-4-n-butylpyrazolidine): dragées brun clair, à 100 mg.

Renseignements complets sur demande, ou par l'entremise de votre visiteur médical Geigy; également publiés dans le *Vademecum International*.



Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, Qué.

QUESTION DE CHOIX

dans le
traitement prolongé
des affections
rhumatismales

Lequel choisir?
Celui qui offre:
efficacité maximale
et risque minimal
d'effets secondaires
graves.

Choix judicieux qui repose sur
une vaste expérimentation, le

TANDÉARIL

oxyphenbutazone

offre:

- soulagement rapide des douleurs et de l'inflammation
- amélioration de la motilité articulaire
- efficacité soutenue
- posologie d'entretien faible
- action plus puissante que celle des salicylés
- risque moindre d'effets secondaires graves qu'avec d'autres traitements de puissance égale
- absence de phénomènes de rebond ou de sevrage

miologiques. En outre, le Comité recommande notamment de créer des centres de référence pour l'identification de tout matériel parasitologique qui sera recueilli, d'intensifier la recherche de composés filaricides et d'activer les travaux sur la biologie du vecteur et la lutte antivectorielle.

Comité OMS d'experts du Paludisme. Treizième rapport. Organisation mondiale de la Santé: Série de Rapports techniques, 1967, 62 pages. Prix: \$1.00.

Si 950 millions d'habitants de territoires naguère impaludés sont aujourd'hui considérés comme à l'abri d'une transmission active du paludisme, 640 millions d'êtres humains vivent encore dans des zones où la transmission persiste. Près d'un tiers d'entre eux se trouvent en Afrique tropicale où, à de rares exceptions près, il n'a pas été possible jusqu'ici d'entreprendre des programmes d'éradication.

Dans son treizième rapport, le Comité OMS d'experts du paludisme examine les raisons auxquelles tient l'état inégal d'avancement des travaux d'éradication et recommande certaines mesures pour venir à bout des difficultés rencontrées. Il commence par dresser le bilan actuel des programmes d'éradication du paludisme dans les diverses régions de l'OMS. Les progrès les plus notables ont été accomplis dans les trois régions des Amériques, de l'Asie du Sud-Est et de l'Europe où le paludisme a déjà été éliminé de très vastes secteurs. Dans les deux régions de la Méditerranée orientale et du Pacifique occidental, les programmes en cours d'exécution s'annoncent assez bien. L'OMS soutient en ce moment 42 programmes. Pour huit de ceux-ci, le Comité estime que le succès ne pourra être escompté à moins de changements radicaux. L'attention est appelée sur un certain nombre de déficiences dans la planification ou à d'autres égards qui expliquent les échecs enregistrés dans le passé. Des recommandations formulées touchant les moyens d'assurer un financement adéquat, le recrutement et la formation du personnel, et les méthodes applicables à la solution de divers problèmes techniques.

Le Comité suggère qu'on s'attache vigoureusement à parachever l'éradication dans de vastes régions naturelles où ne subsistent que quelques foyers de transmission — par exemple dans celle qui borde la Méditerranée, où de nouveaux programmes devraient être mis en œuvre dans des pays s'étendant entre la République Arabe Unie à l'est et le Maroc à l'ouest.

En ce qui concerne l'Afrique au sud du Sahara, il est souligné dans le rapport "que l'éradication du paludisme du continent africain est une condition essentielle de l'amélioration du sort des populations africaines et qu'en outre elle diminuerait le danger que représente pour les autres régions la persistance d'un vaste réservoir d'infection". Malheureusement, la plupart des États intéressés ne disposent ni d'une infrastructure sanitaire adéquate, ni des ressources matérielles et humaines suffisantes pour se lancer dans un programme d'éradication. Le Comité recommande que, dans l'immédiat, les activités antipaludiques soient intensifiées et intégrées aux services sanitaires nationaux. De telles activités "sont de nature à faciliter le développement des services de santé généraux, à en améliorer la qualité et à en stimuler la création dans les régions où ils font encore défaut".

Dans tous les pays en voie de développement, un programme pré-éradication, axé sur le développement des ser-

vices sanitaires de base, apparaît comme le préliminaire logique d'une campagne d'éradication proprement dite. Il est recommandé dans le rapport que l'OMS aide les gouvernements à adapter convenablement les programmes de ce genre aux besoins particuliers de chaque pays et envisage la préparation d'un manuel qui précise les objectifs de la pré-éradication et les impératifs administratifs et opérationnels à respecter.

Sécurité d'emploi des pesticides en santé publique. Seizième rapport du Comité OMS d'experts des Insecticides. Organisation mondiale de la Santé: Série de Rapports techniques, 1967, 71 pages. Prix: \$1.00.

Étant donné l'emploi très répandu qui est fait des pesticides dans les programmes de santé publique, on est tenu d'examiner constamment les propriétés toxicologiques de ces substances, ainsi que les précautions dont doivent s'entourer les manipulateurs et les utilisateurs. Ce rapport d'un comité OMS d'experts traite principalement des insecticides récents, organo-phosphorés et à base de carbamates, qui servent à lutter contre les moustiques.

Le rapport présente un résumé des connaissances actuelles sur le mode d'action de ces composés quand ils sont absorbés par l'organisme humain et décrit les signes et symptômes de l'intoxication qui en résulte. Les carbamates comme les produits organo-phosphorés inhibent l'activité de la cholinestérase, de sorte que le dosage de la cholinestérase sanguine constitue non seulement un moyen de diagnostic, mais aussi un indice d'exposition chez les sujets qui ne présentent ni signes ni symptômes. Six méthodes de dosage de l'activité cholinestérasique sont examinées en détail.

Pour ces deux groupes de composés, l'atropine est l'antidote de choix mais, dans le cas de quelques insecticides organo-phosphorés, il y a des oximes — ceux qui réactivent les cholinestérases phosphorylées (pralidoxime, toxogonine) — qui renforcent l'action de l'atropine. Dans les cas graves, il faut parfois pratiquer la respiration artificielle.

Pour assurer la sécurité, il faut avant tout choisir et former avec soin le personnel, lui fournir des vêtements protecteurs convenables, lui imposer des règles d'hygiène et le soumettre à un contrôle médical. Ces mesures font l'objet d'une brève description et sont suivies d'une analyse des précautions à prendre pour réduire au maximum l'exposition pendant les pulvérisations et pour protéger les occupants des habitations traitées.

Les applications de douze nouveaux insecticides sont passées en revue avec l'indication, pour chaque produit, des données toxicologiques obtenues jusqu'ici.

Le rapport contient également une étude détaillée sur l'emploi du dichlorvos pour la désinsectisation des aéronefs; il en ressort que, appliqué correctement au moyen d'un diffuseur automatique, cet insecticide ne comporte de risques ni pour les passagers ni pour l'équipage. Aussi l'utilisation systématique de cette méthode de désinsectisation peut-elle être recommandée.

La rage: Techniques de laboratoire. Par divers auteurs, 2^{ème} édition, 1967. (Organisation mondiale de la Santé: Série de Monographies, No 23), 178 pages. Prix: \$5.25.

Depuis la publication, en 1954, de la première édition de cette monographie, de nombreux progrès ont été accomplis en



Sans l'ombre d'un doute...

**Sans
l'ombre
d'un
doute**

Butazolidine[®] **phénylbutazone**

Recherche Geigy
Formulation Geigy
Développement .. Geigy
Données Geigy
Expérience Geigy
Garantie Geigy



Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited, Montréal 9, Qué.

MEMBRE
ACFP
G-1989F

ce qui concerne le diagnostic de la rage au laboratoire et les méthodes de fabrication du vaccin. Cette seconde édition a donc été complètement revue et plusieurs chapitres nouveaux ont été ajoutés. Excepté peut-être pour les techniques des anticorps fluorescents, presque toutes les méthodes exposées sont utilisables dans les laboratoires assez modestement équipés, car elles n'exigent ni un matériel compliqué ni un personnel hautement spécialisé. C'est pourquoi ce manuel sera particulièrement utile aux pays en voie de développement.

Un nouveau chapitre intitulé "Rôle du laboratoire dans le diagnostic et la prévention de la rage" indique brièvement les avantages et les inconvénients comparés des différentes techniques de diagnostic ainsi que les méthodes utilisées pour la fabrication et l'épreuve d'activité des vaccins et des sérums. La préparation des tissus animaux pour le diagnostic histopathologique et pour les essais biologiques fait l'objet d'un exposé détaillé ainsi que la recherche extemporanée des corps de Négri après coloration des échantillons. En plus de l'épreuve d'inoculation à la souris et de l'épreuve de séro-neutralisation du virus qui figuraient déjà dans la première édition, ce manuel décrit l'emploi de la technique des anticorps fluorescents appliquée avec succès au diagnostic de la rage et un chapitre est consacré aux techniques de diffusion en milieu gélifié mises au point depuis peu.

Les chapitres sur les vaccins type Fermi et type Semple ont été remis à jour; sont également décrites: l'utilisation de cerveaux de rats à la mamelle pour la préparation de vaccin antirabique exempt du facteur paralysant, l'inactivation par les rayons ultraviolets et la préparation sur embryons de poulets de vaccins destinés à l'usage vétérinaire. La lyophilisation a été appliquée avec succès à plusieurs de ces vaccins.

L'exposé des épreuves d'activité a été peu modifié. Toutefois, une brève description de l'épreuve NYLAR, épreuve du type extinction de l'antigène employé pour le vaccin vivant modifié, a été ajoutée. La partie concernant la production et l'essai du sérum antirabique thérapeutique a fait l'objet d'une révision complète et elle a été considérablement augmentée pour tenir compte des progrès récents. Parmi les acquisitions les plus intéressantes de ces dernières années, il faut citer le succès de la propagation du virus rabique en culture tissulaire; bien qu'elle reste, pour l'instant, du domaine de la recherche, la culture tissulaire est appelée à un développement important dans l'avenir, aussi bien comme technique de diagnostic que pour la fabrication des vaccins antirabiques. Les méthodes applicables dès maintenant sont passées en revue dans le dernier chapitre.

LIVRES REÇUS DEPUIS LE 21 AOÛT 1967

Atlas of surgical operations par R. M. ZOLLINGER et R. M. ZOLLINGER Fils, Vol. II — Collier-MacMillan Canada, Ltd., édit., Toronto, 1967.

New aspects of the mental health services par Hugh FREEMAN et James FARNDALE. Pergamon Press, édit., Oxford, London, New York, Toronto, 1967.

Dents depulpées et pathologie générale par M. LEPOIVRE, P. CHIKHANI et coll. Expansion Scientifique Française, édit., Paris, 1967.

Comité OMS d'experts de la filarose — 2e rapp. Organisation mondiale de la Santé, édit., Genève, 1967.

L'écologie des moustiques — Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. Org. mondiale de la Santé, édit., Genève, 1967.

Traitement et évacuation des déchets — Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. Org. mondiale de la Santé, édit., Genève, 1967.

Les méthodes d'étude épidémiologique des maladies chroniques — 11e rapport du Comité OMS d'experts des statistiques sanitaires. Org. mondiale de la Santé, édit., Genève, 1967.

Principes applicables à la recherche des effets tératogènes éventuels des médicaments — Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS. Org. mondiale de la Santé, édit., Genève, 1967.

Les organes artificiels par Henry ROBERT, Presses Universitaires de France, édit., Paris, 1967.

Cancer research today par I. BERENBLUM. Pergamon Press, édit., Oxford, London, New York, Toronto, 1967.

Canadian cancer conference — Proceedings of the 7th Can. Cancer Research Conference, Honey Harbour, Ont. 1966. — Pergamon Press, édit., Oxford, London, New York, Toronto, 1967.

Besoins en vitamine A, thiamine, riboflavine et niacine. Rapport d'un groupe mixte FAO/OMS d'experts. Org. mondiale de la Santé, édit., Genève, 1967.

Les maladies parasitaires par Henri GALLIARD. Presses Universitaires de France, édit., Paris, 1967.

L'année endocrinologique par M. ALBEAUX-FERNET et coll. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

L'ostéomalacie — symposium publié par D.J. HIOCO. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

Abrégé de pathologie endocrinienne et métabolique par Jean LEDERER. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

Précis de pathologie médicale — tome I — Généralités, maladies infectieuses, par H. PÉQUIGNOT et coll. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

Précis et pathologie médicale — tome VII — Maladies métaboliques, reins, intoxications, par H. PÉQUIGNOT et coll. Masson et Cie, édit., Paris, 1967.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA EN 1898

Novembre 1898

COMITÉ D'ÉTUDES MÉDICALES

Séance du 20 octobre 1898

Présidence de

M. le professeur Mignault

INVAGINATION INTESTINALE

M. Merrill

Je vous présente la pièce anatomique d'un cas que l'on rencontre assez rarement en pratique. Il s'agit d'un garçon de 14 ans, collégien, en promenade chez lui pendant les vacances de Noël, qui fut pris le matin, après avoir mangé abondamment de la crêpe au lard, de troubles du côté de l'abdomen, consistant surtout en douleurs et vomissements. Le médecin de la famille pensa à une indigestion et traita le malade en conséquence. Les symptômes s'aggravant, il me fit demander en consultation. Nous trouvâmes tous les symptômes d'une péritonite aiguë: le ventre est ballonné et sensible, les vomissements sont déjà fécaloïdes. Comme deux enfants ont déjà succombé à la tuberculose dans la famille, nous pensons à une péritonite tuberculeuse. L'intervention chirurgicale nous paraît urgente. Le jeune garçon est amené à l'Hôtel-Dieu le soir; il meurt dans la nuit.

A l'autopsie, nous trouvons les intestins très dilatés et dans le petit bassin, ce boudin énorme que je vous présente et qui est constitué par la partie moyenne de l'intestin grêle invaginé.

Ce cas nous démontre que le diagnostic n'en est pas toujours facile à faire et qu'il n'est pas bon de retarder l'intervention chirurgicale même en cas de doute.

M. Dubé — Le mécanisme de l'intussusception est difficile à expliquer. A la Maternité, dans une série de 300 autopsies, nous avons rencontré très fréquemment cette lésion chez les bébés. Quelques auteurs prétendent que c'est chez eux une lésion agonique, résultat d'une convulsion intestinale. Ce qui m'a frappé cependant, c'est le manque de fixité de l'intestin à la paroi postérieure de l'abdomen. L'intestin chez les bébés est très mobile sur son mésentère. Ceci me paraît être une cause prédisposante. Cependant, comme il nous est encore difficile, à la Maternité, de faire prendre des obser-

vations dans les salles, je ne puis vous rapporter de cas constatés chez le vivant. Dans une autopsie, nous avons trouvé une intussusception du côlon descendant.

S'il est vrai que pour que la lésion se produise, il faut qu'un segment limité de l'intestin soit dilaté, paralysé et immobile, on devrait la rencontrer dans la gastro-entérite des bébés, puisque l'autopsie nous révèle souvent les segments intestinaux dilatés, probablement par une fermentation localisée.

M. Marien — Il est à noter que l'invagination se fait le plus souvent à la valvule iléo-cœcale; c'est le petit intestin qui s'invagine dans le côlon. Dans le cas actuel, la dissection de la pièce permettra peut-être de trouver que le point de départ de la lésion a été le diverticule de Meckel. La lésion ne produit pas toujours des symptômes aigus immédiats; on peut souvent, quatre ou cinq jours avant les accidents, déceler un boudin dans la cavité abdominale.

M. Merrill — (en réponse à une question) — Non, il n'y avait pas de traces d'aliments dans l'intestin, mais seulement du liquide. Le jeune garçon, trois mois auparavant, avait eu une attaque du même genre qui n'avait pas duré.

M. Dubé — L'intervention chirurgicale, lorsqu'elle a lieu 60 heures après le début des accidents, n'empêche pas la mort de survenir; c'est ce qui résulte d'une statistique de 103 cas publiés à New York. Dans les premières heures, on peut tenter un traitement médical. Chez un bébé, dans les premières 24 ou 48 heures, on peut, après l'avoir mis sous l'influence du chloroforme, essayer une insufflation gazeuse ou une injection d'eau tiède dans l'intestin. Chez l'adulte, on peut tenter le lavement électrique.

ENDOMÉTRITE EXFOLIANTE OU DYSMÉNORRHÉE MEMBRANEUSE

M. Parizeau

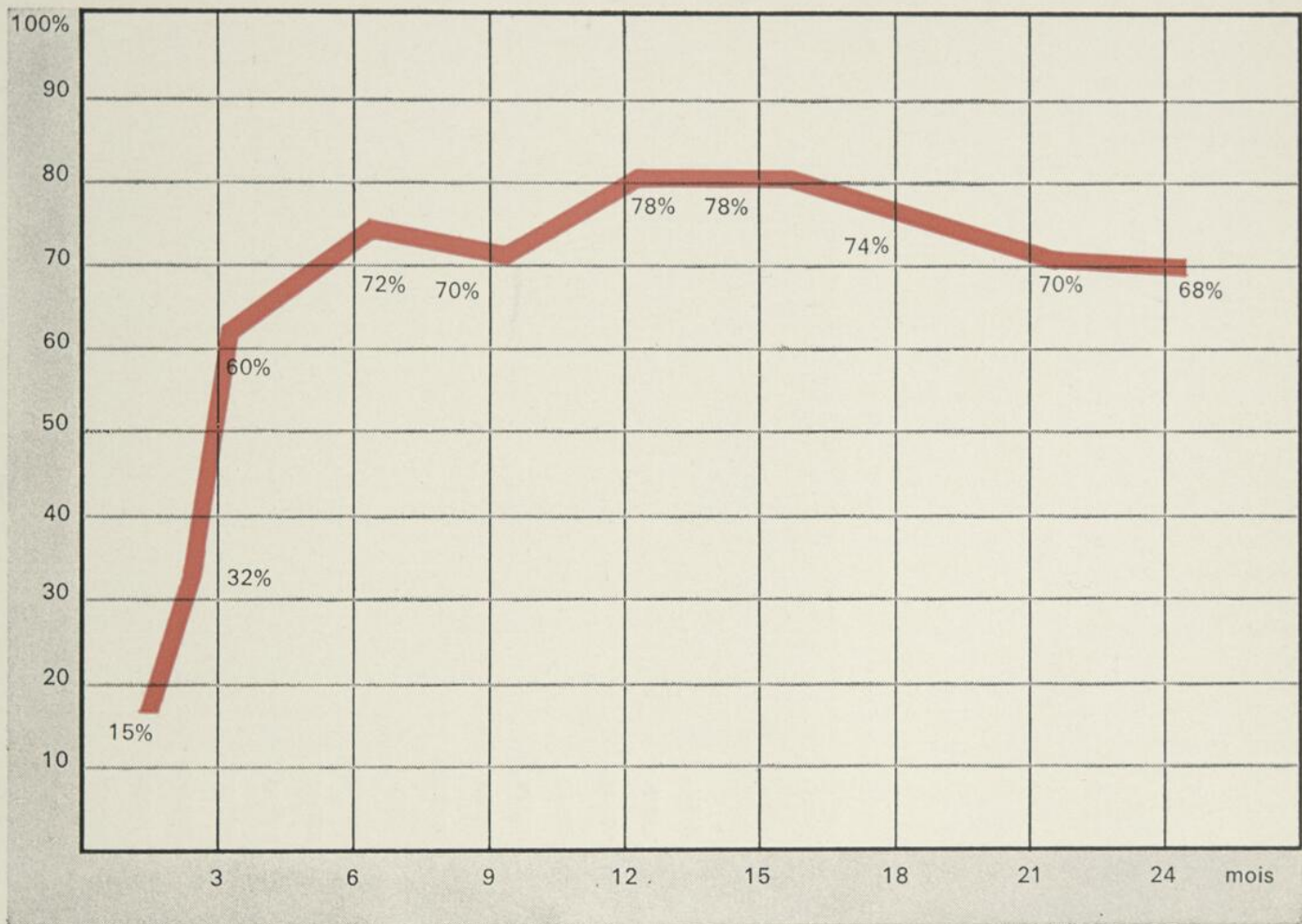
La pièce que je mets sous vos yeux, messieurs, sans être une rareté, est une de celles qui puissent attirer notre attention et la retenir même quelques instants. En voici, du reste, la description. C'est une sorte de sac à deux faces triangulaires, limitant une cavité également triangulaire; les trois angles sont remplacés par des ouvertures. L'une des faces est anfractueuse, mais,

présente cependant un revêtement lisse; l'autre, rugueuse, est munie de petits prolongements blanchâtres.

Quant à l'histoire de cette pièce, elle est brève mais instructive, je crois. C'est l'observation d'une de mes patientes que je livre à votre appréciation. Cette dame, réglée à seize ans, n'eut jamais depuis lors, aucun ennui de ce côté. Mariée depuis quelques années, elle accoucha, il y a huit mois, je pense, dans des circonstances très laborieuses. Cependant, il n'y aurait eu aucune complication et les "relevailles" auraient été des plus heureuses. Mais le retour des règles s'est fait attendre près de trois mois. Si bien, que ma cliente se crut de nouveau enceinte. Heureusement, l'apparition de ses règles vint lui enlever toute inquiétude. La menstruation fut à ce moment très facile et très abondante. La chose se répéta les mois suivants. Mais un retard d'un mois vint de nouveau effrayer cette dame. C'est alors qu'elle vint me consulter. En dehors de ce retard, elle accusait de fortes douleurs dans le bas du ventre avec irradiations lombaires. Je l'examinai et pus constater les signes d'une métrite bien caractérisée du col, au niveau duquel existait une forte déchirure. En raison de la disparition des règles et de la possibilité d'une nouvelle grossesse, je conseillai à cette dame un traitement plutôt léger, c'est-à-dire des injections tièdes au sublimé. Quinze jours après le début de ce traitement, les règles réapparurent avec de fortes douleurs. L'écoulement était considérable. Vers le quatrième ou cinquième jour, la malade rendit quelques caillots et finalement la pièce que vous avez entre les mains. Très effrayée, croyant à un avortement, elle accourut et me porta l'objet en question.

Un premier examen me permet de rassurer cette dame et de lui apprendre qu'elle avait rendu en bloc sa muqueuse utérine, ce qui la faisait rentrer dans le cadre des cas peu ordinaires. Faut-il dire, avec l'ancienne idée, que cette dame a eu de la dysménorrhée membraneuse, ou avec Pozzi et l'école moderne, est-il logique de penser que cette chute de la muqueuse est le fait d'une inflammation locale. L'histoire du cas devra, je le pense, vous faire pencher vers l'idée moderne. En effet, la malade n'a jamais présenté, jeune fille, aucun trouble analogue, les menstrues ne lui causaient aucune sorte d'ennui. Elle se marie, rien ne change. Elle a un enfant,

Persantine



Traitement à long terme de l'insuffisance coronarienne

Deux cents malades souffrant d'angine de poitrine furent traités à la Persantine durant 2 ans ou plus. On évalua leur état à tous les trois mois.

Résultats :

"...environ 70% des malades bénéficièrent d'un traitement à long terme au dipyridamole oral..." "Chez ces malades, l'amélioration se maintient habituellement au degré obtenu après six mois de traitement."

(Griep, A. H.: An Approach to Long-Term Therapy of Ischemic Heart Disease, Vasc. Dis. 1 :229, 1964).

Persantine 2,6 bis di(2-hydroxyéthyl)amino-4,8-bis (1-pipéridyl) pyrimido-(5,4-d)-pyrimidine. Dragées à 25 mg.

Posologie 50 mg (2 dragées) trois fois par jour, prises au moins une heure avant les repas.

Réactions secondaires De temps à autre une céphalée peut se produire au début du traitement. On a signalé, bien que rarement, de l'irritation gastrique, réaction qu'on peut éviter en prenant les dragées avec un verre de lait.

Contre-indications Aucune contre-indication spécifique n'est connue.

Guide thérapeutique complet sur demande.



Produits Boehringer Ingelheim
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, Qué.

subit une forte déchirure du col, voit ses règles deux mois de suite et finalement présente des troubles de métrite marquée, suivis enfin de la chute de la muqueuse utérine.

Voilà, je pense, une histoire qui cadre parfaitement avec la théorie de Pozzi à laquelle décidément je me range. Voilà pourquoi j'ai intitulé ceci, "Endométrite exfoliante" et non pas "Dysménorrhée membraneuse".

M. Marien — A-t-on fait l'examen histologique pour s'assurer si l'on a bien affaire à la muqueuse ?

M. Merrill — Y a-t-il eu hémorragie abondante ?

M. Mignault — Dans ces cas de dysménorrhée membraneuse, la membrane rejetée est-elle toujours épithéliale ? Je serais curieux de savoir si la membrane, quelquefois, ne rappelle pas par sa composition celles qui sont rejetées dans l'entérite membraneuse. Il est vrai qu'on n'en connaît pas beaucoup la nature anatomique. J'ai assisté dernièrement dans une maison religieuse, à une épidémie d'entérite membraneuse; je n'ai pas pu m'en expliquer la cause.

M. Hervieux — La muqueuse déciduale, après l'accouchement, peut-elle être expulsée deux fois ? Si oui, n'était-ce pas réellement un cas d'avortement ?

M. Parizeau — Je me propose de faire l'examen histologique; mais j'ai tenu à montrer la membrane intacte afin de faire constater que nous avons bien ici la forme en triangle de la cavité utérine, avec les trois ouvertures correspondant l'une, plus grande, au col, les deux autres, plus petites, aux trompes. L'hémorragie a été moins abondante que dans les menstrues habituelles de la malade. Il est possible que la chute de la muqueuse déciduale puisse se répéter après l'accouchement, mais dans un laps de temps assez restreint. Ici, la malade avait accouché huit mois auparavant; elle avait eu depuis deux menstruations régulières. Puis elle avait sauté un mois, et enfin est survenue la présente menstruation.

Enfin il est bon de se rappeler qu'il existait une métrite caractérisée et facilement reconnaissable.

M. Dubé — Ce cas me rappelle une vieille fille vierge, morte à 40 ans, et chez qui nous avons trouvé à l'autopsie une matrice infantile, très petite. Cette femme avait toujours eu des

menstruations difficiles depuis l'âge de 14 ans, époque à laquelle elle avait fait une chute sur le périnée. Trois mois avant sa mort, elle avait passé, dans une menstrue difficile, un morceau charnu qui n'a pas été conservé. Il s'agissait probablement, comme ici, d'une métrite chronique exfoliatrice.

Sommeil calme

médomine®
MEDOMINE
hypnotique/sédatif

Réveil agréable

La Médomine, marque d'heptabarbital, est disponible sous forme de comprimés à 200 mg.

Renseignements complets procurables de votre représentant médical Geigy; également publiés dans Vademecum International.



Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, Qué.

NOUVELLES PHARMACEUTIQUES

PARKE-DAVIS PRÉSENTE UN NOUVEAU PRODUIT BIOLOGIQUE POUR LE TRAITEMENT ET LA PRÉVENTION DU TÉTANOS

La compagnie Parke-Davis a annoncé la mise sur le marché d'un nouveau produit biologique destiné à prévenir et à traiter le tétanos.

M. Clifford A. Rogers, vice-président et directeur général de Parke-Davis, à Montréal, a annoncé que le nouveau produit, IMMU-Tétanos, est une solution concentrée stérile d'antitoxine tétanique humaine sous forme de gamma-globuline.

M. Rogers déclare que ce nouveau produit biologique, dérivé du sang humain adulte, présente trois avantages sur les antitoxines d'origine animale.

L'immunoglobuline tétanique (humaine) peut être injectée sur-le-champ, sans épreuve antérieure de sensibilité parce qu'elle n'entraîne pratiquement aucune des réactions communes à l'antitoxine chevaline; deuxièmement, on administre une plus faible dose d'IMMU-Tétanos; et finalement, elle assure une période de protection plus longue et plus prévisible, selon M Rogers.

Cette nouvelle préparation biologique est utilisée pour assurer une immunisation immédiate et temporaire à toute personne qui aurait reçu une blessure pouvant entraîner le tétanos; elle est indiquée, à dose plus élevée, pour le traitement du tétanos clinique.

IMMU-Tétanos est mis sur le marché en fiole Steri-Vial de Parke-Davis, contenant 250 unités d'antitoxine tétanique d'origine humaine.

OVULEN* 0.5 mg

Diacétate d'éthinodiol avec mestranol

L'Ovulen 0.5 mg, dans son activité globale, est estrogénique. Il a été créé pour répondre aux desiderata de cer-

taines catégories de femmes dans le domaine de la contraception par voie buccale: les femmes de plus de 35 ans qui approchent de la ménopause et qui peuvent ressentir les symptômes d'une insuffisance estrogénique progressive; les femmes qui ont éprouvé les réactions secondaires désagréables d'une "pseudo-grossesse" alors qu'elles prenaient d'autres contraceptifs per os et, enfin, les femmes qui ont l'intention de

recourir à ce moyen de limiter leur progéniture pendant une longue période.

Indications et posologie. L'Ovulen 0.5 mg est créé spécialement pour servir de contraceptif per os.

La patiente devra prendre un comprimé d'Ovulen 0.5 mg chaque jour pendant trois semaines, en commençant ce traitement le jour *cinq* du premier cycle menstruel (le jour *un* étant



'les trois ombres' ROBIN

**Soulagement
symptomatique
de la plupart des
états de tension
et d'anxiété**



Nack

"NOM DE MARQUE DES CAPSULES DE
CHLORHYDRATE DE CHLORDIAZEPOXIDE N.F."

Nack 5 NOIRE JAUNE en bouteille de 50 - 500

Nack 10 NOIRE GRISE en bouteille de 50 - 500

Nack 25 NOIRE BEIGE en bouteille de 50 - 500



LABORATOIRE OCTO LIMITÉE,
920 EST. PORT ROYAL - MONTRÉAL 12, P.Q.

le premier jour de saignement.) Arrêter pendant une semaine. Poursuivre la médication de cette façon: "trois semaines de pilules — une semaine sans pilules".

Expérience clinique. Une longue expérience clinique a permis de démontrer que l'Ovulen 0.5 mg est doté d'une efficacité de 100% dans son pouvoir d'inhiber l'ovulation, à condition d'être pris conformément aux directives.

5,729 femmes ont pris les comprimés d'Ovulen 0.5 mg, ou cours d'essais cliniques qui ont porté sur 47,070 femmes-cycles ou 3,620 femmes-années. Aucun cas de grossesse n'a été signalé qui ait pu être attribué à l'échec du médicament.

Contre-indications et précautions. Cancer génital ou mammaire pré-existant. Maladie ou dysfonctionnement hépatique pré-existant ou ictère. On devra empêcher la mère qui allaite de prendre l'Ovulen 0.5 mg pendant la période du postpartum immédiate, pour éviter que l'estrogène et la progestine du médicament ou leurs métabolites ne passent dans le lait maternel, ce qui risquerait d'affecter le nourrisson.

Antécédents de thrombophlébite ou d'embolie pulmonaire. L'Ovulen 0.5 mg est contre-indiqué en présence d'un saignement vaginal non diagnostiqué. Antécédents d'accident vasculaire cérébral, ou présence d'une perte inexplicée de la vision, vices de réfraction, diplopie et exophtalmie.

Avant de prescrire l'Ovulen 0.5 mg, procéder à un examen somatique complet de la patiente, y compris l'examen d'un frottis de Papanicolaou. Il faudra envisager la possibilité de causes non fonctionnelles à un saignement inter-cycle.

Si deux périodes menstruelles consécutives font défaut, il faudra d'abord s'assurer que la femme n'est pas enceinte et, dans l'affirmative, abandonner le médicament.

Dans le cas de céphalées graves, de vision embrouillée, de migraine ou de toute autre pathologie neuro-ophtalmique qui surviendrait brusquement alors qu'elles n'avaient jamais eu lieu auparavant, ou en présence de défauts du champ visuel, d'hémorragie rétinienne ou de stase papillaire, on suspendra la médication en attendant les résultats d'une enquête.

Le traitement à l'Ovulen 0.5 mg chez des femmes ayant des antécédents de dépression psychiatrique devra être attentivement suivi et la médication devra être abandonnée si une récurrence de cet état semblait imminente.

Il faudra envisager les effets possibles des estrogènes sur le métabolisme du calcium et du phosphore chez les femmes souffrant de maladies qui affectent le métabolisme de ces minéraux.

Un liomyome utérin risque parfois d'augmenter de volume au cours d'un

traitement progestatif. Les besoins d'insuline d'une diabétique peuvent changer pendant qu'elle prend des estrogènes. C'est un élément à considérer quand on prescrit l'Ovulen 0.5 mg à des diabétiques. Pour tenir compte de l'éventualité d'une rétention hydrique chez des patientes qui prennent l'Ovulen 0.5 mg, il faudra faire preuve de prudence chez les femmes qui souffrent d'une affection cardiaque ou rénale, d'épilepsie ou d'asthme.

(G. D. Searle & Co. of Canada Ltd.)

Sintrom[®]

anticoagulant oral

**pour
une action
uniformément
soutenue**

Geigy

Sintrom, marque d'acénocoumarol, est présenté en comprimés de 1 mg et 4 mg.

Bibliographie complète du Sintrom — 366 travaux jusqu'à ce jour.

Renseignements complets procurables sur demande, ou par l'entremise de votre représentant médical Geigy; également publiés dans le Vademecum International.

Produits Pharmaceutiques Geigy
Division de Geigy (Canada) Limited
Montréal 9, P.Q.

G-1918F



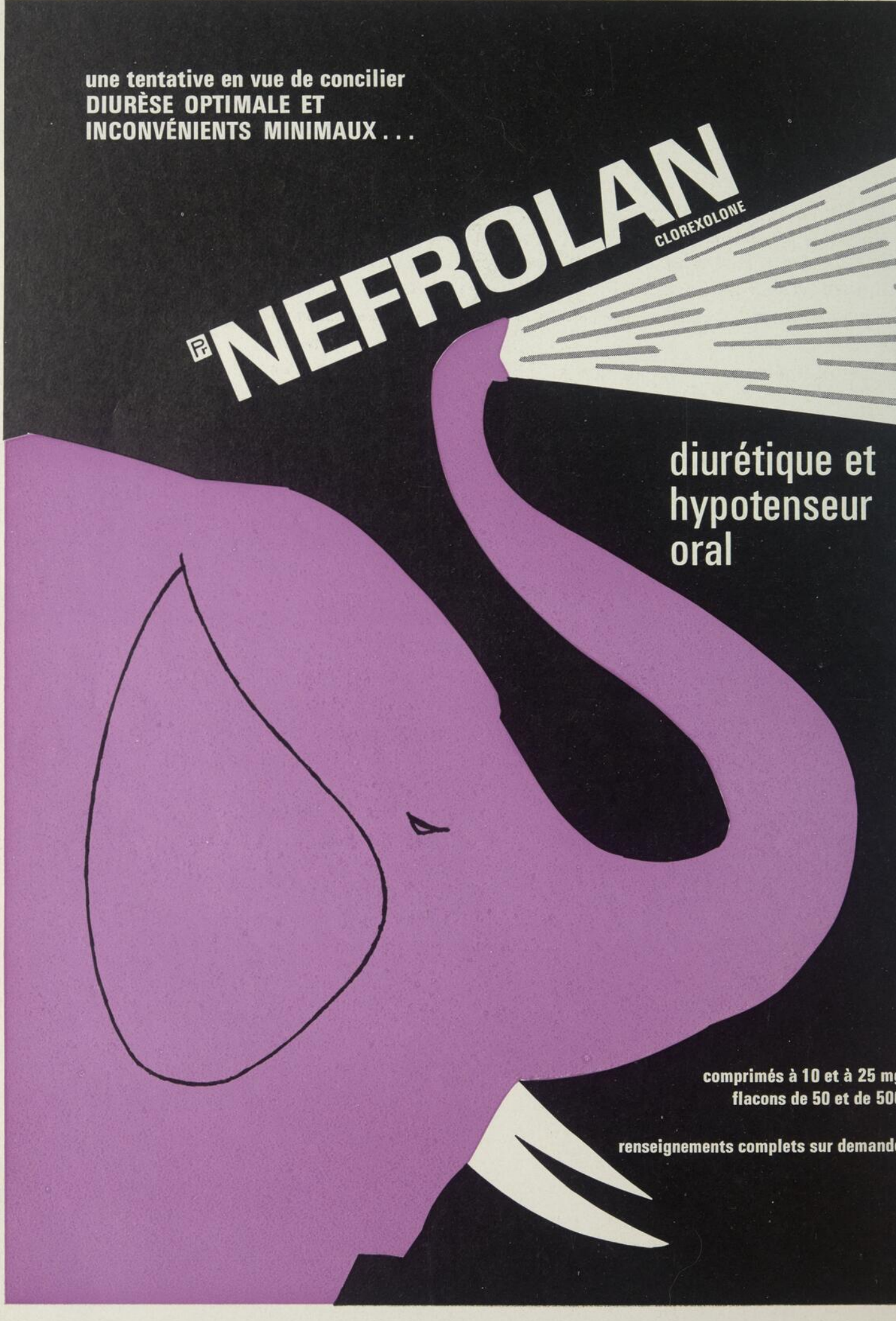
TABLE DES ANNONCEURS

Ames Company of Canada Ltd. (Labstix)	71	Merck, Sharp & Dohme of Canada Ltd. (Cogentin)	33
Astra Pharmaceuticals (Canada) Ltd. (Jectofer)	51	Ministère de la Santé et du Bien-Etre du Québec	65
Boehringer Ingelheim (Persantine)	83	Organon Inc. (Lyndiol - 22)	35
Ciba Ltée (Doriden)	Deuxième page de la couv.	Ortho Pharmaceuticals (Ortho-Novum 1 mg.)	7
Ciba Ltée (Locacorten/Otrivin)	31-32	Parke-Davis & Co. (Vi-Drape)	45-46
Collège Royal des Médecins et Chirugiens du Canada (Avis d'examens)	71	Parke-Davis & Co. (Ponstan)	54-55
Commission de la Fonction Publique du Canada	8-71	Pitman-Moore, Div. Dow Chemical of Canada Ltd. (Lirugen)	9-10
Corporation Pharmaceutique Française Ltée (Revitalose C 1000)	53	Pitman-Moore, Div. Dow Chemical of Canada Ltd. (Novahistine Expectorant)	69-70
Eli Lilly (Canada) Ltée (VC-K 500)	26	Poulenc Limitée (Surmontil)	1
Elliott-Marion Cie Ltée (Protensin)	4	Poulenc Limitée (Nefrolan)	88 - Troisième page de la couv.
Endo Drugs (Canada) Ltée (Percodan)	12	Purdue Frederick Co. (Canada) Ltd. (Senokot)	65
Endo Drugs (Canada) Ltée (Valpin-PB)	29	Purdue Frederick Co. (Canada) Ltd. (Betadine)	75
Fiduciaires de la Cité et du District de Montréal Ltée	6	Rougier Inc. (Algoverine)	Première page de la couv.
Geigy Pharmaceuticals (Hygroton)	41-42-43-44	Rougier Inc. (Kerabec)	73
Geigy Pharmaceuticals (Tandéaril)	76-77	Schering Corp. (Celestoderm-V)	5
Geigy Pharmaceuticals (Butazolidin)	79-80	Schering Corp. (Celestone Soluspan/Répétabs)	14-15
Geigy Pharmaceuticals (Médomine)	84	Schering Corp. (Etrafon)	24-25
Geigy Pharmaceuticals (Sintrom)	86	Searle, G. D. & Co. of Canada Ltd. (Ovulen 0.5 mg.)	2-3
Glaxo-Allenburys (Canada) Ltd. (Ceporan)	63-64	Sherman Laboratories Limited (Persistin)	18
Herdt & Charton Inc. (Broncho-Grippol)	47	Sherman Laboratories Limited (Elixophylline)	28
Herdt & Charton Inc. (Sulfarlem)	49	Smith, Kline & French (Dyazide)	39
Hoechst Pharmaceuticals of Canada Ltd. (Orinase)	59	Sterling Drug Company (Canadian Aspirin)	36
Hoechst Pharmaceuticals of Canada Ltd. (Chloronase)	61	Strasenburgh Co. of Canada (Ionamin)	38
Laboratoire Nadeau Ltée (Ovoquinol)	Quatrième page de la couv.	Strasenburgh Co. of Canada (Tussionex)	40
Laboratoire Octo Ltée (Cortiment)	11	Strasenburgh Co. of Canada (Biphétamine-T)	66-67
Laboratoire Octo Ltée (Duracton)	23	Upjohn Company of Canada Ltd. (Albamycin T)	16
Laboratoire Octo Ltée (Complamin)	30	Upjohn Company of Canada (Neo Medrol/Cordex/Lincocin)	19-20-21-22
Laboratoire Octo Ltée (Nack)	85	Upjohn Company of Canada Ltd. (Cheracol)	72
Lederle, Cyanamid of Canada (Declomycin)	37	Warner-Chilcott Laboratories Co. Ltd. (Peritrate SA)	34
McNeil Laboratories (Canada) Ltd. (Butisol)	13	Welcker & Cie Limitée (Noscalande)	57
Merck, Sharp & Dohme of Canada Ltd. (Aldomet)	17	Wyeth, John & Bro. (Canada) Ltd. (Serax)	27

une tentative en vue de concilier
**DIURÈSE OPTIMALE ET
INCONVÉNIENTS MINIMAUX...**

NEFROLAN

CLOREXOLONE



diurétique et
hypotenseur
oral

comprimés à 10 et à 25 mg
flacons de 50 et de 500

renseignements complets sur demande