TOME 105 — No 5 MONTRÉAL — MARS 1976

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1976

PIR
J-18

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ LAVAL

ÉDITORIAL

L'ÈRE DES COUPURES 339
Claude Laberge

TRAVAUX ORIGINAUX

CORRÉLATIONS ULTRA-STRUCTURALES ET ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUES DANS LES LÉSIONS COCHLÉAIRES INDUITES PAR LES AMINOSIDES 341
Philippe A. Bernard

ARRANGEMENT DES PROTÉINES DE SURFACE EN FONCTION DES CONDITIONS DE CULTURE 346
Max Fehlmann et Normand Marceau

ABSENCE DE STIMULATION SPÉCIFIQUE DE LYMPHOCYTES SENSIBILISÉS CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE GRAVES ET D'HASHIMOTO. ÉVALUATION PAR L'INCORPORATION DE THYMIDINE H-3 350
R. Turcotte, J.D. Dubois et J.H. Dussault

DÉVELOPPEMENT DES EMBRYONS DE LAPINS APRÈS INSÉMINATION "IN VITRO" DANS LES SÉCRÉTIONS TUBAIRES DE LAPINS 354
Raymond Lambert

PRÉSENCE DANS LA BILE DE PLUSIEURS SUBSTANCES À PROPRIÉTÉ ANTIHISTAMINIQUE 358
Guy Pelletier et G. Laflamme

LES ADN SATELLITES HUMAINS ET LEUR RELATION AVEC L'HÉTÉROCHROMATINE CONSTITUTIVE PÉRINUCLÉOLAIRE. 362
Robert Tanguay, R. Gagné et J.P. Thiery

PEPTIDES INHIBITEURS DE L'ACTION DE LA LH-RH SUR LA LIBÉRATION DE LH 366
L. Ferland, F. Labrie, D.H. Coy, E.J. Coy et A.V. Schallay

MICRO-FILTRATION DU SANG POUR TRANSFUSION 373
R. Guidoin, J. Awad et Louis Levasseur

SPÉCIFICITÉ DE LA LIAISON DE LA 5α-DIHYDROTESTOSTÉRONE DANS LE CYTOSOL DE LA PROSTATE HUMAINE HYPERPLASIQUE 379
J.Y. Dubé, R. Tremblay et L. Coulonval

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

BLOQUEUR ADRÉNERGIQUE BÊTA I (ACEBUTOLOL) DANS LES ARYTHMIES AIGUËS 384
Louis Fournier, Henri Desmeules, Paul-René Tremblay et Bernard Paradis

PROTRUSIONS ACÉTABULAIRES SECONDAIRES. CAUSES ET FORMES. REVUE DE 26 CAS 390
E. Michel Azouz

ÉTUDE DE LA RÉSERVE HYPOPHYSAIRE EN GONADOSTIMULINES DANS L'AZOOSPERMIE ET L'OLIGOSPERMIE SÉVÈRE. CORRÉLATION AVEC L'IMAGE HISTOLOGIQUE DES BIOPSIES TESTICULAIRES 393
Guy-C. Olivier, Jean Mailhot et Roland-R. Tremblay

LYMPHOME ET CARENCE IMMUNITAIRE 399
F. Daguillard, C. Rousseau, Y. Lacourcière, P. Letarte et M. Tremblay

DIABÈTE SUCRÉ INSULINO-DÉPENDANT ASSOCIÉ À UN PHÉOCHROMOCYTOME ASYMPTOMATIQUE 403
C. St-Yves, A. Nadeau, G. Saucier, M. Azouz, M. Tremblay et R. Tremblay

EFFET DE LA NORÉTHINDRONE ET DU D-NORGESTREL SUR LA RÉPARTITION DES ANDROGÈNES PLASMATIQUES CHEZ LA FEMME NORMALE 407
R. Tremblay et J.Y. Dubé

MÉTABOLISME DE L'ESTRADIOL DANS L'HYPERTHYROÏDIE ET L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ L'HUMAIN 408
R. Tremblay, B. Girard, M.A. Ho-Kim et J.H. Dussault

MÉDECINE SOCIALE ET PRÉVENTIVE

CARTE-TYPE POUR ÉTUDE STATISTIQUE EN SÉNOLOGIE 416
Hugues Archambault et Jean-Pierre Bernier

ACCIDENTS DE MOTONEIGE : ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES. 421
Réjean Grenier, André Guimont et Julien Rioux

IDENTIFICATION DES CHROMOSOMES HUMAINS AU MOYEN DES BANDES "R"; BILAN DE 2 ANNÉES D'UTILISATION .. 426
R. Gagné, G. Tessier, L. Chapleau et C. Desrochers

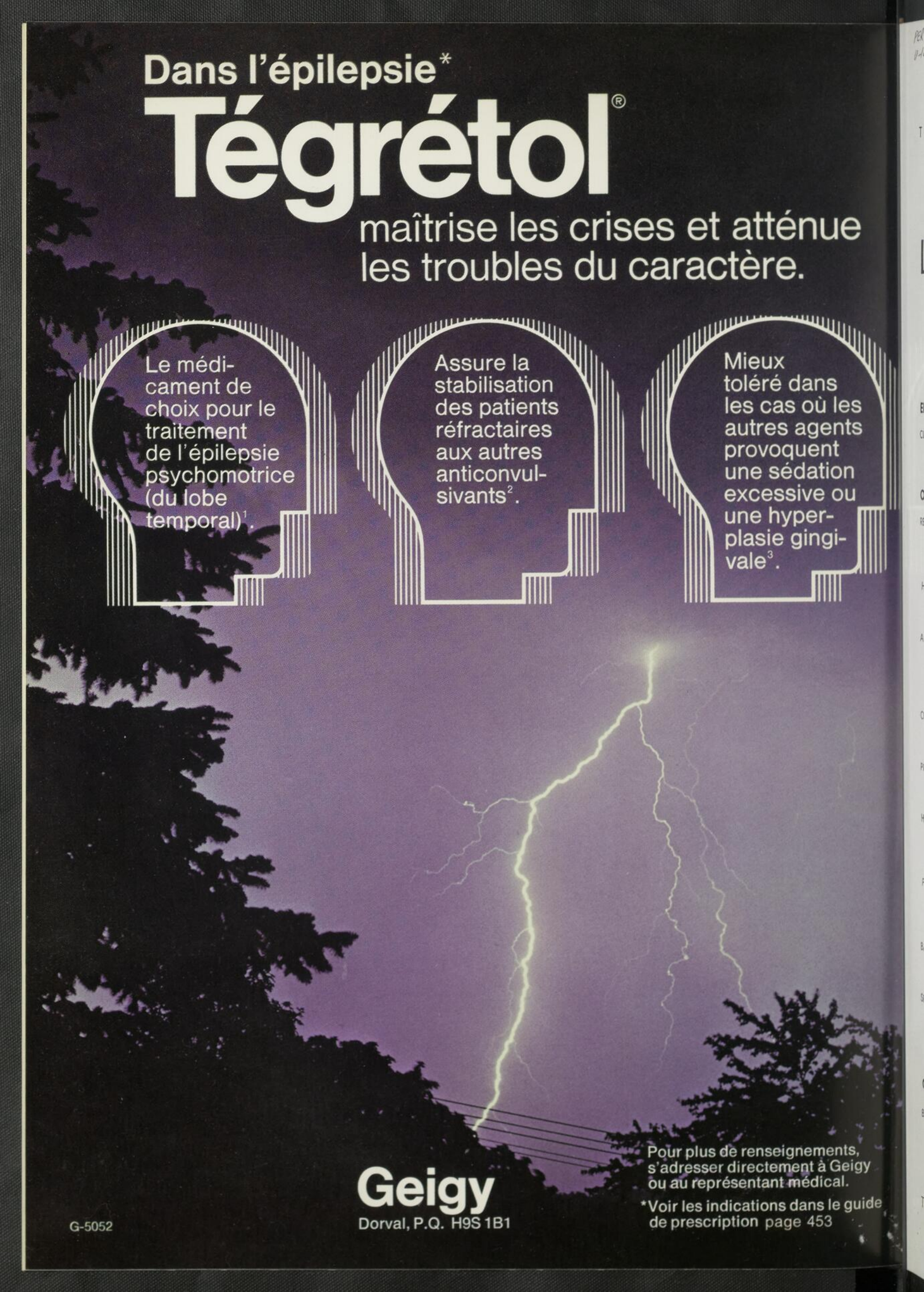
ENSEIGNEMENT MÉDICAL

SENSIBILISATION AU VÉCU DANS LA RELATION MÉDECIN-MALADE PAR LA MÉTHODE DU JEU DE RÔLE 429
J.A. Bury et J.P. Bernatchez

REVUE GÉNÉRALE

L'UTILISATION DE L'HORMONE GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE DANS LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ: UTOPIE OU SCIENCE ? 433
Gemma Pelletier et Claude-Gilles Bélanger

NOUVELLES 313
ANTHOLOGIE 328
Gabriel Nadeau
REVUE DE LIVRES 439


Dans l'épilepsie*
Tégrétol®
maîtrise les crises et atténue les troubles du caractère.
Le médicament de choix pour le traitement de l'épilepsie psychomotrice (du lobe temporal)[1].
Assure la stabilisation des patients réfractaires aux autres anticonvulsivants[2].
Mieux toléré dans les cas où les autres agents provoquent une sédation excessive ou une hyperplasie gingivale[3].
Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1
G-5052
Pour plus de renseignements, s'adresser directement à Geigy ou au représentant médical.
*Voir les indications dans le guide de prescription page 453

PER
U-18 Ls

TOME 105 — No 3 MONTRÉAL — MARS 1976

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1976

CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITÉ LAVAL

EDITORIAL

CUTTING TIMES, AGAIN 339
Claude Laberge

ORIGINAL AND PAPERS

RELATIONSHIP BETWEEN ULTRASTRUCTURE AND ELECTROPHYSIOLOGY IN AMINOSID INDUCED COCHLEAR LESIONS 341
Philippe A. Bernard

HELA CELLS: ARRANGEMENT OF SURFACE PROTEINS AS A FRACTION OF CULTURE CONDITIONS 346
Max Fehlmann and Normand Marceau

ABSENCE OF SPECIFIC STIMULATION OF SENSITIZED LYMPHOCYTES FROM PATIENTS WITH GRAVES' AND HASHIMOTO'S DISEASES AS REFLECTED BY 3H-THYMIDINE INCORPORATION 350
R. Turcotte, J.D. Dubois and J.H. Dussault

CLEAVAGE OF RABBIT OVA INSEMINATED "IN VITRO" IN OESTRUS OVIDUCTAL SECRETION 354
Raymond Lambert

PRESENCE IN THE BILE OF SEVERAL ANTIHISTAMINE-LIKE SUBSTANCES 358
Guy Pelletier and G. Laflamme

HUMAN SATELLITE DNAs AND THEIR RELATION TO THE PERINUCLEOLAR CONSTITUTIVE HETEROCHROMATIN ... 362
Robert Tanguay, Richard Gagné and Jean-Paul Thiéry

PEPTIDES ANTAGONISTIC OF THE GONADOTROPIN-RELEASING ACTIVITY OF LH-RH 366
L. Ferland, F. Labrie, D.H. Coy, E.J. Coy and A.V. Schallay

BANKED BLOOD MICROFILTRATION 373
Robert A. Guidoin, John Awad and Louis Levasseur

SPECIFICITY OF 5-DIHYDROTESTOSTERONE BINDING IN HUMAN HYPERPLASTIC 379
Jean Y. Dubé, Roland R. Tremblay and Louis Coulonval

CASE REPORTS

BETA I ADRENERGIC BLOCKER (ACEBUTOLOL) IN ACUTE ARYTHMIAS 384
Louis Fournier, Henri Desmeules, Paul-René Tremblay and Bernard Paradis

SECONDARY PROTUSIO ACETABULI: ETIOLOGY AND ROENTGEN FORMS — REVIEW OF 26 CASES 390
E. Michel Azouz

GONADOTROPIN RESPONSE TO LUTEINIZING HORMONE-RELEASING HORMONE IN MEN WITH AZOOSPERMIA AND SEVERE OLIGOSPERMIA. CORRELATION WITH THE TESTICULAR HISTOLOGY 393
Guy-C. Olivier, Jean Mailhot and Roland-R. Tremblay

LYMPHOMA AND IMMUNODEFICIENCY SYNDROME 399
F. Daguillard, C. Rousseau, Y. Lacourcière, P. Letarte and M. Tremblay

INSULIN-DEPENDANT DIABETES MELLITUS ASSOCIATED WITH AN ASYMPTOMATIC PHEOCHROMOCYTOMA 403
Colette St-Yves, André Nadeau, Guy Saucier, Michel E. Azouz, Michel Tremblay and Roland R. Tremblay

EFFECT OF NORETHINDRONE AND D-NORGESTREL IN THE DISTRIBUTION OF PLASMA ANDROGENS IN NORMAL WOMEN 407
Roland R. Tremblay and Jean Y. Dubé

METABOLISM OF ESTRADIOL IN HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM IN HUMANS 408
Roland R. Tremblay, Benoit Girard, M.A. Ho-Kim and Jean H. Dussault

SOCIAL AND PREVENTIVE MEDICINE

STANDARD-CARD FOR STATISTICAL DATA IN MAMMOGRAPHY 416
Hugues Archambault and Jean-Pierre Bernier

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF SNOWMOBILE ACCIDENTS. 421
Réjean Grenier, André Guimont and Julien Rioux

TWO-YEAR USE OF "R" BANDING TECHNIQUE FOR ROUTINE CHROMOSOMES ANALYSIS 426
Richard Gagné, Gertrude Tessier, Louise Chapleau and Claudette Desrochers

MEDICAL EDUCATION

ROLE PLAYING AS METHOD TO INTRODUCE THE AFFECTIVE ASPECTS OF THE DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP 429
J.A. Bury and J.P. Bernatchez

REVIEW ARTICLE

HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN IN THE TREATMENT OF OBESITY: UTOPIAN OR SCIENTIFIC TREATMENT? 433
Gemma Pelletier and Claude-Gilles Bélanger

SI VOUS DIAGNOSTIQUEZ UNE HYPERTENSION ESSENTIELLE

PENSEZ AUX AVANTAGES DE

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

EFFICACITÉ

SUPRES* contient deux agents qui se sont révélés efficaces pour réduire la tension artérielle tant en position couché que debout.

PROTECTION DES ORGANES VITAUX

SUPRES* contribue à protéger les organes vitaux contre les effets nocifs de l'hypertension.

SIMPLICITÉ DE LA POSOLOGIE

SUPRES* permet d'établir facilement la posologie, contrairement à certains autres antihypertenseurs qui nécessitent une posologie compliquée.

CONVIENT À UNE GRANDE VARIÉTÉ D'HYPERTENDUS

SUPRES* convient à une grande variété d'hypertendus, y compris ceux qui souffrent de maladies respiratoires chroniques ou d'insuffisance cardiaque congestive.

*Marque dépo

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

INDICATIONS
Hypertension essentielle.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE
La dose d'attaque est habituellement de un comprimé SUPRES*-150 ou SUPRES*-250, deux fois par jour, pendant les 48 premières heures. Ensuite, l'on peut modifier la posologie quotidienne en y soustrayant un comprimé ou en y ajoutant un ou deux comprimés, de préférence à intervalles d'au moins deux jours, jusqu'à l'obtention d'effets satisfaisants. La dose quotidienne maximale que nous conseillons est de 3 g de méthyldopa et de 1 à 2 g de chlorothiazide (12 comprimés SUPRES*-150 ou 8 comprimés SUPRES*-250 respectivement). Quand la dose maximum ne parvient pas à maîtriser de façon adéquate l'hypertension, l'on conseille d'y ajouter du méthyldopa seul afin d'obtenir le maximum d'effets antihypertensifs. Les malades dont la fonction rénale est altérée peuvent nécessiter de plus petites doses que les sujets dont la fonction rénale est normale. Chez des personnes plus âgées, atteintes d'affections artériosclérotiques vasculaires graves, on a attribué des syncopes à une sensibilisation accrue; on peut éviter ces réactions en diminuant la dose de SUPRES*.
S'il est nécessaire d'accroître la dose, l'on conseille de commencer par la prise du soir afin d'atténuer les effets sédatifs (ces effets ont parfois lieu au tout début du traitement ou lorsqu'on augmente la dose) sans aggraver l'hypotension orthostatique du matin.
SUPRES* peut à l'occasion causer de l'accoutumance au début ou vers la fin du traitement; toutefois elle se produit surtout entre le deuxième et troisième mois. En accroissant la posologie de SUPRES* ou celle de l'un ou de l'autre des composants de façon individuelle, l'on réussit souvent à équilibrer la tension artérielle.

Substitution d'agents antihypertensifs
On peut donner SUPRES* à des hypertendus traités aux thiazides en cessant simplement l'administration de ces derniers. Le traitement au SUPRES* peut être institué chez des malades soumis à des ganglioplégiques ou à la guanéthidine en décroissant dès le début la posologie de moitié avec sevrage graduel au fur et à mesure que l'on ajoute SUPRES*. L'adjonction graduelle de SUPRES* peut assurer une période de transition sans à-coups, de pair avec une maîtrise optimale de la tension. Il est possible d'amorcer un traitement au SUPRES* chez la plupart des malades auxquels on administre déjà des antihypertenseurs (par exemple la réserpine, l'hydralazine et des antihypertenseurs qui appartiennent au groupe des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase), en cessant l'administration de ces médicaments. Dans le cas de traitement antihypertensif antérieur, on doit limiter la dose d'attaque de SUPRES*-150 ou SUPRES*-250 à un comprimé par jour en l'augmentant au besoin à intervalles d'au moins deux jours.

CONTRE-INDICATIONS
Affection hépatique en évolution telle que l'hépatite aiguë et la cirrhose évolutive; sensibilité reconnue au chlorothiazide ou au méthyldopa; phéochromocytome; inapproprié dans les cas d'hypertension bénigne ou labile réagissant à un traitement au moyen de sédatifs légers ou de diurétiques dérivés du thiazide employé seul; anurie; grossesse et allaitement (voir "Mise en garde"). Utiliser avec prudence chez des sujets ayant des antécédents de maladie ou d'insuffisance hépatiques.

MISE EN GARDE
Les thiazides traversent le placenta et sont présents dans le sang ombilical. C'est pourquoi l'usage de SUPRES* en présence de grossesse avérée ou soupçonnée exige que l'on soupèse les avantages pour la mère en regard des risques éventuels pour le foetus: ictère du foetus ou du nouveau-né, thrombocytopénie et d'autres réactions défavorables observées chez l'adulte.
Comme les thiazides apparaissent dans le lait de la mère, supprimer le médicament pendant l'allaitement ou demander à la mère de cesser d'allaiter. Les études sur le méthyldopa en présence de grossesse sont encore limitées.
Le chlorothiazide peut déclencher ou aggraver l'hyperazotémie. Le médicament peut produire des effets cumulatifs chez les malades souffrant d'insuffisance rénale. Interrompre le médicament si l'on note de l'hyperazotémie ou de l'oligurie pendant le traitement d'une néphropathie évolutive grave. Utiliser avec prudence en présence d'insuffisance hépatique ou de maladies évolutives du foie parce que les moindres perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent déclencher un coma hépatique.
Des réactions d'hypersensibilité peuvent se présenter chez des malades ayant des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique. On a rapporté que les dérivés des sulfamides, y compris les thiazides, peuvent déclencher ou exacerber le lupus érythémateux disséminé.
Il faut surveiller étroitement toute modification de la tension artérielle surtout au début du traitement quand le chlorothiazide est utilisé en même temps que d'autres antihypertenseurs. Il faut réduire de moitié au moins la posologie de ces médicaments, surtout des ganglioplégiques, parce que le chlorothiazide potentialise leur action.
On doit administrer des comprimés de potassium à enrobage entéro-soluble seulement lorsque c'est indiqué ou lorsqu'il n'est pas possible de recourir à un supplément suffisant de potassium au régime alimentaire. On a rapporté des lésions non spécifiques de l'intestin grêle consistant en sténose avec ou sans ulcération après l'usage de comprimés de potassium à enrobage entéro-soluble seuls ou associés à des diurétiques buccaux. Ces lésions ont causé de l'obstruction, des hémorragies et des perforations. Il a souvent fallu recourir à la chirurgie et des décès sont survenus. En cesser immédiatement l'emploi en présence de douleurs et de distension abdominales, de nausées, de vomissements ou d'hémorragies gastro-intestinales.

PRÉCAUTIONS
Méthyldopa: De rares cas d'anémie hémolytique acquise se sont produits. S'il y a lieu de soupçonner de l'anémie, on doit faire la détermination du taux d'hémoglobine ou une hématocritie ou les deux à la fois. En présence d'anémie, il faut procéder à des épreuves en vue de déceler s'il y a hémolyse. Cesser la médication s'il y a évidence d'anémie hémolytique. On obtient d'habitude une prompte rémission de l'anémie en cessant l'administration du méthyldopa ou en instaurant un traitement aux corticostéroïdes. Rarement, des décès sont survenus.
On a rapporté une épreuve directe de Coombs positive chez certains malades suivant un traitement continu au méthyldopa. On n'a pas déterminé le mécanisme exact de cette réaction ni sa portée. La fréquence de cette épreuve positive a varié de dix à vingt pour cent; si elle doit se produire ce sera généralement dans les 12 mois après l'instauration du traitement. Les résultats de cette épreuve redeviennent négatifs dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt du traitement. S'il faut recourir à une transfusion, le fait de connaître cette réaction sera utile pour évaluer l'épreuve croisée de compatibilité sanguine, car on peut être en présence d'une incompatibilité mineure. Si l'épreuve indirecte de Coombs est négative, on pourra faire la transfusion de ce sang qui d'autre part serait compatible. Si l'épreuve indirecte de Coombs est positive, l'opportunité de la transfusion doit être décidée par un hématologiste ou un spécialiste dans ce domaine.
On a rarement observé une leucopénie réversible avec effet, principalement sur les granulocytes. De rares cas d'agranulocytose clinique ont été rapportés. Les numérations des granulocytes et des leucocytes ont repris rapidement des valeurs normales après l'interruption de la médication.
Occasionnellement, une fièvre s'est produite au cours des trois premières semaines de traitement, quelquefois associée à l'éosinophilie ou à des anomalies dans une ou plusieurs des épreuves de la fonction hépatique. Il peut se produire de l'ictère avec ou sans fièvre, habituellement dans les deux ou trois mois qui suivent le début du traitement. On a rarement rapporté des cas de nécrose hépatique mortelle. Des biopsies du foie pratiquées chez plusieurs malades présentant un dysfonctionnement hépatique ont révélé un foyer microscopique de nécrose compatible avec une hypersensibilité au médicament. Procéder à des épreuves de la fonction hépatique, à des numérations leucocytaires ainsi qu'à des déterminations de la formule sanguine différentielle périodiquement au cours des six à douze premières semaines de traitement ou chaque fois qu'une fièvre inexpliquée se présente; cesser l'administration du médicament si une fièvre, des anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique ou un ictère apparaissent.
Le méthyldopa peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertensifs. Observer les malades avec attention afin de déceler les réactions secondaires ou les manifestations inhabituelles d'idiosyncrasie au médicament.
Il peut être parfois nécessaire de réduire les doses d'anesthésiques dans le cas des malades traités au moyen du méthyldopa. Si, au cours de l'anesthésie, de l'hypotension se manifeste, on peut habituellement la maîtriser à l'aide de vasopresseurs. Les récepteurs adrénergiques restent sensibles pendant le traitement au méthyldopa.
De l'hypertension peut parfois se manifester chez les malades traités à l'aide du méthyldopa et qui subissent une dialyse, car ce procédé élimine le médicament.
Dans de rares cas, on a observé des mouvements choréo-athétosiques involontaires chez les malades traités à l'aide du méthyldopa et souffrant d'une affection cérébrovasculaire bilatérale grave; il faut arrêter le traitement dès l'apparition de tels symptômes. Le méthyldopa produisant une fluorescence dans l'urine, aux mêmes longueurs d'onde que les catécholamines, on peut croire, à tort, à la présence de concentrations élevées de ces substances dans l'urine et poser, de ce fait, un diagnostic erroné de phéochromocytome. Le méthyldopa ne doit donc pas être employé comme moyen de diagnostic du phéochromocytome.
Chlorothiazide: Surveiller attentivement les signes de déséquilibre hydrique et électrolytique en particulier lorsque le malade vomit à l'excès ou lorsqu'il reçoit des liquides par voie parentérale. Indépendamment de la cause, les signes avant-coureurs sont les suivants: sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, nervosité, douleurs ou crampes musculaires, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux. Conseiller aux malades une ingestion appropriée d'électrolytes. En présence d'alcalose hypochlorémique ou d'hyponatrémie, prendre les mesures qui s'imposent.
De l'hypokaliémie peut survenir (surtout lorsque la diurèse est subite) dans les cas de cirrhose grave, de traitement concomitant aux corticostéroïdes ou à l'ACTH ou d'ingestion insuffisante d'électrolytes. L'hypokaliémie peut sensibiliser ou intensifier la réaction cardiaque aux effets toxiques de la digitale. On peut éviter ou traiter l'hypokaliémie en administrant du chlorure de potassium ou au moyen d'aliments riches en potassium. Pour toute carence en chlorure, on propose de réduire l'ingestion d'eau plutôt que d'augmenter l'ingestion de sel sauf dans de rares cas où l'hyponatrémie peut constituer une menace pour la vie du malade. Dans les cas graves de déplétion de chlore et de sodium, l'emploi d'une quantité appropriée de sel constitue le traitement de choix.
Les thiazides peuvent augmenter la sensibilité à la tubocurarine. L'effet antihypertensif du médicament peut augmenter chez le patient qui a subi une sympathectomie. Le chlorothiazide peut diminuer la sensibilité des artères à la norépinéphrine mais cette diminution n'est pas suffisante pour annuler l'efficacité thérapeutique de ce vasopresseur. L'hypotension orthostatique est possible; elle peut être potentialisée par l'alcool, les barbituriques ou les stupéfiants. Les thiazides peuvent diminuer le taux d'iode lié aux protéines plasmatiques sans manifestations de troubles thyroïdiens.
On a observé au niveau des glandes parathyroïdes des modifications pathologiques avec hypercalcémie et hypophosphatémie chez un petit nombre de malades soumis à un traitement prolongé aux thiazides. Des lithiases rénales, de la résorption osseuse, des ulcérations gastro-intestinales ne se sont pas présentées. L'effet produit par l'interruption du traitement aux thiazides sur les niveaux sériques de calcium et de phosphore peut être utile pour déterminer si une intervention chirurgicale sur les glandes parathyroïdes s'impose chez ces malades.
Les thiazides peuvent produire chez certains malades l'hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte. Chez les diabétiques les besoins d'insuline peuvent être modifiés; de même, un diabète sucré latent peut devenir manifeste.

RÉACTIONS DÉFAVORABLES
Méthyldopa
Troubles cardio-vasculaires: L'angine de poitrine peut s'aggraver. Réduire la posologie si des symptômes d'hypotension orthostatique apparaissent. Il se produit occasionnellement de la bradycardie. ***Troubles neurologiques:*** On a observé quelquefois des symptômes associés à une baisse efficace de la tension artérielle dont les vertiges, les étourdissements et les symptômes d'insuffisance cérébrovasculaire. La sédation, habituellement passagère, se manifeste au début du traitement ou lorsque la posologie est augmentée; de la même façon, la céphalée, l'asthénie ou la faiblesse sont des symptômes passagers que l'on peut noter au début du traitement. Les symptômes rarement signalés sont la paresthésie, le parkinsonisme, les troubles psychiques comprenant cauchemars, psychose ou dépression légère ou réversible et un seul cas de paralysie bilatérale de Bell. ***Troubles gastro-intestinaux:*** Les réactions passagères habituellement soulagées par la diminution de la posologie sont les suivantes: légère sécheresse de la bouche ainsi que des symptômes gastro-intestinaux comprenant distension, constipation, flatulence et diarrhée; on a rarement signalé des nausées et des vomissements. ***Troubles hématologiques:*** On a signalé un résultat positif de l'épreuve directe de Coombs, de l'anémie hémolytique acquise, de la leucopénie et de rares cas de thrombocytopénie. ***Troubles toxiques et allergiques:*** On a parfois rapporté de la fièvre associée au médicament, des anomalies des épreuves de la fonction hépatique accompagnées d'ictère et d'atteintes hépatocellulaires (voir "Précautions") ainsi qu'une augmentation de l'urée sanguine. On a rarement signalé de l'éruption cutanée, de la sensibilité de la langue ou une glossophytie, de la pancréatite et de l'inflammation des glandes salivaires. ***Troubles endocriniens et métaboliques:*** On a rapporté, quoique rarement, le gonflement des seins, la lactation, l'impuissance, une diminution de la libido, une augmentation du poids et de l'oedème à laquelle on peut remédier en administrant des diurétiques à base de thiazides. Il faut cesser le traitement si l'oedème progresse ou si des signes de congestion pulmonaire apparaissent. ***Troubles divers:*** On relève à l'occasion de l'enchifrènement, de l'arthralgie légère et de la myalgie. Il peut arriver que l'urine exposée à l'air devienne foncée.

Chlorothiazide
Réactions du système gastro-intestinal: anorexie, irritation gastrique, nausées, vomissements, crampes, diarrhée, constipation, ictère (ictère par cholostase intrahépatique), pancréatite et sialadénite. ***Réactions du système nerveux central:*** étourdissements, vertiges, paresthésie, céphalée et xanthopsie. ***Réactions hématologiques:*** leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie aplastique. ***Réactions du système cardio-vasculaire:*** hypotension orthostatique (intensifiée par l'ingestion d'alcool, de barbituriques ou de stupéfiants). ***Réactions d'hypersensibilité:*** purpura, photosensibilité, éruption cutanée, urticaire, angéite nécrosante (vascularite, fièvre, troubles respiratoires et réactions anaphylactiques. ***Réactions diverses:*** hyperglycémie, glycosurie, hyperuricémie, spasmes musculaires, faiblesse, agitation et vision temporairement brouillée.
Dès que les réactions défavorables revêtent un caractère modéré ou grave, réduire la posologie des thiazides ou en interrompre l'administration.

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

PRÉSENTATION
N° 8758—SUPRES*-150, à 150 mg de chlorothiazide et 250 mg de méthyldopa; comprimés ovales, biconvexes et laqués, de couleur beige, dont une surface porte un phi; présentés en flacons de 100 et de 500.
N° 8759—SUPRES*-250, à 250 mg de chlorothiazide et 250 mg de méthyldopa; comprimés ovales, biconvexes et laqués, de couleur verte, dont une surface porte un phi; présentés en flacons de 100 et de 500.

(MC-351a)

MEMBRE ACIM

*Marque déposée

Frosst

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

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

RÉDACTION : COLLABORATEURS

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

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins [7]

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF:
Marcel Cadotte [7]

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot [7]

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

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte [7]

MEMBRES HONORAIRES

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

MEMBRES DE LA CORPORATION

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT :
Jean-Réal Brunette

VICE-PRÉSIDENT :
Simon Lauzé

TRÉSORIER :
Serge Carrière

SECRÉTAIRE :
Marcel Cadotte

CONSEILLERS :
Edouard Desjardins
Jules Hardy
Murat Kaludi

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE :
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

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

membre du ccab

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

nouvelles

UNE PREMIÈRE DE RADIO-QUÉBEC

Une nouvelle de dernière heure apprend que Radio-Québec offre aux media d'information de visionner en primeur des séquences d'une série unique sur « *la santé au Québec* ».

Le mal de Minamata viendra-t-il s'ajouter aux autres maladies dont souffrent les Québécois ?

La semaine-dossier de télévision de Radio-Québec traitera de cette maladie et révèlera l'état de santé général des Québécois à l'aide de documents exclusifs.

Radio-Québec a donné jeudi le 19 février 1976, à 15 heures, à ses locaux du 800, rue Fullum, à Montréal, une première du film.

(Communiqué: Gaétan Lavoie)

DU NOUVEAU : CURRENT CONTENTS ®CLINICAL PRACTICE

L'Institute for Scientific Information nous confirme, en date du 28 janvier 1976, que les sommaires des livraisons de L'Union Médicale du Canada paraissent régulièrement dans Current Contents/Clinical Practice.

La livraison de novembre 1975 de L'Union Médicale du Canada est reproduite dans le volume 412, daté du 12 janvier 1976, de Current Contents/Clinical Practice.

L'intervalle entre les dates de publication du journal et sa compilation dans CC/CP est d'environ trois à quatre semaines.

Il est bon de souligner que les livraisons hebdomadaires de Current Contents ®/Clinical Practice offrent à leurs lecteurs les titres d'articles publiés dans 700 journaux qui diffusent les progrès de la médecine clinique et des sciences de la Santé.

Le service de CC/CP permet ainsi aux chercheurs et aux cliniciens de se tenir au courant du progrès scientifique.

NOMINATION DU DOCTEUR PIERRE NADEAU AU POSTE DE DIRECTEUR DU DÉPARTEMENT DE MÉDECINE À L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

Les autorités de l'Hôtel-Dieu de Montréal sont heureuses de faire connaître la nomination du docteur Pierre Nadeau, pneumologue, au poste de directeur de leur département de médecine interne. Le docteur Pierre Nadeau, professeur à l'Université de Montréal, succède au docteur Gilles Gosselin, décédé le 14 septembre 1975.

NOUVEAU LIVRE DU DOCTEUR ANDRÉ BARBEAU

Le docteur André Barbeau, professeur titulaire à l'Université de Montréal et directeur du Département de neurobiologie de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, vient de publier, en collaboration avec le docteur Ryan Huxtable de Tucson, Arizona, un volume intitulé: « Taurine ». Cet acide aminé, dont le rôle important en cardiologie et en neurologie fut récemment mis en lumière, avait jusqu'à dernièrement été ignoré des chercheurs. Ce volume, le 13e du docteur Barbeau, est publié par les Presses Raven de New York.

NOMINATIONS À L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Les nouvelles admissions de médecins au Conseil des médecins et dentistes de l'Hôtel-Dieu de Québec sont les suivantes:

Membres actifs : docteur Denis Lévesque, en gastro-entérologie; docteur André Robitaille, en physiatrie et rhumatologie; docteur Claude Touchette, en pneumologie.

Nominations de Chefs de service :

Nomination du docteur Paul Savary comme chef du Service d'oto-rhino-laryngologie, pour une durée de quatre (4) années à partir du 1er décembre 1975.

Nomination du docteur Jacques Pelletier comme chef du Service d'anesthésie-réanimation, pour une durée de quatre (4) années à partir du 13 janvier 1976.

(Communiqué)

NOMINATION DU DOCTEUR MIHAI IOAN BOTEZ

Suite à l'expansion de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, le docteur Mihai Ioan Botez, associé de recherche au Département de neurobiologie de l'Institut depuis 1970, prendra charge du laboratoire de recherches en neuropsychologie.

Le docteur Mihai Ioan Botez, né en Roumanie, et docteur en médecine de l'Université de Bucarest, Ph.D. et D.Sc. (1960), fut neurologue à l'hôpital Marinesco de Bucarest jusqu'en 1969. Depuis 1971, le docteur Mihai Ioan Botez est professeur titulaire de clinique à l'Université de Montréal.

Le docteur Mihai Ioan Botez est membre de plusieurs associations parmi lesquelles: la Société neurophysiologique de Fulton; la Société française de neurologie; la Commission de réhabilitation en neurologie de la Fédération mondiale de neurologie; de l'Académie américaine de neurologie; de la Société Royale de médecine de Londres; de l'Association américaine pour l'avancement de la science; de la Société internationale de neuropsychologie.

Auteur de plus d'une centaine d'articles, de plusieurs communications, de monographies, il a écrit un chapitre monographique sur les tumeurs frontales dans le "Handbook of Clinical Neurology" (Vol. 17, chap. 5), le docteur Mihai Ioan Botez est jusqu'à présent le seul neurologue du Canada français qui ait eu l'honneur d'être invité à publier dans ce "Handbook" considéré comme l'encyclopédie de la neurologie.

(Communiqué)

NOMINATION AU MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES

Le docteur Fernand Hould, vice-doyen à la Faculté de médecine de l'Université Laval, a été nommé sous-ministre adjoint au ministère des Affaires sociales du Québec.

CONDITIONS DE PUBLICATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le barème des annonces est fourni sur demande à Roger Bergeron, publicitaire, 5064, avenue du Parc. Téléphone : 322-2110.

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

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

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

PRIX SCIENTIFIQUE DU QUÉBEC DÉCERNÉ

Le Prix scientifique du Québec en 1975 a été décerné aux docteurs Albert Cholette et Louis Poirier de l'Université Laval. Le prix est accompagné d'une bourse de $5,000 pour chacun des lauréats. Le docteur Cholette est renommé pour ses travaux sur la théorie de l'agitation des liquides. Le docteur Poirier dirige le laboratoire de neurobiologie et le département d'anatomie de l'université. Il anime une équipe multidisciplinaire qui tente de découvrir les causes des maladies de la motricité comme la maladie de Parkinson.

(Communiqué)

NOMINATION DU DOCTEUR DAVID F. HORROBIN

La récente expansion de l'Institut de recherches cliniques de Montréal lui a permis de recruter un nouveau jeune chercheur, le docteur David F. Horrobin, pour prendre charge d'un nouveau laboratoire de recherches sur la physiopathologie endocrinologique.

Né en Grande-Bretagne, il obtint ses degrés universitaires d'Oxford, puis devint professeur de physiologie à l'Université de Nairobi, au Kenya de 1969 à 1972.

Auteur de très nombreuses publications spécialisées, le docteur Horrobin a publié plusieurs textes scientifiques, et écrit de nombreux volumes dont les plus connus sont:

— "The Communication Systems of the Body". Basic Books, New York, 1964.

— "The Human Organism". Basic Books, New York, 1966.

— "Science is God?" Medical and Technical Publishing, Lancaster, 1969.

— "A guide to Kenya and Northern Tanzania". East African Publishing, Lancaster.

(Communiqué)

DEUX IMPORTANTES SUBVENTIONS À DES CHERCHEURS EN ÉPIDÉMIOLOGIE ET EN PSYCHIATRIE

Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social vient d'accorder une bourse de Chercheur national en santé au docteur Jacqueline Fabia, du Département de médecine sociale et préventive de la Faculté de médecine. Cette distinction, la plus élevée parmi celles accordées par le ministère dans le cadre du Programme national de recherche et développement en matière de santé, permettra au docteur Fabia de se consacrer plus complètement à la recherche dans sa spécialité: l'épidémiologie. Jusqu'ici les travaux du docteur Fabia ont surtout porté sur la périnatalité — surveillance de la grossesse, effets de la cigarette sur la grossesse et sur le poids des bébés — et l'épidémiologie du mongolisme et des maladies malignes. Le docteur Fabia est également connue pour ses études sur les méfaits de la cigarette en général.

Dans le cadre du même programme national, une subvention de quelque $57,000 était accordée au docteur Andrzej Jus, chef de la Division des recherches à l'hôpital St-Michel-Archange, professeur titulaire au Département de psychiatrie, pour une « Étude épidémiologique sur l'association entre la réserpine et le cancer du sein ». La réserpine, un médicament autrefois prescrit en psychiatrie avant l'arrivée des neuroleptiques, est aujourd'hui utilisée pour le traite-

Marque déposée

Résumé posologique à la page 467

ROCHE

Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

ment de l'hypertension et certains chercheurs ont établi une relation entre cette utilisation et le cancer du sein. La recherche du docteur Jus aura pour but de vérifier si cette relation se vérifie également chez les malades soignés à la réserpine pour des raisons psychiatriques. Dans cette étude, à la fois psychiatrique et épidémiologique, le docteur Jus sera aidé par Mme Karolina Jus, également professeur au Département de psychiatrie, par Mlle Raymonde Pineau, étudiante graduée, en collaboration et avec consultation du docteur J. Fabia et de M. Paul-Marie Bernard, bio-statisticien du Département de médecine sociale et préventive. Ces deux subventions témoignent de l'importance portée par le ministère à l'épidémiologie et à la médecine préventive, ainsi que de l'excellence des travaux effectués en ce domaine au Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval.

(Au fil des événements, 29 janvier 1976)

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR CLAUDE PARÉ

Le docteur Claude Paré, Université de Sherbrooke, éditeur du Bulletin de nouvelles de la Société canadienne de pédiatrie, a été élu président du Conseil des médecins et dentistes du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

NOMINATION DU DOCTEUR JOLANTA GUTKOWSKA

A l'équipe grandissante de chercheurs de l'Institut de recherches cliniques de Montréal vient de se joindre le docteur Jolanta Gutkowska, d'origine polonaise ayant obtenu sa maîtrise en chimie (1960) et son Ph.D. en chimie (1973) de l'Université de Varsovie, en Pologne.

Professeur de chimie au Lycée de Varsovie (1960-1965), attachée de recherches à l'Université de Varsovie (1965-1968), le docteur Jolanta Gutkowska est arrivée au Canada en 1968 où elle entreprit immédiatement des travaux de recherches à la Faculté de chimie de l'Université de Montréal.

Le docteur Jolanta Gutkowska prendra charge du nouveau laboratoire de recherches sur les essais radio-immunologiques.

(Communiqué)

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR VICTOR MARCHESSAULT

Le docteur Victor Marchessault, Université de Sherbrooke, secrétaire administratif de la Société canadienne de pédiatrie, a été nommé récemment président de l'Association canadienne pour l'étude des média d'enseignement de l'éducation médicale.

NOMINATION À L'HÔTEL-DIEU DU DOCTEUR IGNACE PRIETO

Le docteur Ignace Prieto vient d'être nommé par les autorités de l'Hôtel-Dieu de Montréal membre du service de chirurgie cardiaque et de chirurgie cardio-vasculaire du département de chirurgie.

LES CONFÉRENCIERS PFIZER

Les conférenciers Pfizer de l'Institut de recherches cliniques de Montréal ont été les docteurs A.J. Davis, du Chester Beattie Institute de Londres, Angleterre, et Joel G. Hardman, de l'Université Vanderbilt de Nashville, Tennessee.

Le docteur Davis a traité, le 30 janvier 1976, de "The Lymphocytes from Yesterday to To-morrow — Part III" et le docteur Hardman a parlé, le 9 février 1976, de "The Re-evaluation of the 2nd Messenger Concept".

ÉLECTION DU BUREAU EXÉCUTIF MÉDICAL DE L'HÔTEL-DIEU DU SACRÉ-CŒUR DE JÉSUS DE QUÉBEC

L'élection des membres du comité exécutif du Conseil des médecins et dentistes de l'Hôtel-Dieu du Sacré-Cœur de Jésus de Québec a été tenue le 8 décembre 1975 lors de l'assemblée générale annuelle.

Les résultats sont les suivants: président: docteur André Beauséjour; vice-président: docteur Claude Girard; secrétaire: docteur Gérard Grenon; délégués: docteur Jean-Marie Ruel et Guy Tremblay.

Délégué du Conseil des médecins et dentistes au Conseil d'administration: docteur Jacques Thivierge.

Délégué du Conseil des médecins et dentistes au Conseil consultatif du personnel clinique: docteur Serge Côté.

Directeur général: monsieur Paul Robitaille.

Directeur des services professionnels: docteur Jean Delâge.

ÉLECTION DES DIRIGEANTS DE L'ASSOCIATION DES CONSEILS DES MÉDECINS ET DENTISTES

Lors des élections qui ont eu lieu au cours de la dernière assemblée du conseil d'administration de l'Association des conseils des médecins et dentistes du Québec tenue à Montréal le 13 décembre 1975, les officiers suivants ont été élus membres du comité exécutif pour l'année 1976:

Président: docteur Jacques Lambert (Montréal); 1er vice-président: docteur Marien Grenier (Québec); 2e vice-président: docteur Caroll Thivierge (Québec); secrétaire: docteur Maurice Thibault (Montréal); trésorier: docteur Jean-A. Vézina (Montréal); président sortant: docteur Michel Marceau (Montréal).

En plus des membres de l'exécutif, le conseil d'administration est composé des administrateurs suivants: MM. les docteurs Joseph Ayoub (Montréal), Claude Beaudry (Montréal), Gérard Boudreault (Chicoutimi), Claude Boudreau (Pointe Claire), Mauril Guimond (Québec), Jean Lafond (St-Hyacinthe), Yves Landry (Montréal), Gérard Noël (Lac Mégantic), Nil Poulin (Grand-Mère), Jean-Pierre Ruest (Rimouski), Danielle Serra (L'Annonciation), Isaac Tannenbaum (Montréal).

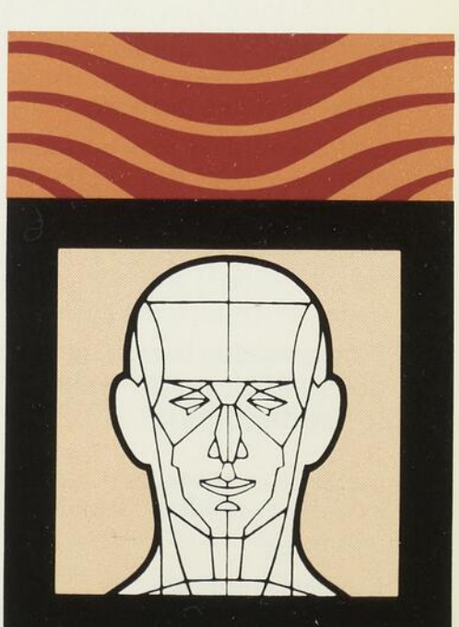
(Communiqué)

CONGRÈS ANNUEL DES OBSTÉTRICIENS ET GYNÉCOLOGUES

L'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec tiendra son congrès annuel les 1er et 2 avril 1976 à l'hôtel Reine Elizabeth.

Il y aura un programme spécial pour les dames.

Un nouveau traitement prophylactique des céphalées vasculaires, offrant une plus grande sécurité.



NOUVEAU
Sandomigran®
PIZOTYLINE
UN PRODUIT SANDOZ

Le Sandomigran
ou diminue sa
intensité, sans effets

Le traitement prophylactique de la migraine: un problème.

Le traitement prophylactique des céphalées vasculaires a été entravé dans certains cas, car l'agent le plus efficace dans la prévention de la migraine (le méthysergide) est associé à certains effets secondaires indésirables. Pour cette raison, le traitement prophylactique de la migraine a été limité à un nombre relativement faible de migraineux sélectionnés.

Résolution du problème.

Des recherches approfondies et une large expérimentation clinique ont démontré que le Sandomigran est un agent médicamenteux très efficace contre la crise migraineuse. *Sans parenté chimique avec le méthysergide,* le Sandomigran est exempt des effets secondaires indésirables qui, dans certains cas, se sont interposés ou ont empêché le traitement prophylactique des céphalées vasculaires.

Propriétés pharmacologiques du Sandomigran.

La migraine, ou céphalée vasculaire, n'est pas, d'après de nombreux expérimentateurs, d'origine purement vasculaire. En effet, de nombreux chercheurs sont d'accord pour penser que les amines biogènes jouent un rôle important dans la pathogénèse de la migraine.
Sans parenté chimique avec le méthysergide, le Sandomigran (pizotyline), un dérivé de la benzocycloheptathiophène, est doué d'une forte action antagoniste envers certaines amines biogènes telles que la sérotonine, l'histamine, et dans une moindre mesure, la tryptamine, l'acétylcholine et les catécholamines.
Le Sandomigran est indiqué dans le traitement prophylactique, mais pas dans le traitement symptomatique, des céphalées vasculaires.

Sélection des patients.

Un traitement par le Sandomigran devrait être pris en considération, surtout dans les cas de migraine les plus graves: chez les malades présentant deux crises ou plus de migraine grave par mois.
Le Sandomigran devrait également être pris en considération chez les malades dont les crises migraineuses sont rebelles aux traitements symptomatiques.

7 migraineux sur 10 sont susceptibles de bénéficier d'un traitement par le Sandomigran.

L'analyse de 10 études contrôlées [1-10] (392 patients) a donné les résultats satisfaisants suivants:

Excellents résultats (disparition complète des céphalées) Bons résultats (diminution de la fréquence et de l'intensité des céphalées de 50% au moins)	65%

prévient la migraine, sa fréquence et son secondaires importants.

Résultats moyens
(diminution de la fréquence et de l'intensité des céphalées dans une certaine mesure, mais pas dans la proportion déjà mentionnée) } 10%

Efficacité à long terme et innocuité du Sandomigran.

Le Sandomigran peut être administré avec confiance à un nombre plus élevé de migraineux. Les données cliniques internationales, publiées de façon ininterrompue dans 60 pays, et dont certaines reflètent jusqu'à 5 ans d'expérience clinique, ont mis en évidence l'activité constante du Sandomigran et son innocuité extraordinaire.

Remarquablement exempt d'effets secondaires indésirables.

En dehors de deux effets secondaires fréquemment observés au cours de la phase initiale du traitement: gain de poids et légère sédation, qui ne sont ni l'un ni l'autre entièrement indésirables chez certains migraineux qui peuvent présenter une insuffisance de poids ou une appréhension exagérée, les autres effets secondaires tels que sécheresse de la bouche, somnolence, étourdissements et nausées ne sont pas seulement légers, mais rares.

Stimulation de l'appétit et gain de poids dans certains cas.

Les études cliniques ont démontré qu'une augmentation de poids peut se manifester chez certains malades au cours des premiers mois de traitement par le Sandomigran. Un gain de poids de l'ordre de 2 à 5 kg peut être observé, mais qui se stabilise au cours de 2 ou 3 mois de traitement. Certains patients sont en mesure de perdre du poids tout en poursuivant leur traitement par ce médicament. Un régime alimentaire approprié est conseillé chez les malades qui, tout en tirant bénéfice du traitement, prennent un embonpoint excessif.

Posologie du Sandomigran.

La dose d'entretien moyenne est d'une dragée (dosée à 0.5 mg) trois fois par jour.
Le traitement doit être amorcé par une dragée au coucher (deux premiers jours), une dragée à midi et au coucher (2 jours suivants), puis une dragée le matin, à midi et au coucher (à partir du cinquième jour).
La plupart des expérimentateurs sont d'accord pour penser qu'une période à l'essai de 4 semaines est nécessaire pour définir la vraie efficacité du médicament chez un patient donné.

NOUVEAU

Pr **Sandomigran®**

arrête la migraine avant qu'elle ne se manifeste

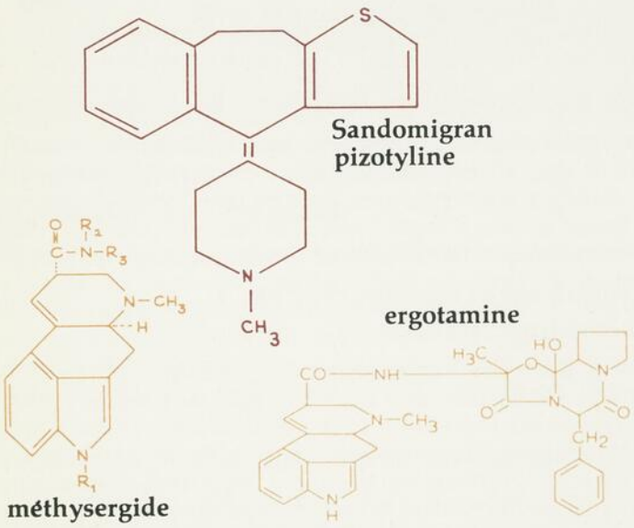
NOUVEAU

Sandomigran®

PIZOTYLINE

Chimie

La structure chimique de la pizotyline (Sandomigran) est entièrement différente de celle du méthysergide (Sansert) et de celle de l'ergotamine.



Règles de prescription

Posologie – La dose d'entretien moyenne est d'une dragée (dosée à 0.5 mg) trois fois par jour. Une administration progressivement croissante est recommandée jusqu'au cinquième jour de traitement. Le traitement devrait être amorcé par une dragée (dosée à 0.5 mg) au coucher (deux premiers jours), une dragée à midi et au coucher (deux jours suivants), et une dragée le matin, à midi et au coucher (à partir du cinquième jour). Le schéma posologique est de 2 à 12 dragées (1 à 6 mg) par jour.

Puisque les céphalées vasculaires, quoique paroxystiques, représentent une affection essentiellement récidivante, le traitement doit se prolonger sur une période de temps appropriée afin d'obtenir un bienfait maximal. Alors que certains patients ont réagi au traitement assez rapidement, la plupart des expérimentateurs sont d'accord pour penser qu'une période à l'essai de quatre semaines est nécessaire, avant de définir la vraie efficacité de la pizotyline chez un malade donné. La nature périodique de cette affection devra être prise en considération pour déterminer le moment où la thérapeutique doit être instituée et la période de temps sur laquelle le traitement doit être poursuivi.

Puisque certains expérimentateurs ont observé des modifications dans le mode d'apparition des céphalées après plusieurs mois de traitement, un intervalle libre de traitement est conseillé pour évaluer, à nouveau, la nécessité d'un traitement continu. Le traitement doit être arrêté par diminution progressive de la posologie au cours des deux dernières semaines de chaque période thérapeutique pour éviter une céphalée de rebond.

Composition – chaque dragée de couleur ivoire contient 0.5 mg de pizotyline sous forme de malate hydrogéné.

Effets secondaires – Une augmentation de l'appétit, un gain de poids et la somnolence sont les effets secondaires les plus fréquemment observés. Un régime alimentaire approprié devrait être recommandé par le médecin aux malades qui, tout en tirant bénéfice du traitement, prennent un embonpoint excessif. Une augmentation progressive de la posologie de la pizotyline est recommandée pour réduire au minimum, ou diminuer, la fréquence de la somnolence.

Les effets secondaires suivants ont également été observés, mais moins fréquemment que ceux qui ont été mentionnés ci-dessus: fatigue, nausées, étourdissements, céphalées, confusion, oedème, hypotension, dépression, faiblesse, troubles épigastriques, sécheresse de la bouche, nervosité, impuissance et douleurs musculaires.

Mises en garde et précautions – Puisque de la somnolence peut se manifester à la suite de l'administration de pizotyline, il faut recommander la prudence aux malades sensibles dont les activités exigent une capacité de réaction rapide et précise, telles que la conduite d'une automobile ou l'utilisation d'une machine, jusqu'à ce que la réactivité du patient au médicament ait été définie avec précision. Les antihistaminiques peuvent potentialiser les effets des médicaments affectant le système nerveux central, en conséquence, les patients devraient être mis en garde contre l'ingestion d'alcool ou la prise d'hypnotiques, de sédatifs, d'agents psychotropes ou d'autres dépresseurs du système nerveux central, au cours d'un traitement par la pizotyline.

Il est toujours souhaitable de garder au minimum l'administration de médicaments pendant la grossesse, en conséquence, la pizotyline ne devrait être administrée dans ce cas que si les bienfaits justifient tous risques éventuels auxquels pourraient être exposés la mère et l'enfant.

Certains malades développent une certaine tolérance à la pizotyline à la suite d'un emploi prolongé. Une augmentation de la posologie peut contrecarrer cette tolérance.

À la suite d'une administration prolongée, des effets hépatotoxiques peuvent se manifester et le médecin devrait conseiller aux patients de se mettre en contact avec lui pour des tests de laboratoire appropriés.

Chez les malades atteints de diabète, de troubles cardiovasculaires et d'insuffisance rénale ou hépatique, connue ou présumée, l'administration de pizotyline devrait être prudente et des tests de laboratoire appropriés devraient être effectués à intervalles réguliers.

Des opacités du cristallin ont été observées dans deux cas, mais n'ont pas semblé être dues au médicament. Toutefois, tout trouble de la vision devrait être signalé au médecin traitant pour examens complémentaires.

Contre-indications – Glaucome, obstruction pyloro-duodénale, ulcère pylorique sténosant et prédisposition à la rétention urinaire. La pizotyline est également contre-indiquée chez les malades soumis à des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase et chez ceux qui présentent une hypersensibilité connue au médicament. Jusqu'à ce que des études complémentaires aient été effectuées, le médicament est déconseillé aux enfants âgés de moins de 12 ans.

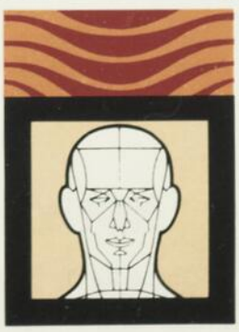
Présentation – Flacons de 100 dragées.

Références bibliographiques

1. Sicuteri, F. et coll., Int. Arch. Allergy 31:78, 1967 2. Graham, J.R., Headache Rounds N° 90, 1968 3. Diemath, H.E., Arztl. Prax. 21:4994, 1969 4. Sicuteri, F. et coll., Clin. ther. 40:117, 1967 5. Figueiredo, Robeiro, A., Coimbra méd. 16:8, 1969 6. Müeller, E., Therapiewoche 19:1536, 1969 7. Schär, J., Praxis 57:1717, 1969 8. Pichler, E. et coll., Wien. klin. Wschr. 82:208, 1970 9. Hornabrook, R.W. et coll., N.Z. med. J. 70:387, 1969 10. Sercl, M. et coll., Praxis 59:679, 1970

Renseignements complets, sur demande.

arrête la migraine avant



qu'elle ne se manifeste

SANDOZ

SANDOZ (CANADA) LIMITÉE, DORVAL, QUÉBEC

JOURNÉE MÉDICALE À L'HÔTEL-DIEU DU SACRÉ-CŒUR DE JÉSUS DE QUÉBEC

Dans le cadre de l'éducation médicale continue de la Faculté de médecine de l'Université Laval, le Département de psychiatrie infantile et juvénile de l'Hôtel-Dieu du Sacré-Cœur a organisé récemment une journée médicale sur les problèmes psychiatriques courants chez l'enfant.

Les responsables étaient les docteurs André Kidd, chef du Département de psychiatrie infantile et juvénile et Jean Delâge, directeur des Services professionnels.

Programme de la journée :

Introduction: (docteur Jean Delâge).

Présentation d'une séquence audio-visuelle de thérapie familiale — explication du vidéo — discussion (docteur Jacques Thivierge).

Rétroaction biologique ou "biofeedback": application thérapeutique chez les enfants (docteur Jean-Marie Ruel).

Signification des déficits scolaires précoces (docteur Robert Hudon).

Présentation continue du diaporama sur le centre hospitalier.

Mode de comportement des enfants en foyer nourricier (présentation avec diapositives) (docteur Guy Tremblay).

Exposé sur le Centre de jour pour adolescents, ses possibilités et le type de clientèle (docteur Serge Côté).

(Communiqué)

SUBVENTION POUR ÉTUDE DE L'ACUPUNCTURE

Le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke recevra une subvention de $100,000 du gouvernement pour le développement de son Centre de recherche expérimentale en acupuncture.

La subvention, qui sera répartie sur deux ans, servira notamment à payer les honoraires d'un acupuncteur professionnel venu de Chine, a annoncé le ministre des Affaires sociales.

UN POUMON ARTIFICIEL IMPLANTABLE

Les travaux de mise au point du premier poumon artificiel implantable progressent rapidement et dans quelques années, les maladies pulmonaires comme la silicose, l'amiantose, pourront être vaincues.

Depuis deux ans, une équipe de chercheurs dirigée par le docteur Pierre Morin, de l'hôpital Laval de Québec, s'applique à fabriquer ce petit objet en silastic d'un pouce et quart par un pouce et quart et, dans 18 mois au plus tard, les premières expériences seront tentées dans le corps d'un mouton.

Le docteur Morin a présenté le poumon artificiel à un groupe de spécialistes en médecine réunis en congrès à Québec, et son exposé a suscité beaucoup d'intérêt parmi l'auditoire.

Une fois implanté dans le corps humain, l'organe fonctionnera par le mouvement naturel de la cage thoracique et la pression des gaz, permettant ainsi la circulation de l'air et du sang.

Il est encore trop tôt pour prévoir la date de la première implantation d'un poumon artificiel dans l'organisme humain, a confié le docteur Morin.

Les greffes du cœur et du rein n'ont pu surmonter jusqu'à maintenant le phénomène de rejet d'un corps étranger par l'organisme humain, à un certain moment, et c'est l'un des principaux obstacles qui pourraient bien entraver la bonne marche de l'implantation d'un poumon artificiel.

Le docteur Morin a précisé qu'il apparaît difficile de prévoir la réaction du corps humain à cette nouvelle opération.

En plus du phénomène de rejet d'un corps étranger, la coagulation du sang à l'intérieur du poumon artificiel constitue également le problème le plus important à résoudre à ce moment-ci.

La recherche fondamentale sera principalement orientée vers une solution à cette dernière impasse, dans les mois à venir.

Le projet d'un poumon artificiel implantable a été conçu par le docteur Morin et il a fait appel à six autres personnes pour compléter la mise au point, comprenant un ingénieur en mécanique, un physicien.

Des femmes du cercle des fermières de la Côte de Beaupré ont aussi apporté leur contribution en effectuant un travail extrêmement long: tisser de la silastic qui ferme les deux extrémités du poumon.

Le silastic possède les mêmes propriétés que l'éponge, comme est fait le poumon naturel, mais il comporte des genres entrant et sortant dans le poumon.

Au début du projet, les auteurs avaient utilisé du matériel spongieux mais l'absence de conduits rendait impossible la fonction du poumon; on a alors adopté le silastic.

Un autre groupe de chercheurs travaillent sur d'autres aspects du projet à Providence, aux États-Unis, et, le moment venu, les deux équipes mettront en commun le fruit de leurs découvertes et perfectionneront le poumon artificiel implantable dans l'organisme humain.

(Le Devoir, samedi 24 janvier 1976)

SÉANCES SUR LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES

Une séance médico-chirurgicale a eu lieu le 15 janvier 1976 dans le cadre des réunions conjointes médico-chirurgicales de l'Hôtel-Dieu.

Le sujet portait sur « les hémorragies digestives hautes » et les responsables de la séance étaient les docteurs Marcel Rheault, André Fontaine, Richard Clermont et Claude Dufour.

CRÉATION D'UNE NOUVELLE SOCIÉTÉ INTERNATIONALE MÉDICO-CHIRURGICALE : LA S.I.M.C.C.C. AVEC SIÈGE SOCIAL À MONTRÉAL

Étant donné l'amélioration constante dans les méthodes préventives tant médicales que chirurgicales et dans les techniques chirurgicales correctrices de la calvitie, il était devenu nécessaire de regrouper dans une Société internationale les médecins qui se sont spécialisés dans ces techniques.

Cette société existe maintenant et elle a pour nom: Société internationale médico-chirurgicale du cuir chevelu (S.I.M.C.C.C.). Le siège social est situé à Montréal.

Parmi les membres fondateurs, on retrouve le docteur Raymond Maréchal de Bruxelles, le « père » de la ligature artérielle, mesure préventive de la calvitie, le docteur Jacques Toyon de Paris, rédacteur en chef de « La Revue de Chirurgie Esthétique de langue française », les docteurs Guy et Bernard Blanchard de Montréal, créateurs de la « réduction tonsurale » dans la chirurgie correctrice de la calvitie, le docteur Virgilio Rizzi, dermatologiste d'Italie et le docteur Gaston Dumais, dermatologiste de Montréal.

Objets :

Les objets de la S.I.M.C.C.C. sont l'intégration scientifique par le regroupement sur une base internationale des médecins engagés dans le traitement médical et/ou chirurgical du cuir chevelu, l'échange et la diffusion d'information de même que la promotion de l'enseignement et de la recherche dans cette discipline.

Membres :

Peut devenir membre de la S.I.M.C.C.C., tout médecin à qui le Collège des médecins et chirurgiens du pays où il pratique, reconnaît un droit de pratique médicale et qui souscrit aux objectifs de la S.I.M.C.C.C. en plus d'avoir acquitté sa cotisation à cette dernière.

Les médecins qui seraient désireux d'avoir plus de renseignements ou encore de se joindre à la Société pourront écrire au: docteur Guy Blanchard, 94, boulevard Henri-Bourassa est, Montréal H3L 1B5.

(Communiqué)

CONGRÈS ANNUEL DE L'ASSOCIATION DES CHIRURGIENS GÉNÉRAUX DU QUÉBEC

Le Congrès annuel de l'Association des chirurgiens généraux de la province de Québec aura lieu les 1er et 2 avril 1976 à l'Hôtel Reine Elizabeth de Montréal.

UN NOUVEAU JOURNAL DE CHIRURGIE : WORLD JOURNAL OF SURGERY

La Société internationale de chirurgie a décidé, pendant le Congrès d'Edimbourg, soit lors de la séance du 17 septembre 1975, que la publication officielle de l'Association portera le nom de World Journal of Surgery et qu'elle débutera entre juillet 1976 et janvier 1977. Le docteur Marshall J. Orloff en sera le rédacteur en chef. Le journal aura son siège éditorial à San Diego et six fascicules par an paraîtront chaque année. L'utilisation de l'anglais sera encouragée avec résumé anglais et français, plus dans la langue originale, une des six langues officielles: français, anglais, allemand, russe, espagnol et italien.

NOMINATION À L'INSTITUT DE RECHERCHES CLINIQUES DE MONTRÉAL DU DOCTEUR PETER W. SCHILLER

L'Institut de recherches cliniques de Montréal est heureux d'annoncer que le docteur Peter W. Schiller, jeune et brillant savant de Suisse, vient de s'ajouter à son équipe déjà importante de chercheurs au titre de directeur du laboratoire de recherches sur les polypeptides.

Le docteur Peter Schiller obtint ses degrés d'études scientifiques et son doctorat en 1971 de l'Institut de biophysique et de biologie moléculaire de l'Institut fédéral de technologie de Zurich, Suisse.

Boursier de la Fondation nationale suisse pour la recherche scientifique et de l'Institut national de la santé de Bethesda, Maryland, USA, il fut fellow en recherches à l'Université de Washington à Seattle, USA, ainsi qu'au célèbre Institut McCallum-Pratt de l'Université Johns Hopkins de Baltimore, puis, à l'Institut national de recherches de Bethesda, Maryland, USA, où il travailla avec le docteur Anfinsen, lauréat du Prix Nobel.

Membre de la Société biochimique de Suisse, il fut récipiendaire en 1971 du prix « Kern » et de la médaille d'argent de l'Institut fédéral de technologie suisse.

(Communiqué)

LE CONGRÈS INTERNATIONAL DE SEXOLOGIE DEMANDE DES RÉSUMÉS DE COMMUNICATIONS LIBRES POUR LE CONGRÈS DE 1976 À MONTRÉAL

Le Département de sexologie de l'Université du Québec à Montréal, en collaboration avec la Société pour l'Étude scientifique de la sexualité, la Société française de sexologie clinique et l'Association américaine pour les éducateurs et les thérapeutes sexuels, organise le prochain Congrès international de sexologie qui aura lieu du 28 au 31 octobre 1976 à Montréal.

Le programme traitera plus spécifiquement des thèmes suivants:

- thérapie sexuelle
- éducation sexuelle
- dimorphisme sexuel
- érotisme différentiel
- aspects sexologiques de la contraception
- problèmes d'éthique dans la recherche et la thérapie sexuelle
- aspects médicaux de la sexualité

Entre autres, participeront à ce congrès, les docteurs William H. Masters, John Money, Richard Green, Anke A. Ehrhardt, Roger A. Gorski, Richard Udry, Philip M. Sarrel, Mary Calderone, Harold Lief, James W. Prescott, Patricia Schiller, Jacqueline Khan-Nathan, Charles Gelman, Gilbert Tordjman, Pierre Simon, Willy Pasini, Georges Abraham, Robert Volcher, etc.

Ceux qui sont intéressés à présenter une communication personnelle d'environ quinze minutes, devront faire parvenir un résumé d'environ 400 mots, en français ou en anglais, sur les résultats d'une recherche scientifique à: (avant avril) Richard Green, M.D., Department of Psychiatry and Behavioral Science, State University of New York, Stoney Brook, New York 11974, ou à: Jules Bureau, professeur, Département de sexologie, Université du Québec à Montréal, Case postale 8888, Montréal, Québec, Canada.

Les frais d'inscription seront de $75.00 si payés avant le 1er mai 1976, $90.00 si payés avant le 1er septembre et $100.00 si payés à la porte. Toutefois, comme nous ne pourrons accepter plus de 1,000 personnes, nous serons peut-être dans l'obligation de refuser les inscriptions tardives.

Pourquoi recommander que notre employée dispense les soins à votre malade?

Nous pouvons vous aider à soigner vos malades à domicile ou à l'hôpital par un vaste choix de spécialistes qualifiées en soins infirmiers et en soins à domicile.

Le choix minutieux des Services de Santé Upjohn quant au caractère et aux compétences de ses employées assure à votre malade des soins sûrs et excellents. Et vous pouvez vous-même vous sentir tranquille sur la qualité de ces soins car les compétences de chaque employée sont soigneusement assorties aux demandes que vous faites pour votre malade.

Les employées des Services de Santé Upjohn peuvent s'occuper des soins post-opératoires ou des cas de gériatrie ou de tout autre cas où le malade nécessite des soins infirmiers alors qu'il est (ou pourrait être) à domicile. Et ces services sont disponibles nuit et jour—pour une journée, une semaine ou aussi longtemps que votre malade a besoin d'aide.

Nos professionnelles en soins infirmiers sont des infirmières autorisées, des infirmières auxiliaires autorisées et des aides-infirmières. Nous pouvons également vous offrir les services de dames de compagnies, de gouvernantes ou de ménagères.

Nous aimerions commencer dès maintenant à prendre soin de vos malades à domicile ou à l'hôpital. Songez-y! Et puis pensez à ceux de vos malades qui aimeraient profiter de ces services.

Pour obtenir des renseignements complets sur nos services, appelez le bureau des Services de Santé Upjohn le plus près de chez vous.

Nous avons 16 bureaux au Canada pour vous servir.

Victoria	388-6639
Vancouver	731-5826
Edmonton	423-2221
Calgary	264-4140
Winnipeg	943-7466
Windsor	258-8812
London	673-1880
Hamilton	525-8504
St. Catharines	688-5214
Toronto West	239-7707
Toronto East	445-5262
Ottawa	238-4805
Montréal	288-4214
Trois Rivières	379-4355
Québec	687-3434
Halifax	425-3351

Upjohn

Les Services de Santé Upjohn
Une filiale de la Compagnie Upjohn

HCSULF 8257.1

Ceux qui désirent présenter un de leurs films sur l'éducation sexuelle ou sur la thérapie sexuelle, pourront obtenir les renseignements utiles auprès du coordonnateur du congrès, Robert Gemme.

Pour recevoir une copie du programme préliminaire, écrire à:

Robert Gemme, coordonnateur du Congrès
Département de sexologie
Université du Québec à Montréal
Case Postale 8888
Montréal, Québec, Canada H3C 3P8
Tél.: (514) 282-4999

(Communiqué)

COURS DE SPÉCIALISATION EN CHIRURGIE

Le programme d'enseignement en chirurgie générale pour les résidents I et II, auquel les chirurgiens en exercice sont cordialement invités à ces réunions scientifiques du lundi qui se tiennent à l'hôpital Notre-Dame au Pavillon Mailloux, Salle 5 (entrée rue Plessis) les lundis de 16 heures à 18 heures.

NOTIONS GÉNÉRALES DE PATHOLOGIE ET DE BACTÉRIOLOGIE APPLIQUÉES À LA CHIRURGIE

26 janvier :

1. Épidémiologie des infections hospitalières. Lucette Lafleur (HSJ).

2 février :

2. La prévention des infections: Asepsie. Les savons antiseptiques en chirurgie: notions de base, détergents, structures chimiques, mode d'action, action nocive sur les tissus. Stérilisation. Gilbert Cerat (HDM).

9 février :

3. Les infections pyogéniques aiguës, locales et systémiques. Prévention et traitement. Les facteurs favorisant l'infection. Les organismes pathogènes, la prophylaxie. Les antibiotiques spécifiques, méthode d'action, spectre de sensibilité, complications et toxicité. Pierre Turgeon (HSL).

16 février :

4. Les infections spécifiques non pyogéniques: mycoses, tuberculose, syphilis. Michel Brazeau (HND), Richard Morisset (HDM), Fernand Turgeon (HSL).

23 février :

5. L'usage des antibiotiques en clinique: indications (prophylaxie, thérapie) dangers, choix. Gilles Delâge (HSJ), Michel Brazeau (HND).

1er mars :

6. Le chirurgien et le pathologiste (cours d'introduction). Roger Poisson (HSL), Jacques Cantin (HDM).

8 mars :

7. La cellule normale (Biologie cellulaire). André Dumont (U. de M.).

15 mars :

8. Les lésions cellulaires fondamentales. Gaétan Jasmin (U. de M.), Tack-Ki Leung (U. de M.).

22 mars :

9. La régénération des tissus spécialisés: épithélium, appendices cutanés, glandes spécialisées, muscle strié, os, cartilage, tissus nerveux et nerfs périphériques, système génito-urinaire. Féridoun Babai (U. de M.), Robert Lesage (HND).

29 mars :

10. Lésions cellulaires dues aux agents physiques (brûlures, engelures, radiothérapie). Bela Solymoss (U. de M.).

5 avril :

11. Thrombose, embolie, ischémie, infarctus, œdème. Marc Cantin (U. de M.).

12 avril :

12. Oncologie: généralités, statistiques. Roger Poisson (HSL).

26 avril :

13. Oncologie: Étiologie et pathogénie des cancers (facteurs endogènes et exogènes). René Simard (U. de M.).

3 mai :

14. Allergie et anaphylaxie: maladies d'auto-immunité. Micheline Pelletier (U. de M.).

10 mai :

15. Immunologie et transplantation. Micheline Pelletier (U. de M.), Pierre Daloze (HND).

25e CONGRÈS INTERNATIONAL D'HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Québec, 21-28 août 1976

Comité d'organisation: président, docteur de la Broquerie Fortier; vice-président, docteur Jean-M. Lemieux; secrétaire général, docteur Jacqueline D. LaRue; trésorier, docteur Harold N. Segall; trésorier adjoint, Mme Yolande Bonenfant.

Secrétariat: Société canadienne d'histoire de la médecine, Faculté de Médecine, bureau 0230, Université Laval, Québec G1K 7P4.

Voici le communiqué du président, le docteur de la Broquerie Fortier:

« Si le succès du congrès, dont la Société canadienne d'histoire de la médecine est l'hôte, s'appuie sur un tel comité, il dépend aussi de la participation individuelle que les membres voudront bien lui apporter. Nous désirons aujourd'hui faire un appel particulier à chacun d'entre vous afin que dans votre milieu respectif vous cherchiez à assurer à ce congrès une très large participation canadienne au programme scientifique, ainsi qu'une présence à toutes les autres activités du congrès. Pour ceux qui s'inscriront à une communication, la date limite de l'envoi d'un résumé a été reportée au 1er mars 1976.

La Société canadienne d'histoire de la médecine, incorporée en 1973, n'aura une envergure nationale que dans la mesure où chacun des membres actuels s'emploiera à lui apporter intérêt, participation et propagande. L'occasion d'un congrès, le premier en Amérique, nous apparaît le plus puissant stimulant à l'expansion d'une société canadienne d'histoire de la médecine, capable de rivaliser avec

ORBÉNINE S'IMPOSE D'EMBLÉE

PARCE QU'ELLE EST LA PÉNICILLINE QUI OFFRE DAVANTAGE

Il n'y a pas de substitut pour la qualité **Ayerst**

ORBÉNINE S'IMPOSE D'EMBLÉE

Tout comme l'érable à sucre du Canada s'impose comme symbole traditionnel du pays, ORBÉNINE* (cloxacilline) s'impose d'emblée au milieu des autres pénicillines.

ORBÉNINE EST EFFICACE:
Elle est douée d'une excellente absorption, elle est bactéricide et elle couvre un spectre étendu de germes gram positifs. Elle convient parfaitement au traitement des infections des voies respiratoires supérieures et des infections des tissus mous puisqu'elle est efficace contre les pneumocoques, les streptocoques et les staphylocoques, notamment la plupart des souches bactériennes pénicillino-résistantes.

ORBÉNINE OFFRE LA SÉCURITÉ FONDAMENTALE D'UNE PÉNICILLINE:
Cette propriété possède une importance particulière dans le traitement des personnes jeunes, des personnes âgées et des personnes débiles. Orbénine étant une pénicilline, sa toxicité n'augmente pas avec l'importance des doses comme c'est le cas de la plupart des autres antibiotiques à spectre moyen.

ORBÉNINE EST ÉCONOMIQUE:
Le prix d'Orbénine est inférieur à celui de la plupart des marques d'érythromycine, égal à celui de la pénicilline V; en fait, elle coûte à peine quelques cents de plus par jour que la pénicilline G.

Pour toutes ces raisons, ORBÉNINE est la pénicilline qui offre davantage.

ORBÉNINE*, la pénicilline qui offre DAVANTAGE!

DONNÉES THÉRAPEUTIQUES
INDICATIONS: Les infections à Gram positif les plus courantes, notamment les infections mixtes et d'éti inconnue; les steptocoques bêta-hémolytiques et les pneumococcies. Toutes les infections staphylococci micro-organismes tant sensibles que dits "résistants"). Dans les infections graves à staphylocoques (les cémies, les ostéomyélites, les endocardites, les pneumonies et les staphylococcies des diabétiques) ou l ce micro-organisme est l'agent étiologique probable et qu'on doit instaurer le traitement avant que les ré de l'antibiogramme ne soient connus, on administre d'abord L'ORBÉNINE injectable. On peut administrer c remment L'OBÉNINE orale ou passer à celle-ci lorsque la phase aiguë est révolue. CONTRE-INDICATIONS: A à la pénicilline. MISE EN GARDE: Les connaissances actuelles indiquent que L'ORBÉNINE n'est pas toxique foie, le rein ou la lignée rouge de la moelle; cependant, l'expérience clinique étant limitée à ce sujet préférable de procéder à des prises de sang et à l'examen des fonctions hépatique et rénale au co thérapie prolongée. Lorsque la pénicilline atteint des concentrations excessives dans le liquide céphalo dien, il est possible que surviennent des symptômes neurotoxiques tels que des spasmes myocloniqu l'hyperréflexie et même une perte de conscience. A moins que l'administration du médicament ne soit int pue ou que la posologie ne soit réduite, le syndrome peut s'aggraver jusqu'à l'état de mal, le coma et la m pénicilline ne traverse pas normalement la barrière hémato-encéphalique en quantité appréciable mai qu'on administre des doses massives (atteignant plusieurs mégaunités par jour) en présence d'inflammati méninges, de lésion de la fonction rénale ou au cours de dérivation à l'aide du cœur-poumon artificiel, ou chez les vieillards, il est possible que surviennent les réactions toxiques décrites plus haut. Bien qu'o jamais rapporté de complications de cet ordre avec L'ORBÉNINE, il faut tenir compte de la possibilité qu'e produisent. RÉACTIONS INDÉSIRABLES: Ce sont celles de la pénicilline G et par conséquent, à l'occasion possible que surviennent les épiphénomènes suivants: érythème, nausées, selles molles, moniliase, éosino œdème aigu angio-neurotique de Quincke et plus rarement, l'anaphylaxie. POSOLOGIE ORALE: ADULTE: d infections bénignes ou de gravité moyenne: 250 à 500 mg aux 6 heures. A prendre de préférence une avant les repas. Maintenir la thérapie au moins 5 jours. Dans les infections graves, les prises peuve doublées. ENFANTS: de poids inférieur à 5 kg (11 livres): 250 mg par jour; de poids supérieur à 5 kg (11 mais inférieur à 40 kg (85 livres): 50 mg/kg par jour. La dose quotidienne totale doit être divisée en prises égales administrées aux 6 heures. POSOLOGIE PARENTÉRALE: Consulter le dépliant de conditionn PRÉSENTATION: ORBÉNINE, gélules (noir et orange) à 250 mg et à 500 mg. ORBÉNINE liquide: 125 mg de cilline à la c. à thé (5ml) après reconstitution. ORBÉNINE injectable: 250 mg, 500 mg ou 2000 mg de cloxa flacon. Renseignements supplémentaires et bibliographie fournis sur demande.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité — Ayer

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

5265-2F

REPRODUCTIONS PRÊTES À ENCADRER

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

NOM_____

ADRESSE_____

LETTRES MOULÉES

_____

les autres sociétés nationales du monde. L'influence internationale progressive et sûre que se donne notre pays ne peut laisser indifférente la médecine canadienne, puisqu'elle-même prend une place de plus en plus glorieuse dans le monde scientifique. Une société d'histoire de la médecine canadienne bien active devient alors, ne croyez-vous pas, une nécessité qu'il nous appartient de faire vivre et progresser en notre pays et sur le plan international. Le congrès de 1976 vise à atteindre ce double objectif. »

« Histoire et perspectives de la médecine sociale ». Trois sessions lui sont attribuées, le lundi 23 août, les mardi et vendredi matin 24 et 27 août 1976. Des conférenciers ont été invités dans différents pays et seront réunis par groupe de quatre à chaque séance selon des critères diplomatiques, économiques et socio-culturels.

Déjà, le docteur Fortier qui s'occupe intensément de l'organisation du colloque est assuré de la participation de l'Allemagne de l'Ouest, la Belgique, la France, l'Italie, la Hongrie, les États-Unis, la Pologne et de la représentation du Canada et du Québec. Des invitations ont été également lancées à l'Espagne, la Russie, la Roumanie, la Grande-Bretagne, le Venezuela, l'Égypte, le Sénégal et la Tunisie. Nous croyons qu'avec la diversité des pays mentionnés, les congressistes auront véritablement une vue d'ensemble de la médecine sociale d'hier et d'aujourd'hui.

Le comité du programme scientifique est composé des docteurs J.M. Lemieux, Lévis Chouinard, P.P. Leblanc, Charles Martin, Sylvio Leblond, Jacques Turcot, Georges-Albert Bergeron, P. Singh et Charles Roland.

Le regroupement au Pavillon de Koninck de la salle d'inscription, la salle d'accueil, la salle de rencontres, des services de presse, de téléphone, de publication, est la raison pour laquelle le Comité d'organisation a détourné le congrès de la Faculté de médecine vers le pavillon de Koninck.

Pour des raisons de sécurité, de garde et d'assurance, le professeur Gaston Dulong, président du Comité des expositions s'est assuré la contribution de la bibliothèque générale de l'Université Laval qui possède un local spécialement attribué pour l'exposition de livres anciens et de documents précieux. Une visite au musée de l'Hôtel-Dieu a raffermi l'idée du grand intérêt pour les participants d'un congrès d'histoire de la médecine de visiter ce premier centre hospitalier de la Nouvelle-France.

Le processus des expositions est donc bien amorcé et avec la collaboration de Michel Gaumond, historien, de M. Jules Bazin, ex-conservateur de la Bibliothèque de Montréal, du colonel St-Arnaud, intéressé à la médecine militaire, du docteur André Jacques, de l'Hôtel-Dieu, de M. Claude Galarneau, de la Société historique de Québec et du docteur Patterson, de Toronto.

(Communiqué)

LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT

M. Jean-Yves Légaré, directeur général du Centre hospitalier de l'Université Laval, donnait une conférence, lors de l'assemblée générale de l'Association des hôpitaux de la province de Québec, le 20 novembre 1975. En voici un extrait:

Maintenant que nous avons le cadre législatif et opérationnel permettant les réalisations des fonctions d'enseignement et de recherche dans nos établissements, il est nécessaire de poser certains gestes susceptibles d'améliorer effectivement l'enseignement et la recherche clinique dans nos établissements.

1. D'abord, il m'apparaît essentiel que les principaux intéressés, les administrateurs hospitaliers et les professionnels de la santé s'engagent à poursuivre cet objectif d'enseignement et de recherche et à changer d'attitude afin que les établissements de santé deviennent propices à la réalisation de cet objectif.

2. Il faudra que le gouvernement mette à la disposition des administrateurs et des professionnels concernés les espaces, les équipements et les budgets appropriés à ces fins, comme on a su le faire pour les départements de santé communautaire et les centres locaux de services communautaires, pour développer la médecine communautaire.

3. Il m'apparaît aussi nécessaire et évident que l'acte d'enseignement et de recherche clinique soit honoré au même titre que l'acte clinique et cela pour tous les professionnels de la santé.

4. De plus, il est indispensable, à mon point de vue, que certains centres hospitaliers soient désignés comme centres d'enseignement universitaire.

5. Il faudrait prévoir, 1 — au niveau des structures des établissements d'enseignement (école, université, faculté de Médecine, CEGEP) que ces derniers assurent une représentativité des établissements de santé au sein de leurs conseils d'administration; 2 — que les établissements de santé soient représentés au niveau du Conseil de recherche en santé du Québec, nouvellement créé; 3 — que soit formé le plus rapidement possible un organisme d'agrément des centres hospitaliers d'enseignement, composé de représentants du ministère des Affaires sociales, du ministère de l'Éducation, des corporations professionnelles, des établissements d'enseignement et des établissements de santé.

6. Identifier le budget d'enseignement et de recherche clinique dans les établissements de santé et les insérer dans une enveloppe protégée, comme on l'a fait pour les départements de santé communautaire.

7. Enfin, les établissements de santé intéressés à l'enseignement et à la recherche devront signer leurs contrats avec les établissements d'enseignement.

8. En dernier lieu, on devrait s'attendre à ce que le gouvernement impose la fonction « enseignement et recherche clinique » aux établissements de santé ayant l'infrastructure adéquate, mais qui ne s'intéressent pas suffisamment à cette fonction. Ces ressources ne sont pas à la disposition des administrations locales et des professionnels de ces établissements pour fins exclusives de services.

(A.H.P.Q.)

UN MÉDECIN DEMANDÉ À SAN FRANCISCO

La Société française de bienfaisance mutuelle de San Francisco, Californie, recherche un médecin qualifié pour exercer la médecine en cet État et désireux de prendre part aux activités du French Hospital Medical Complex.

Le docteur William J. Pastore, Executive Director Hospital, fournira les détails.

Société française de Bienfaisance,
4131 Geary Boulevard,
P.O. 7883
San Francisco, Californie 94119.

(Communiqué)

anthologie

HISTOIRE DE LA MÉDECINE DANS LA NOUVELLE-FRANCE

L'Alkermès et le Kermès minéral

Gabriel NADEAU

N.D.L.R.

Le succès obtenu par les rubriques d'anthologie antérieures nous a permis d'exhumer de notre livraison d'août 1950 ce nouvel article du spécialiste incontesté et incontestable de l'historiographie médicale avant la conquête : le docteur Gabriel Nadeau.

E.D.

Un chercheur, qui signait G.A., posait en 1922 la question suivante aux lecteurs du *Rapport de l'Archiviste:* « L'alkermès ou aurifique de Glauber est-il un remède, une composition scientifique quelconque? Le 2 décembre 1721, le Conseil de Marine s'occupait dune lettre de MM. de Vaudreuil et Bégon où il était question de ce remède. Ceux-ci informaient le Conseil que le docteur Sarrazin et un Frère Jésuite travaillaient à faire ce remède. Comme ils n'étaient pas certains de réussir dans leur composition, ils demandaient d'en faire venir au moins une livre. Le Conseil de Marine décida gravement d'en acheter une livre à l'hôpital de Rochefort et de l'envoyer à M. de Beauharnois. Celui-ci devait en faire la distribution au prix coûtant à ceux qui en auraient besoin dans toute l'étendue de la colonie » [1].

Sous les deux lettres de G.A. se cachait le docteur Georges Ahern, de regretté mémoire, qui a compilé en collaboration avec son père cet ouvrage si utile, les *Notes pour servir à l'Histoire de la Médecine dans le Bas-Canada, depuis la fondation de Québec jusqu'au commencement du XIX^e^ siècle.* Comme sa question est restée sans réponse, nous allons faire connaître ce qu'on entendait par Alkermès et par Aurifique de Glauber.

LE KERMÈS MINÉRAL

En 1720, sur le conseil de Gilles-François Boulduc, apothicaire à la Cour, le Régent achetait un remède secret, connu sous le nom de *Poudre des Chartreux*, et en faisait publier la composition.

Cette poudre s'appelait aussi *Alkermès minéral, Kermès minéral, Poudre aurifique, Aurifique de Glauber, Panacée universelle.* C'était un sulfate d'antimoine.

Cette préparation remonte à Glauber, célèbre chimiste du XVI^e^ siècle qui vécut à Amsterdam. Un de ses disciples, apothicaire à Landau, ville d'Allemagne, en donna la formule à Chastenai, Lieutenant du roi, et cet officier à son tour la transmit au chirurgien La Ligerie.

« N. de la Ligerie, écrit Eloy, se fit un grand nom par la publication d'un remède dont il possédait le secret. C'est le *Kermès Minéral.* La découverte de cette poudre fait une sorte d'époque dans la Médecine; on a souvent tiré bon parti de ce médicament dans les maladies les plus graves. Voici ce qu'on lit, au sujet du Kermès, dans l'Histoire de l'Académie des Sciences de Paris, année 1720. Il parut, en 1714, un remède nouveau qui fit beaucoup de bruit dans la Capitale et qui continue d'y

une application d'**Otrivin**®: son action dure, et dure et dure…

Avec Otrivin, le soulagement symptomatique de la congestion nasale peut se prolonger 12 heures durant.

INDICATIONS Congestion nasale accompagnant le rhume, la rhinite, la sinusite; également, dans les céphalées de tension, l'obstruction du canal auditif et l'otite moyenne séreuse lorsque ces états sont liés à la congestion nasale. OTRIVIN facilite les explorations rhinoscopiques et est utile comme médication pré- et post-opératoire. **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** Dans des cas rares, on peut observer de la congestion réactionnelle ou des picotements légers. On a aussi parfois observé des céphalées, de la somnolence, des palpitations et du vertige. **PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Chez le jeune enfant, le surdosage peut provoquer une sédation profonde. L'emploi prolongé ou en quantité excessive de la médication peut occasionner une congestion réactionnelle. **POSOLOGIE** Faire deux ou trois applications par jour, ou plus souvent si nécessaire. Adultes et enfants de plus de 12 ans: une ou deux vaporisations ou une ou deux gouttes à 0.1% dans chaque narine. Enfants de 6 à 12 ans: une ou deux vaporisations ou deux ou trois gouttes à 0.05% dans chaque narine. Enfants de moins de 6 ans: une vaporisation ou une goutte à 0.05% dans chaque narine. **PRÉSENTATIONS** Toutes les formes pharmaceutiques d'OTRIVIN contiennent du chlorhydrate de xylométazoline. Solution nasale à 0.1%. Aérosol nasal à 0.1%. Solution nasale pédiatrique à 0.05%. Aérosol nasal pédiatrique à 0.05%.

C I B A
DORVAL, QUÉBEC.

C-5047

être en vogue. On l'appelle la Poudre des Chartreux, parce qu'un certain *Dominique*, frère de cet Ordre, étant tombé dans ce temps-là dans une grosse fluxion de poitrine qui alloit enfin l'emporter, malgré tous les remèdes connus et placés avec toute l'attention possible, le frère *Simon*, du même Ordre, demanda en grâce que, puisqu'on n'espéroit plus rien, il lui fût permis de faire prendre au malade le nouveau remède doit il avoit fait l'acquisition, et qui réussit alors si parfaitement, que bientôt après le frère *Dominique* se trouva guéri au grand étonnement des assistants qui avoient été témoins de sa situation. Ce remède étoit auparavant entre les mains de M. *De La Ligerie*, de qui le frère Chartreux reconnaît de bonne foi qu'il le tient; mais faute de quelque cure brillante, en un mot de quelque concours heureux de circonstances, la poudre n'avoit pas fait alors la même fortune qu'elle a faite depuis entre les mains du Chartreux. Comme le remède ne tarda pas à se répandre, le secret de sa composition fut bientôt découvert par d'habiles Médecins, entre autres par *Lémery*, qui compta si fort sur son efficace, de même que sur la certitude de sa découverte, qu'il l'employa, en 1718, pour la guérison du Marquis de Bayers qui en ressentit tous les meilleurs effets possibles. Cette cure qui surprit par l'état dangereux dans lequel avoit été le malade, acquit une si grande réputation à la poudre, que le Roi acheta enfin le secret de M. *De La Ligerie* en 1720, et le rendit public » [2].

C'est Louis Lémery qui se chargea de faire connaître à l'Académie des Sciences, dont il était membre, la composition du kermès minéral [3].

Le court historique que nous venons de résumer corrige une erreur du P. Le Jeune dans son *Dictionnaire général du Canada*, erreur commise d'abord par Édouard Richard dans un *Rapport sur les Archives canadiennes*, et que plus tard, à sa suite, répéta Régis Roy dans le *Bulletin des recherches historiques*. Le P. Le Jeune attribue à Simon Boulduc ou à son fils Gilles-François l'invention du Kermès minéral. «C'est lui, écrit-il en parlant de Gilles-François, lui ou son père, qui inventa en 1721, avec un certain La Serre, une poudre nommée *Alkermès* ou *Aurifique de Glauber*, spécifique pour les fièvres, les vertiges, l'hydropsie, etc. » [4].

Le rôle de Gilles-François Boulduc et de Le Serre s'est borné simplement à l'étude du kermès, de sa préparation, de son emploi.

Il convient de nous arrêter ici un moment sur Simon Boulduc et son fils. Le frère de Simon, Louis, passé au Canada vers 1664, fut l'ancêtre de nos Bolduc. Pierre Boulduc, leur père, était maître apothicaire de Paris. Simon, apothicaire lui aussi, fut démonstrateur de chimie au Jardin des Plantes et membre associé de l'Académie royale des sciences. Gilles-François fut apothicaire de Louis XV et, comme son père, enseigna la chimie au Jardin des Plantes. Ami de Saint-Simon, il est souvent question de lui dans les mémoires du temps. Il a lu à l'Académie royale des sciences, dont il était membre, des mémoires sur les purgatifs, sur le frai des grenouilles, sur le sel d'Epsom, sur le sel polychreste de Seignette, sur les eaux de Passy, de Bourbon-l'Archambault et de Forges. Il mourut à Versailles le 17 janvier 1742 [5].

Le souci du Régent, en achetant le secret du kermès minéral, était d'en faire profiter le public. On s'empressa donc de distribuer des instructions sur la manière de le préparer. Ces imprimés furent envoyés dans les ports de mer, aux chirurgiens majors des armées, jusque dans les colonies, avec demande de faire connaître les résultats que l'on obtiendrait.

Le 25 octobre 1720 le Conseil de Marine adressait au gouverneur de Vaudreuil et à l'intendant Bégon un exemplaire de ces instructions, pour l'usage du Médecin du roi, Michel Sarrazin. Le gouverneur et l'intendant, dans une lettre conjointe, répondaient l'année suivante:

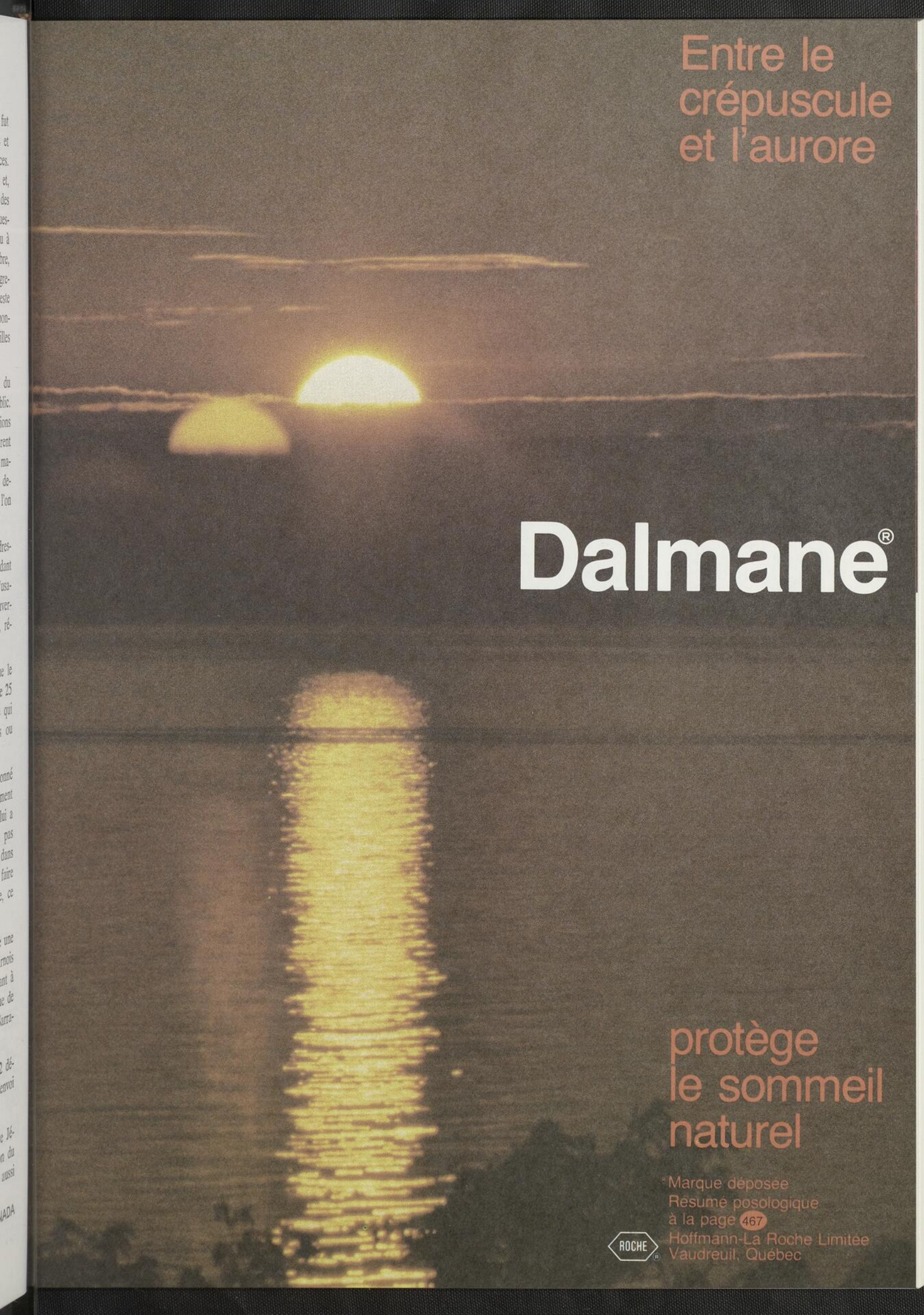
« Nous avons reçu cette année la lettre que le Conseil nous a fait l'honneur de nous écrire, le 25 octobre de l'année dernière, avec un imprimé qui contient la manière de composer l'Alkermès ou l'Aurifique de Glauber.

« Le sieur Sarrazin, à qui nous en avons donné une copie, nous a dit qu'il travailleroit incessamment à en faire, et qu'un frère jésuite, qui est ici, lui a aussi promis d'y travailler, mais que n'étant pas assuré qu'ils puissent, l'un ou l'autre, réussir dans cette composition, il seroit nécessaire d'en faire venir, l'année prochaine, au moins une livre, ce remède lui paroissant très utile.

« Le sieur Bégon en demandera cette année une livre de l'hôpital de Rochefort à M. de Beauharnois dont il fera faire la distribution au prix coûtant à ceux qui en auront besoin dans toute l'étendue de cette colonie, suivant les avis du dit sieur Sarrazin » [6].

Cette lettre, lue au Conseil de Marine le 2 décembre 1721, fut apostillée: « Approuvé l'envoi d'une livre ».

Avant d'aller plus loin, disons que le Frère Jésuite qui assistait Sarrazin dans la préparation du kermès, était Jean-Jard Boispineau, appelé aussi


Entre le
crépuscule
et l'aurore
Dalmane®
protège
le sommeil
naturel
*Marque déposée
Résumé posologique
à la page 467
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec
ROCHE

Boispineau l'Ancien, pour le distinguer de son frère [7].

L'intendant de Rochefort, en 1721, était M. de Beauharnois, qui avait occupé le même poste à Québec. A Rochefort il remplaçait Michel Bégon, père de notre intendant et qui a donné son nom à la plante des *bégonias* [8].

Le premier médecin de l'hôpital de Rochefort était Jean Cochon-Dupuy. Son fils, Gaspard, docteur régent de la Faculté de Paris et successeur de son père comme premier médecin à Rochefort, devait plus tard, en 1753, épouser la veuve de Charles des Herbiers, qui avait été gouverneur de l'Ile Royale ou Cap Breton.

Jean Cochon-Dupuy avait reçu lui aussi de la Cour des instructions sur la préparation du kermès. « En 1720, écrit Lefèvre, M. Dupuy remit à l'autorité un rapport sur l'emploi d'une nouvelle préparation d'antimoine qu'on désignait sous le nom de poudre des Chartreux (kermès minéral, hydrosulfate d'antimoine), dont le Régent avait acheté le secret. On en avait fait expédier une certaine quantité dans les ports, accompagnée d'une instruction sur les moyens de la préparer et de l'employer. On signalait ses effets favorables particulièrement dans le traitement des fièvres intermittentes, et on la vantait comme un puissant sudorifique. Le rapport de M. Dupuy fut favorable à l'emploi du nouveau remède; il constatait les bons résultats qu'on avait obtenus de son administration dans le traitement des maladies habituelles au climat de Rochefort pendant l'hiver » [9].

Quels résultats Sarrazin obtint-il, lui, avec le kermès que Dupuy lui fournit? Nous ne le savons pas. De même que nous ignorons si le Médecin du roi et Boispineau finirent par fabriquer eux-mêmes de ce remède à Québec. Quelques années plus tard il en vint dans la colonie, avec les médicaments que Jean-Claude-Adrien Helvétius faisait distribuer [10].

Un auteur qui écrivait peu après la fin du régime français, va nous dire quelles étaient les propriétés du kermès minéral et ses indications.

« Le kermès minéral est une panacée universelle qui convient dans tous les cas où il faut fondre et atténuer les humeurs. Il est diaphorétique, altérant, diurétique; on dit qu'il suit la nature dans ses mouvements, c'est-à-dire qu'il est vomitif, purgatif ou sudorifique, suivant que la nature est disposée à pousser par quelqu'une de ces excrétions. Cela est en quelque façon vrai, je m'explique: si un malade a quelques acides et saburre dans l'estomac, le kermès s'y combine et devient vomitif; si ces acides sont dans les intestins, il est facile de voir qu'il sera purgatif; et s'il n'en trouve ni dans l'estomac ni dans les intestins, il passe dans nos humeurs, les atténue, et pousse par la transpiration. Malgré toutes ces vertus, je ne trouve pas son usage sûr dans tous les cas; par exemple, la sueur se manifeste chez un malade, on lui donne les kermès pour le soutenir; qu'arrive-t-il? Comme dans les maladies les digestions sont viciées, il y aura des acides végétaux dans l'estomac, le kermès deviendra vomitif; ainsi au lieu de faciliter la sueur, elle est entièrement supprimée...

« Le kermès convient dans les maladies inflammatoires, comme pulmonie, pleurésie, péripneumonie, et la fausse pleurésie spécialement, quand on a désempli les vaisseaux, détendu les fibres, délayé les humeurs; alors il atténue la lymphe, facilite le crachement, et procure autant d'avantages, spécialement dans la fausse pleurésie, que la saignée trop multipliée y fait de mal. On ne le prescrit pas à forte dose, de crainte qu'il ne devienne émétique; mais on en met un demi-grain à la fois dans la tisane du malade, et on réitère quatre fois par jour: si on en donne un grain, on ne réitère que trois fois.

« Il convient dans les maladies longues, jaunisse, squirrhe, tumeurs lymphatiques, obstructions du bas ventre: Huxham et Schroder le recommandent dans les fièvres intermittentes; pour moi je le fais entrer à petite dose dans mes opiats fébrifuges, quand je soupçonne les viscères engorgés. Il est bon dans la cachexie, les pâles couleurs, la suppression des règles, et dans les métastases de l'extérieur à l'intérieur » [11].

Les remèdes ont la vie dure, plus que les maladies peut-être. Croirait-on qu'on pouvait lire encore en 1890, dans le *Traité élémentaire de Matière médicale* des Sœurs de la Providence, la composition du kermès minéral ou poudre des chartreux, avec ses qualités, propriétés, usage et dose? [12]

L'ALKERMÈS

L'alkermès, bien plus ancien que son homonyme minéral, n'a guère de commun avec lui que sa couleur qui est d'un rouge foncé éclatant. Ce mot vient de l'arabe et a fini par se transformer en celui de cramoisi.

L'Alkermès simple a longtemps passé pour un produit végétal, parce qu'il était tiré de la cochenille qu'on prenait pour une graine ou pour un fruit.

« On use de la cochenille presque dans les mêmes maladies pour lesquelles on se sert du kermès [minéral]; elle est néanmoins plus stimulante, et bien moins astringente; elle chasse vivement le gravier

Lorsque des symptômes gastro-intestinaux nécessitent un antispasmodique synthétique puissant, recourez à l'action de Robinul®.

Robinul (glycopyrrolate) procure une suppression rapide, prolongée et prononcée de l'hypermotilité; c'est pourquoi il est un agent de grande efficacité dans les malaises intestinaux d'origine fonctionnelle aussi bien que dans les spasmes et l'irritabilité du côlon. L'action de Robinul est plus sélective au niveau de tractus gastro-intestinal.

Robinul®
glycopyrrolate, 1 mg

Disponible aussi:

Robinul®-PH
glycopyrrolate, 1 mg
et phénobarbital, 16.2 mg, (¼ gr) par comprimé

Robinul® Forte
glycopyrrolate, 2 mg

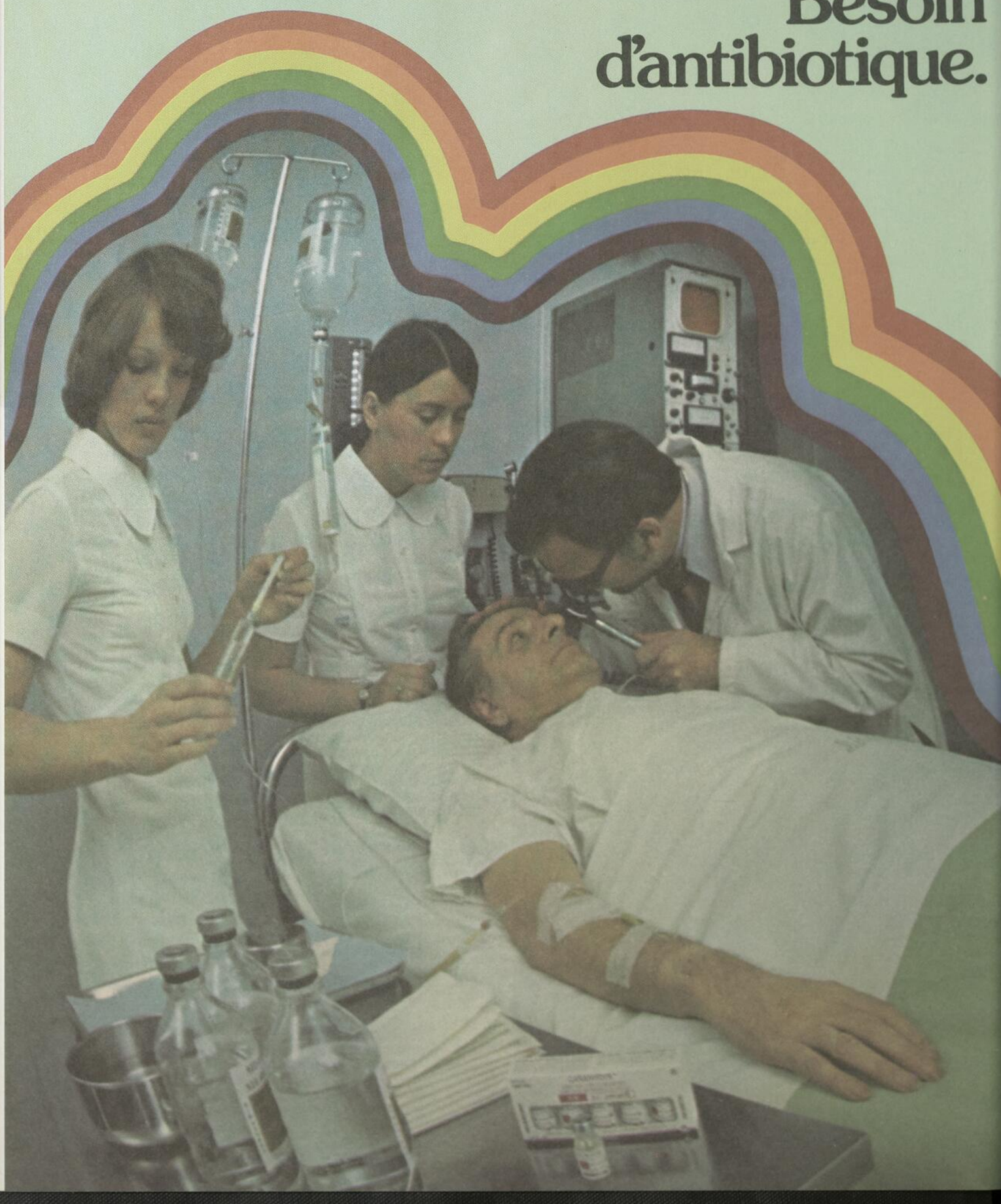
Robinul®-PH Forte
glycopyrrolate, 2 mg, et phénobarbital,
16.2 mg (¼ gr) par comprimé

Pour informations complètes quant à la prescription, consulter la documentation sur le produit ou le Compendium.

A·H·ROBINS

La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec

Septicémie à gram-négatif? Défenses du malade affaiblies. Besoin d'antibiotique.



Commencez avec la Garamycin.*

SCHERING

Commencez avec la Garamycin — Quand l'état de votre malade chez qui vous soupçonnez une septicémie à Gram-négatif ne permet pas d'attendre un antibiogramme.

La Garamycin injectable offre une grande probabilité d'efficacité contre les espèces bactériennes suivantes: *Pseudomonas aeruginosa* · *E. coli* · *Proteus* · *Klebsiella—Enterobacteriaceae* · *Serratia.*[1-3]

La Garamycin injectable peut sauver la vie des septicémiques . . . elle peut apporter un résultat extraordinaire en présence de plaies et de brûlures compliquées de septicémie.[1,4-13]

Continuez avec la Garamycin.

(sulfate de gentamicine)

Continuez avec la Garamycin — Quand l'antibiogramme l'indique.

La Garamycin injectable a fait preuve d'une sensibilité maintenue à un degré élevé.[14-16] La résistance bactérienne n'a pas posé de problème jusqu'à ce jour.

La Garamycin injectable présente une fréquence relativement faible d'effets secondaires quand elle est employée comme il est recommandé.[13,14,17]

Posologie simplifiée I.M./I.V.†
Plus de 60 kg (132 lb): 80 mg t.i.d.
60 kg (132 lb) ou moins: 60 mg t.i.d.

†Indications posologiques recommandées pour les malades avec fonction rénale normale.

Veuillez consulter la page suivante pour de plus amples renseignements thérapeutiques.

MEMBRE ACIM

*Marque déposée

Garamycin* Injectable IM/IV

(sulfate de gentamicine)

GARAMYCIN injectable (40 mg (actif)/ml)
GARAMYCIN injectable pour usage pédiatrique (10 mg (actif)/ml)

INDICATIONS: La GARAMYCIN injectable est indiquée dans le traitement d'infections sérieuses causées par des germes sensibles à la gentamicine. On doit considérer la GARAMYCIN injectable comme traitement antimicrobien initial dans les cas de septicémie à Gram-négatif soupçonnée ou confirmée, particulièrement en présence de choc ou d'hypotension. Il faudra aussi la prendre en considération en cas d'infections staphylococciques graves quand un traitement antimicrobien classique est inapproprié, ou quand les épreuves de sensibilité bactérienne et le jugement clinique indiquent son emploi.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI ADMINISTRATION INTRAMUSCULAIRE OU INTRAVEINEUSE††: *A. Infections des voies urinaires:* La dose usuelle dans les infections des voies urinaires inférieures est de 0,8 à 1,2 mg/kg par jour, administrée en deux ou trois prises fractionnées égales, pendant sept à dix jours. Pour augmenter l'action antibactérienne, il peut être avantageux d'alcaliniser l'urine. Les infections des voies urinaires supérieures, comme la pyélonéphrite, seront traitées suivant l'une des posologies indiquées pour les infections généralisées.

B. Infections généralisées – Fonction rénale normale; Le traitement d'infections généralisées chez les sujets ayant une fonction rénale normale demande une posologie de 3 mg/kg par jour, administrée par voie intramusculaire en deux ou trois prises fractionnées égales. Un traitement d'une durée de sept à dix jours permet généralement d'éliminer une infection à germe sensible. En présence d'infections menaçant la vie des malades, des posologies allant jusqu'à 5 mg/kg par jour peuvent être administrées en trois ou quatre prises fractionnées égales. Une telle posologie sera réduite à 3 mg/kg par jour dès que l'état clinique le permettra.

C. Malades avec fonction rénale altérée: Chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou soumis à une hémodialyse intermittente, la posologie doit être adaptée en fonction du degré d'altération rénale. Pour de plus amples renseignements, consulter la documentation sur le produit ou le représentant de Schering.

††ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE: La dose usuelle de GARAMYCIN injectable généralement efficace par voie intraveineuse est de 3 mg/kg par jour, en trois prises fractionnées égales. L'administration intraveineuse s'effectue comme suit: on dilue une dose simple (1 mg/kg) de GARAMYCIN injectable dans 100 à 200 ml de soluté physiologique stérile ou de dextrose à 5%; on administre cette solution par perfusion d'une durée d'une ou deux heures, et on répète l'opération deux ou trois fois par jour. La durée habituelle de traitement est de sept à dix jours.

PRÉCAUTIONS: *Ototoxicité:* La gentamicine, comme les autres aminosides, a provoqué de l'ototoxicité chez les animaux de laboratoire et chez l'homme. Cet effet se manifeste principalement par une atteinte de la fonction vestibulaire et il peut se produire à retardement. Une telle atteinte s'est produite chez les sujets souffrant d'urémie ou d'insuffisance rénale, ou chez des malades antérieurement traités à l'aide de médicaments ototoxiques ou ayant reçu un traitement à doses plus élevées ou de plus longue durée que celui généralement recommandé. On doit éviter l'emploi concomitant de diurétiques puissants comme l'acide éthacrynique ou la furosémide. Le médecin traitant doit sérieusement considérer l'arrêt de l'antibiotique si le malade se plaint de bourdonnements d'oreilles, d'étourdissements ou d'une diminution de l'acuité auditive. Éviter des taux sériques de GARAMYCIN supérieurs à 12 µg/ml.

Néphrotoxicité: On a signalé des cas de néphrotoxicité avec la GARAMYCIN, celle-ci se manifestant par une élévation du taux d'azote uréique dans le sang ou du taux de créatinine sérique, ou par une diminution de la clearance de créatinine. Dans la plupart des cas, ces variations furent réversibles.

Action de blocage neuromusculaire: Un blocage neuromusculaire et une paralysie respiratoire ont été signalés chez des animaux. La possibilité que ce phénomène se produise chez l'homme doit être gardée présente à l'esprit, particulièrement chez les sujets recevant des agents de blocage neuromusculaire.

EFFETS DÉFAVORABLES: D'autres effets secondaires pouvant être reliés à la GARAMYCIN ont été signalés peu fréquemment, notamment une élévation du S.G.O.T., une élévation du taux de bilirubine sérique; une granulocytopénie et de l'urticaire. On a également signalé de rares cas de fièvre médicamenteuse, d'hypotention, d'hypertension, de démangeaisons, d'hépatomégalie et de splénomégalie.

SURDOSAGE: Une dialyse péritonéale ou une hémodialyse contribuera à éliminer la GARAMYCIN du sang.

PRÉSENTATION: Disponible en fioles multidoses de 2 ml contenant 40 mg/ml ou 10 mg/ml (pédiatrique) de gentamicine active dans une solution aqueuse de pH 4,5 pour administration parentérale. Agents de conservation: méthylparabène U.S.P., bisulfite de sodium U.S.P., édetate disodique U.S.P. Également disponible en ampoules Unidose* de 1,5 ml contenant 60 mg de gentamicine active 1,5 ml. Également disponible en seringues jetables pré-remplies de 2 ml et 1,5 ml titrées à 40 ml de gentamicine active par millilitre. Les solutions aqueuses de gentamicine sont stables et n'exigent pas de réfrigération.

Documentation complète sur demande.

Schering Corporation Limited
Pointe Claire, Quebec H9R 1B4

*Marque déposée

MEMBRE ACIM

des reins et de la vessie. On en use très rarement en substance, et quand on le fait, c'est depuis quelques grains jusqu'à un demi-scrupule; mais on la fait ordinairement entrer en petite quantité dans les poudres, les électuaires, les pilules, les infusions, dans le vin et l'eau. Les femmes grosses, menacées d'avortement, usent quelquefois avec succès du kermès [minéral], en apportant toutes les précautions nécessaires, à cause de sa médiocre vertu astringente: mais il convient de s'abstenir entièrement de la cochenille, parce que sa qualité stimulante est plus dangereuse que celle du kermès [minéral] » [13].

On l'employait aussi contre l'ischurie, contre les diarrhées, dans les maladies cachectiques, enfin dans l'incontinence d'urine.

Cette drogue se prescrivait surtout sous forme de deux préparations: le *sirop d'alkermès* et la *confection royale d'alkermès.*

Pour le sirop, on mêlait la pulpe avec du sucre en poudre du Brésil, qu'on faisait fondre. La confection royale comprenait entre autres du jus de pomme reinette, de l'eau de rose, de la soie « crue, mondée et incisée bien menue », du sucre blanc, de la poudre de perle orientale, du bois de santal, de la cannelle, de l'or en feuille [14]. « Cette confection, dit Charras, est sans contredit un des meilleurs cordiaux, que la médecine Galénique ait jamais inventé; car elle répare et recrée les esprits vitaux et animaux; elle fait cesser les palpitations de cœur et les syncopes, elle fortifie beaucoup le cerveau et toutes les parties nobles, elle est ennemie de la pourriture, conserve la chaleur naturelle, rétablit les forces languissantes, chasse la mélancolie et la tristesse, remet et entretient le corps et l'esprit en fort bon état » [15].

L'alkermès semble avoir été d'un usage plus fréquent chez nous que son parent, le kermès minéral. Du moins, nous trouvons plus d'exemples de son emploi.

Dans un « Estat des medicamens necessaires qu'il faut faire venir de France pour les troupes qui sont en Canada », état daté de Versailles le 8 mars 1688, nous relevons: 2 livres de Confection de khermes, au prix de 64 livres [16].

Dans un « Mémoire des Medicaments necessaires pour les trouppes du Roy en Canada a envoyer en 1692 A achepter des fonds faits pour ce pays », nous trouvons: 1 livre de confection alkermes Royalle et 2 livres de Sirop l'alkerme [17].

Le 13 septembre 1707, Jacques Duguay, chirurgien des Trois-Rivières, poursuit en justice Noël Carpentier pour la somme de 8 livres, « pour être

allé le visiter à Champlain, lui avoir saigné le pied et lui avoir donné une poudre d'Alkermès » [18].

Féret, apothicaire de Dieppe, était le fournisseur de l'Hôtel-Dieu de Québec. En 1734 Sœur Duplessis de l'Enfant-Jésus, dépositaire des pauvres, lui adresse un « Memoire des remedes ou drogues Compose que monsieur feret aura la bonté d'envoyer sur le compte des pauvres de lhotel dieu de Quebec en 1735 ». Nous notons dans cette liste: 3 livres de sirop de Kermes [19].

Les Anglais employaient eux aussi l'alkermès. Citons-en un exemple. On connaît la désastreuse expédition de Sir William Phips contre Québec en 1690. Un chirurgien du nom de Jackson l'accompagnait. A son retour à Boston, Jackson rédige un « Acco of Medecions used out of the Chest of George Jackson, chyrurgeon in the expedition to Canada, August, 1690 », et à la fin de ce mémoire on lit: « Lost at the Campe Confectio Alkenne 2 oz and several spirits » [20]. Il évalue cette perte à une livre.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pierre-Georges Roy: *Rapport de l'Archiviste de la Province de Québec pour* 1921-1922, Québec, 1922, 398-399.
2. N.-F.-J. Eloy: *Dictionnaire historique de la Médecine ancienne et moderne*, Mons, 1778, III, 75.
3. *Mémoires de l'Académie des sciences de Paris*, année 1720, p. 542. Cité par Kurt Sprengel: *Histoire de la Médecine*, Paris, 1815, V. 515. Louis Lémery fut l'élève de Tournefort, le correspondant de Michel Sarrazin.
   Pour l'histoire du kermès on peut aussi consulter une étude de M. Bouvet, intitulée: « La Poudre des Chartreux », dans *Paris Médical*, 1929, 72: annexe, 589.
4. Le Jeune: *Dictionnaire général du Canada*, à l'article Bolduc. Voir aussi: Edouard Richard: *Supplément du Rapport du docteur Brymner sur les Archives canadiennes*, 1899, Ottawa, 1901, 121. Et *Bulletin des recherches historiques*, 1920, 13.
5. Jourdan: *Dictionnaire des sciences médicales. Biographie médicale*, Paris, 1820, II, 446-467.
6. *Documents historiques. Correspondance échangée entre les Autorités françaises et les Gouverneurs et Intendants*, Vol. I (le seul paru), Québec 1893, 178. Le 8 juin 1721, un long mémoire du roi à Vaudreuil et à Bégon contient un passage sur le kermès, que Richard résume ainsi (*Loc. cit.*): « Détail de la composition d'une poudre très estimée dans les maladies. Vient d'être rendue publique. (Alkermes ou Aurifique de Glaubec, préparée par Bouldue et La Serre, appothicaires du roi). Vertu et usage de la dite poudre, doses pour les fièvres, l'hydropisie, les vertiges, l'apoplexie, la dysenterie, la gravelle, la petite vérole, etc., etc. » C'est sans doute à ce mémoire que réfèrent Vaudreuil et Bégon dans leur réponse au Conseil de Marine. Le 1er juin 1722, le Conseil approuve Bégon d'avoir demandé à M. de Beauharnois «une livre d'Alkermes ou d'aurifique de Glanbec ». (Richard: *Rapport concernant les Archives canadiennes pour l'année* 1904, Ottawa, 1905, 37).
   L'imprimé sur l'alkermès, envoyé à Sarrazin, ne se retrouve pas dans l'inventaire de ses livres.
7. Ahern; *Notes pour servir...*, 57.
8. Yvonne Bézard: *Fonctionnaires maritimes et coloniaux sous Louis XIV. Les Bégon*, Paris, 1932.
9. Amédée Lefebvre: *Histoire du Service de santé de la Marine militaire et des Ecoles de médecine navale en France, depuis le règne de Louis XIV jusqu'à nos jours*, 1666-1867, Paris, 1867, 63-64.
10. Gabriel Nadeau: « Les Remèdes des Helvétius dans la Nouvelle-France », *L'Union Médicale du Canada*, mai 1945, 621 ss. Chaque envoi d'Helvétius contenait deux gros « d'Alkermès ou Poudre Aurifique, à la manière de Glauber, dans les Pleurésies, Fluxions de Poitrine, etc. ».
11. *Dictionnaire raisonné-universel de matière médicale*, Paris, 1773, I, 346-347.
12. *Traité élémentaire de matière médicale et Guide pratique des Sœurs de Charité de l'Asile de la Providence*, 3e édition, Montréal, 1890. On trouve le kermès jusque dans la littérature. Flaubert, dans *L'Education sentimentale* fait prendre une « potion kermétisée » à l'enfant de Mme Arnoux, qui se meurt du croup.
13. *Dictionnaire raisonné-universel*, II, 95-96.
14. Pierre Pomet: *Histoire générale des drogues traitant des plantes, des animaux et des minéraux*, Paris, 1694. Laurent Catelan, apothicaire de Montpellier, fit paraître en 1609 un ouvrage qui avait pour titre: *Démonstration des ingrédients de la confection alchermès*. C'était un libelle dirigé contre Jacques Fontaine qui avait écrit un traité sur le même sujet en 1601.
15. P.-E. Le Maguet: *Le Monde médical parisien sous le Grand Roi*, Paris, 1899, 371.
16. Richard: *Supplément du Rapport du Docteur Brymner...*, 272.
17. Richard: *Ibid*, 281. Voir aussi Arthur Vallée: *Un Biologiste canadien, Michel Sarrazin*, Québec, 1927, 272 ss.
18. Ahern: *Notes pour servir...*, 193.
19. *Nova Francia*, juillet-août 1929, 237.
20. Ernest Myrand: *Sir William Phips devant Québec*, Québec, 1893, 296.

Medrol Topique dure plus longtemps

25 grammes pour le même prix que 15 grammes des autres préparations

Dans le traitement de dermatoses non infectées, Medrol Topique:

- soulage rapidement le prurit et l'érythème
- procure 66% plus de corticostéroïde à concentration intégrale pour le même prix que les autres préparations topiques de 15 grammes
- est très acceptable sur le plan cosmétique grâce à l'excipient Veriderm qui n'est ni graisseux ni desséchant

Medrol Topique

Présentation: Tubes de 7.5 g, 25 g et 50 g renfermant 0.25% d'acétate de méthylprednisolone incorporé dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.

Pour les dermatoses compliquées par une infection:

Neo-Medrol Topique

Présentation: Tubes de 7.5 g, 25 g et 50 g renfermant 0.25% d'acétate de méthylprednisolone et 0.5% de sulfate de néomycine, incorporés dans le Veriderm, excipient simulant les lipides cutanés.

Mode d'emploi: Au début, appliquer une à trois fois par jour. Une fois la lésion enrayée, réduire la fréquence des applications au minimum nécessaire pour éviter une rechute.

Avertissement: Ne pas employer en présence d'infections cutanées, causées par des microorganismes, ne pouvant être traitées par une médication spécifique.

Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

7312 MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL, VERIDERM CF 7321: 3

Upjohn

MEMBRE ACIM

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

éditorial

L'ÈRE DES COUPURES

En ce début de janvier 1976, au moment où cet éditorial est écrit, les membres du Centre Hospitalier de l'Université Laval sont fiers de contribuer pour une quatrième année consécutive au numéro de mars de L'Union Médicale du Canada.

Cette participation est accompagnée d'une grande fierté régionale d'avoir pu à travers maintes embûches s'approcher du but établi à la fondation du CHUL en 1968 d'en faire un centre reconnu pour sa recherche hospitalière.

La diversité des sujets présentés dans ces pages de L'Union Médicale du Canada démontre bien la solidité avec laquelle cette recherche hospitalière s'est installée au CHUL et tous les membres du CHUL sont conscients et contents de l'apport aux connaissances scientifiques et à la distribution de soins de qualité qu'ils ont pu procurer à la région, à la province et souvent à l'étranger.

La phrase souvent répétée que la recherche médicale est garante de la qualité des soins donnés à la population est maintenant devenue plus qu'une phrase que l'on peut confirmer dans les faits au niveau de plusieurs disciplines.

À titre d'exemple seulement, qu'il me soit permis d'utiliser des faits propres à ma discipline: la génétique médicale. Les efforts de collègues canadiens, plus précisément ceux de McGill et de Ste-Justine, ont permis de définir les conditions nécessaires au dépistage prénatal par amniocentèse et l'étude québécoise est très importante dans cette participation. Les études de J.-H. Dussault du CHUL sur le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale, avec l'appui des quatre universités du Québec, sont maintenant reconnues et utilisées partout dans le monde avec d'énormes bénéfices. Les études de Scriver, Clow et associés sur les taux d'hospitalisation pour maladies génétiques au Montreal Children's Hospital servent de base à l'évaluation des soins pédiatriques.

Les études canadiennes du groupe de Trimble et associés en Colombie Britannique, démontrant que 10 pour cent des nouveau-nés souffriront à un moment de leur vie d'une maladie à base héréditaire, sont extrêmement importantes dans l'identification des besoins d'enseignement et de diagnostic du corps médical. Tout récemment, au Québec, l'identification par Eva Anderman d'une importante population canadienne-française à risque élevé pour la maladie de Tay-Sachs crée un besoin de distribution de services à cette même population.

Ces quelques exemples ne sont pas exhaustifs, mais ils permettent d'affirmer avec force la nécessité de maintenir des secteurs de recherche qui ont une influence immédiate sur la qualité des soins. Devant ce tableau optimiste dont un chercheur clinique peut s'enorgueillir, il y a la triste réalité et l'incompréhension des administrateurs publics.

Il y a d'abord un fait. Au moment de la parution de ce numéro, tous les lecteurs intéressés seront au courant des restrictions imposées au Conseil de la recherche médicale du Canada par le gouvernement fédéral. Dans ce contexte, il faut rappeler que les activités de recherche interne du gouvernement ne sont limitées qu'à une augmentation annuelle de 15 pour cent. Les pauvres!

Quelles influences cette décision du fédéral aura sur notre Conseil de recherche en santé du Québec ? Il n'y a aucune indication actuellement disponible.

Le grand danger réside au niveau des hôpitaux. Le MAS annonce une restriction budgétaire aux hôpitaux, mais qui risque d'y perdre des plumes? : les sec-

teurs « non importants » de recherche. Il est dommage qu'après les vœux pieux du Bill 65, où l'on définit l'objectif de promotion de la recherche sans y donner aucun règlement, qu'après les approches doucereuses du MAS auprès des hôpitaux pour leur faire identifier les frais de recherche à l'intérieur de leur budget global, qu'après les multiples études paragouvernementales démontrant un immense besoin de rattrapage dans les secteurs de recherche clinique francophone, l'on se retrouve dans une situation telle qu'aucun privilège ne semble acquis et qu'on coure le risque de faire des secteurs de recherche les boucs émissaires des restrictions budgétaires.

Au moment où l'on annonce que les québécois auront à se passer d'une « médecine de luxe », il y aura tendance à éliminer le « luxe » de la recherche, ce qui obligera à demeurer stationnaire dans une attitude à œillères bien connue dans le passé récent.

À l'ère des coupures, il sera dommage de voir s'effriter en un an ou deux tous les efforts fournis par les collègues québécois francophones au cours des huit dernières années pour créer une communauté scientifique et une masse critique de recherches cliniques qui s'approchaient des normes acceptables.

Les administrations ayant tendance à s'administrer, espérons que, pour une fois, elles verront à consulter et à miser sur l'avenir en réalisant qu'elles sont d'abord au service du public qui, lui, attend beaucoup de la recherche clinique et hospitalière. Ces administrations devraient plutôt s'associer de façon très positive aux secteurs de recherche et les défendre fermement, puisqu'ils représentent la seule garantie à long terme du maintien de la qualité de soins au Québec, dans un système d'assurance-maladie à l'acte.

Claude LABERGE

CORRÉLATIONS ULTRASTRUCTURALES ET ÉLECTRO-PHYSIOLOGIQUES DANS LES LÉSIONS COCHLÉAIRES INDUITES PAR LES AMINOSIDES

(Étude préliminaire)

Ph. A. BERNARD

Centre Hospitalier de l'Université Laval

La toxicité cochléaire des antibiotiques appartenant au groupe des aminosides est redevenue une préoccupation du clinicien qui les utilise. Il ne s'agit plus des Streptomycines ou de la Kanamycine, de moins en moins utilisées en dehors d'un cadre très précis, mais de bactériostatiques à large spectre, efficaces et très commodes d'emploi: Gentamicine, Tobramycine. La Lividomycine et la Sisomycine, plus toxiques, ne sont pas employées au Canada.

Nos précédentes études avaient porté sur la recherche d'un seuil de toxicité [1-2] et sur la classification des différents degrés de l'intoxication, d'un point de vue ultrastructural. Utilisant le plus fréquemment employé des aminosides, le sulfate de Gentamicine, nous avions retrouvé les conclusions de Lundquist et Wersäll [3]. La dose d'antibiotique induisant une lésion histologique indiscutable dans les cellules ciliées externes (électivement atteintes au début) se situe entre 20 et 30 mg/kg au bout de 15 jours pour une administration par voie intramusculaire. La voie intravasculaire est nettement plus toxique. Enfin, il semble qu'il ne faille pas dépasser une dose de 3 mg/kg/j pendant un mois si l'on veut éviter toute lésion de l'oreille interne. Ceci correspondrait, (mais il n'y a pas de publication explicite à ce sujet), à une concentration sérique de 15 mcg/ml.

Le but du présent travail est de présenter les premiers résultats d'une nouvelle méthode de recherche utilisant des corrélations anatomo-physiologiques.

MISE EN PLACE DU PROBLÈME

Les surdités sensorielles provoquées par les antibiotiques aminosides sont la conséquence, *dans leur phase initiale encore réversible,* de lésions d'un groupe bien précis de cellules, les cellules ciliées externes. Hautement spécialisées dans leur structure comme dans leur neuro-physiologie, elles sont probablement dévolues à l'analyse précise du message acoustique et sans doute dans son codage. En d'autres termes, lorsqu'elles seules sont atteintes, un message sonore complexe (par exemple la succession de phonèmes constituant un mot) ne sera pas « compris » par le cortex temporal, alors qu'un son pur sera normalement perçu. En pratique, ceci veut dire que, *dans les atteintes initiales,* l'audiométrie tonale classique sera normale, alors que l'audiométrie vocale, de pratique moins courante est déjà altérée.

Mais le problème est plus complexe. En effet, si, en clinique, on peut pratiquer une audiométrie vocale chez un grand enfant ou un adulte soumis à un traitement par un antibiotique oto-toxique et qui se plaint d'acouphènes, ceci est impossible chez deux catégories de patients qui sont les plus touchés: les jeunes enfants et les malades inconscients.

Depuis quelques années, essentiellement à la suite des travaux de Aran et Portmann [4-5], de Eggermont [6], une méthode d'audiométrie objective, *l'électrocochléographie,* très facilement réalisable chez l'homme, fit son apparition. Actuellement bien au point, elle est entrée dans la pratique courante de nombreux centres d'otologie. Le lecteur en trouvera le principe clairement exposé dans le travail de Aran [4].

En bref, une très fine électrode est placée (sous anesthésie locale ou générale légère) le plus près possible de l'oreille interne dont elle recueille les potentiels neuro-sensoriels. Ceux-ci sont provoqués par l'émission, à travers un haut-parleur, d'une série d'impulsions rectangulaires ou clicks (équivalents du choc électrique en neuro-physiologie classique). La fréquence et la durée des clicks est choisie de manière à ne pas tomber pendant la période réfractaire des synapses neuro-sensorielles. Ils induisent une réponse nerveuse typiquement triphasique, directement lue sur l'écran d'un oscilloscope et sur un enregistrement graphique. Toutefois, une stimulation ne donnant qu'une réponse très faible, on peut augmenter le nombre total de clicks, amplifier la

réponse, l'additionner dans un moyenneur à tores magnétiques et finalement obtenir une réponse très nette, extraite du bruit de fond électrique. On analyse alors: la forme de la réponse, la latence de la première déflexion par rapport à l'arrivée du signal et l'amplitude totale du cochléogramme. On trace deux courbes. L'abscisse est dans les deux cas l'intensité en dB SPL, l'ordonnée est soit l'amplitude (exprimée en microvolts ou en pourcentage de la réponse obtenue à 90 dB), soit la latence.

Il est bien évident que ces tracés sont réalisables aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

D'un autre côté, l'étude de l'oreille interne au microscope électronique, au cours des intoxications par les antibiotiques aminosides, a fait l'objet de nombreux travaux: Engström [7], Spoendlin [8], Wersäll [3], Bernard [1], et l'on connaît bien les différentes étapes des lésions cellulaires chez l'animal. Malheureusement ces aspects histologiques n'ont que rarement pu être confirmés chez l'homme, car une fixation des tissus en moins de cinq minutes est en pratique irréalisable.

DÉFINITION DES OBJECTIFS

Nos travaux actuels, dont nous ne présentons que les premiers résultats, car de nombreuses vérifications sont nécessaires, ont pour but de mettre en parallèle, au cours d'une intoxication par un aminoside (nous avons choisi le Sulfate de Gentamicine), des aspects connus du tracé électrocochléographique avec des aspects connus de la microscopie électronique.

Nous avons pris pour références des publications qui font autorité en la matière:

— celle de Spoendlin pour la microscopie électronique [8], ainsi que celle de Wersäll [3];

— celle de Aran [9] en ce qui concerne l'électrocochléographie.

Ces auteurs (sauf Wersäll) se sont surtout intéressés à la Kanamycine, aux Streptomycines ou à la Néomycine. Néanmoins, nos propres travaux sur la Gentamicine nous ont montré qu'il n'y avait que des différences de détails.

Il s'agit bien entendu d'une extrapolation des observations chez l'animal à la pathologie humaine, mais celle-ci est raisonnablement valable.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dix cobayes pour la microscopie électronique, dix pour l'électrocochléographie furent utilisés. Ils reçurent de la Gentamicine à la dose de 50 mg/kg/j, pendant des périodes allant de 0 à 28 jours I.M. Le poids moyen était de 300 grammes au départ.

1. *Étude ultrastructurale*

Deux cobayes furent sacrifiés au bout des première, deuxième, troisième et quatrième semaines. Deux autres reçurent une dose unique de 100 mg de Gentamicine dans la bulle tympanique et furent sacrifiés trois jours plus tard.

Dans tous les cas, dès l'arrêt circulatoire obtenu, les cochlées sont rapidement prélevées sous irrigation permanente avec une solution de glutaraldéhyde. Une deuxième fixation est réalisée avec une solution à 2% de tetraoxide d'osmium. Il est indispensable que les fixateurs circulent constamment à travers la cochlée. Pour ce faire, la membrane de la fenêtre ronde est enlevée et un petit orifice est créé à la microfraise à l'apex du quatrième tour de spire. Les cochlées sont ensuite plongées dans une résine époxy (Spurr) après tamponnage au phosphate de sodium ou au véronal, suivi d'une déshydratation dans des bains successifs d'alcool éthylique. Les blocs sont alors préparés suivant la technique de Spoendlin [10] de façon à pouvoir évaluer l'ensemble de la cochlée. En effet, ceci est indispensable, car il faut être certain que la lésion histologique est suffisamment étendue et homogène, ce qui élimine le risque d'analyser uniquement quelques endroits anormaux alors que le reste de l'organe de Corti est normal. Les sections ultrafines sont réalisées après repérage au microscope optique, au moyen d'un ultrotome LKB III. Le contraste est assuré par des solutions d'uranyl et de citrate de plomb. Enfin, les sections sont examinées au microscope électronique Philips EM-300. Les aspects intéressants sont alors photographiés pour l'analyse ultérieure.

Nous avons repris la classification que nous avions adoptée lors d'une précédente étude [1], artificielle mais commode d'emploi. Les lésions histologiques avaient été groupées en quatre grades de gravité croissante:

Grade I

Prolifération du réticulum endoplasmique des cellules externes (Fig. 1). Celui-ci se concentre à la périphérie alors qu'il déserte la zone infra-nucléaire. Cet aspect doit être néanmoins discuté lorsqu'il apparaît seulement dans la spire apicale. Une multiplication des corps de Hensen fut retrouvée plusieurs fois, mais de manière inconstante.

Grade II

Accumulation de lysosomes ou de particules du même type structural (peroxysomes) à la portion apicale de la cellule externe avec parfois quantité anormale de diplosomes et de corps striés (Fig. 2).

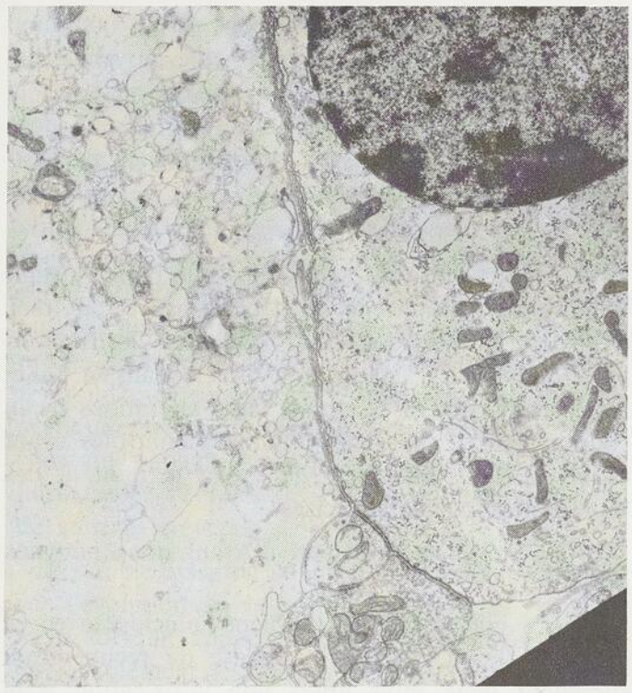


Fig. 1 — Base d'une cellule ciliée externe du tour de spire basal (x 18,000). Gentamicine — 50 mg/kg/j pendant 7 jours. Intoxication débutante. Les mitrochondries quittent les parois cellulaires et se regroupent irrégulièrement dans le cytoplasme. Le réticulum endoplasmique lisse commence à se dilater dans la région périnucléaire.

Fig. 2 — Détail du cytoplasme au pôle apical d'une cellule ciliée externe du tour de spire basal (x 108,000). Gentamicine — 50 mg/kg/j pendant 14 jours. Signes certains d'intoxication à un stade sans doute réversible. On observe la prolifération de lysosomes, de corps striés allongés et la présence d'une mitrochondrie en voie de dégénérescence.

Altérations mitrochondriales: flou des crêtes, rupture de la membrane externe.

Grade III

Dilatation importante du réticulum endoplasmique. Cet aspect a une grande valeur s'il s'étend à la presque totalité du cytoplasme. Il s'accompagne en général d'aspects pycnotiques du noyau (Fig. 3).

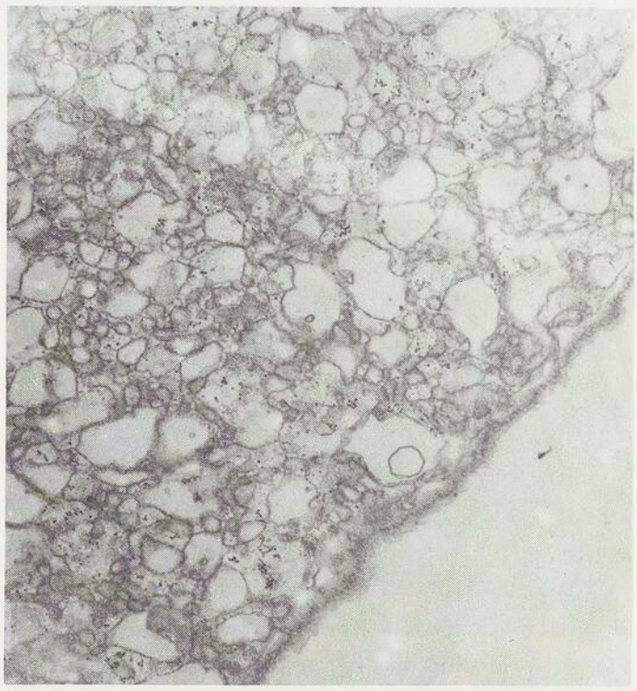


Fig 3 — Détail du cytoplasme d'une cellule ciliée externe du tour de spire basal (x 27,000). Gentamicine — 50 mg/kg/j pendant 21 jours. Intoxication nette. Le cytoplasme cellulaire est globalement encombré par un réticulum lisse aux parois dilatées, donnant un aspect spongieux caractéristique à la cellule. A ce stade, le tracé électrique met en évidence une disparition du plateau (courbe amplitude/intensité).

Grade IV

Une hernie du cytoplasme à travers le pore cuticulaire précède la rupture de la cellule. Le cytoplasme est expulsé dans l'endolymphe. Les cellules ciliées internes, dont la majorité était alors intacte, commencent à s'altérer.

Il est à noter que même à un stade extrême de destruction cellulaire, les terminaisons nerveuses demeurent intactes. La dégénérescence rétrograde n'interviendra que plusieurs mois plus tard.

2. *Étude électrophysiologique*

Sous anesthésie générale à l'Halothane, on pratique chez 10 cobayes un abord latéral de la bulle tympanique droite. Le ventre postérieur du muscle digastrique est désinséré. Sous microscope opératoire de type Zeiss, on expose le premier tour de spire et la corniche supérieure de la fenêtre ronde. Un cathéter en silastic est inséré dans la bulle jusqu'à la cochlée. Il est solidarisé aux parties

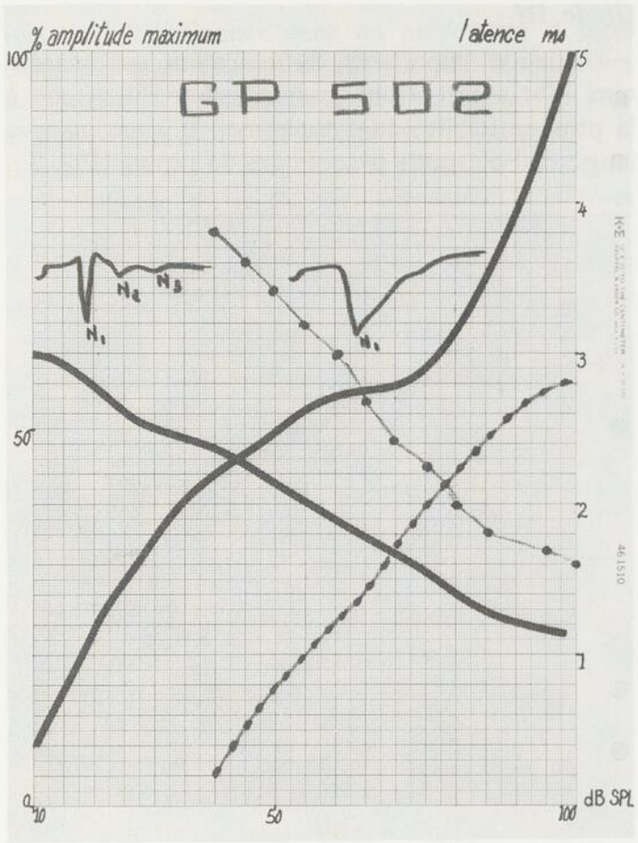


Fig. 4 — Modifications du tracé électrocochléographique chez un cobaye ayant reçu 50 mg/kg/j et pendant 2 semaines. En trait plein: tracé de départ. En trait interrompu: tracé obtenu en fin de traitement. A la partie supérieure de la figure: deux aspects du potentiel d'action à 100 db — à gauche: normal, à droite: en fin de traitement.

osseuses avoisinantes au moyen d'une colle physiologique à polymérisation rapide (histo-acryl). La plaie opératoire est refermée en prenant soin que le cathéter la dépasse d'environ ½ cm. Dès que l'animal manifeste les premiers signes de réveil, l'anesthésie est renouvelée en utilisant de la Kétamine (15 mg/lb). Cet anesthésique sera par la suite utilisé aux mêmes doses à chaque enregistrement. Ceux-ci seront réalisés deux fois par semaine chez tous les animaux.

L'enregistrement se fait au moyen d'un électrocochléographe Amplaid — Medelec ERA MK-III. L'électrode active est introduite dans le tube en silastic jusqu'à la cochlée. L'électrode de référence est maintenue sur l'oreille externe par un petit clamp vasculaire, l'électrode de masse est attachée à l'une des pattes postérieures. Pendant toute la durée de l'enregistrement l'animal est placé dans une cabine audiométrique anéchoïde, faradisée, le son étant émis par un petit haut-parleur à hautes performances placé directement contre l'oreille de l'animal, ce qui réduit pratiquement à zéro la distance tympan — générateur de bruit.

Il est à noter que si nous avons eu un minimum de problèmes d'infection dans l'oreille moyenne due à la présence du tube, les pertes de poids et la mortalité demeurent importantes dès que la dose totale d'aminoside s'élève, ce que signalent d'ailleurs tous les auteurs.

RÉSULTATS

Il ne nous a pas été encore possible pour l'instant de faire un parallélisme exact entre aspect du tracé et aspect histologique, sauf pour les destructions importantes dues à l'injection directe dans la bulle. Nous avons trouvé de nombreuses altérations de la courbe, mais il faudra de multiples contrôles avant de pouvoir les rattacher de façon certaine à des lésions histologiques précises.

Si on se réfère à l'étude d'Aran, nous pouvons dire:

— Les grades I et II semblent coïncider avec ce qu'il décrit au cours de la phase de récupération survenant deux mois après une intoxication à la Kanamycine (400 mg/kg/j/8j): présence d'un recrutement avec élévation du seuil, très courte latence au seuil, augmentation rapide de l'amplitude. Ce phénomène donne parfois des courbes curieuses d'allure inversée.

— Les grades III et IV, comportant donc des altérations histologiques notables, coïncident, à des degrés divers, avec ce que Aran appelle la phase rapide survenant dans les dix jours après l'intoxication à la Kanamycine:

... augmentation progressive du seuil. Chez le cobaye, celui-ci se situe en général à 5 dB SPL. Pour un traitement dépassant trois semaines, le seuil est retrouvé de 40 à 50 dB SPL.

... au voisinage du seuil, la courbe prend un aspect élargi en V. Il est difficile de déterminer la place de N_1, ce qui rend le calcul de la latence impossible. Dès que le pic N_1 est identifiable, (souvent en augmentant la durée de l'analyse) sa latence est néanmoins très élevée, pouvant dépasser 6 msec. (normalement 2 à 3). Par contre, la réponse N_2 nous est apparue surtout à la deuxième semaine de l'intoxication très profonde. Nous n'avons pas encore d'explication précise pour ce phénomène. À l'inverse, dès que l'on augmente l'intensité, N_1 augmente rapidement d'amplitude et arrive à faire disparaître N_2 aux alentours de 80 dB SPL.

... l'amplitude totale (mesurée pic à pic) décroît très vite à basses et à hautes intensités.

... enfin, dans les fortes intoxications, la courbe prend un aspect presque monophasique avec une large onde N_1 de latence élevée.

Les résultats que nous apportons là sont encore, bien sûr, très insuffisants car nous n'avons fait que juxtaposer deux séries de données anatomique et physiologique. Par contre, mais ceci devra être vérifié, en utilisant en particulier des clics filtrés, nous croyons pouvoir dire que l'apparition d'un recrutement avec disparition du plateau qui se manifeste normalement sur la courbe amplitude — intensité à 50-60 dB SPL, correspond à une dilatation du réticulum endoplasmique sans rupture des membranes cellulaires, ce qui est probablement un stade réversible. Si cela se vérifie dans l'avenir, la portée pratique est grande car la disparition du plateau chez un patient traité par les aminosides devrait faire cesser l'emploi de ce médicament sous peine de surdité irréversible.

Il semble essentiel pour les études à venir d'observer l'évolution de la surdité après arrêt du traitement lorsque apparaît un tel aspect, ceci compléterait utilement les études de Yliskoski [11]. Si l'audition se restaure et devient normale un an plus tard, nous aurons peut-être raison. Des travaux sont actuellement en cours dans ce sens. Ceci est d'autant plus important que Aran interprète le recrutement survenant trois mois après l'intoxication à la Kanamycine comme l'activité des cellules ciliées internes ou des cellules ciliées externes des tours de spires supérieures qui demeurent intactes. Nos constatations sont très différentes, puisque nous observons cet aspect lorsque les cellules ciliées externes sont présentes partout, mais avec un cytoplasme bourré de réticulum dilaté et les cellules ciliées internes sont normales.

Résumé

L'auteur présente une méthode de recherche au cours des intoxications cochléaires par les antibiotiques aminosides et spécialement la Gentamicine. Il tente de comparer les modifications du tracé électrique et les altérations des cellules ciliées externes de l'organe de Corti à différents degrés d'intoxication. Les premiers signes de celle-ci se manifestent sur le plan anatomique par un bouleversement de l'architecture cellulaire correspondant à une augmentation de la latence et à une diminution de l'amplitude aux intensités élevées. Les stades avancés, traduits sur le plan anatomique par une prolifération des corpuscules lysosomiaux, par une altération des mitrochondries et au maximum par un éclatement cellulaire correspondent à une très forte élévation du seuil et à une courbe élargie et monophasique.

La présence d'un recrutement pourrait correspondre à un stade encore réversible avec dilatation du réticulum et marquerait donc la phase cruciale de l'intoxication.

Summary

The author presents a research proceeding during cochlear intoxication by aminosid antibiotics and specially Gentamicine. He compares electrical tracing modifications and sensory hair cells alterations at different steps of intoxication. First sign appears to be marked by disturbance of cellular morphology, corresponding with latency increasing and decreasing of overall amplitude at high intensities. Furthermore when lysosomes proliferated, when mitrochondrias are destroyed and at last stage when cytoplasms begins to be expelled into the endolymph, the electrocochleogramm shows a marked threshold elevation and monophasic and broad response.

The presence of a recruitement seems to be in relation to a massive dilatation of the endoplasmic reticulum. This aspect could be a reversible one.

REMERCIEMENTS

Ce projet de recherche a été subventionné par l'octroi 1042 du M.R.C.

Nous remercions de leur collaboration Mesdemoiselles Simone Lille, Christiane Pacthod ainsi que Madame Claudette Mercier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard, Ph.: Toxicité expérimentale du sulfate de Gentamycine sur l'appareil cochléo-vestibulaire du cobaye. *Gazette Médicale de France* (1973).
2. Bernard, Ph. et Fugère, P.: Ototoxicité des antibiotiques aminosides — Etude ultrastructurale. *La Vie Médicale au Canada Français*, **4:** mars 1975.
3. Wersall, J. et Lunquist, P.G.: Symposium on Drugs and Sensory Functions, London, 1967.
4. Aran, J.M.: L'électrocochléogramme. CAH. C.F.A. 12 et 13, Paris, 1971.
5. Portmann, M., Aran, J.M. et Coste, Ch.: Vérification expérimentale sur l'animal de quelques aspects électrocochléographiques de la pathologie humaine. *Acta Oto-Laryngology (Stockholm)*, **75:** 132.
6. Eggermont, Jos. J., Odenthal, Dedeick W., Schmidt, Pieter H. et Spoon, Atze: Electrocochleography. *Acta Oto-Laryngology (Stockholm)*, Suppl. 316.
7. Engstrom, H., Ades, H.W. et Hawkins Jr, J.E.: Cyto-architecture of the Organ of Corti. *Acta Oto-Laryngology (Stockholm)*, Suppl. **188:** 92, 1964.
8. Spoendlin, H.: In ultrastructure of the peripheral nervous system and sense organs. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
9. Aran, J.M. et Darrouzet, J.: Observation of click-evoked coumpound VIII nerve responses before, during and over seven months after Kanamycin treatment in the guinea pig. *Acta Oto-Laryngology (Stockholm)*, **79:** 1975.
10. Spoendlin, H.: The bloc surface technique for the evaluation of cochlear pathology. *Arch. Klin. Exp. Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*, **208:** 137, 1974.
11. Ylikoski, J.: Correlative studies on the cochlear pathology and hearing loss in guinea-pigs after intoxication with ototoxic antibiotics. *Acta Oto-Laryngologica*, suppl. 326, 1974.

CELLULES HELA : ARRANGEMENT DES PROTÉINES DE SURFACE EN FONCTION DES CONDITIONS DE CULTURE

Max FEHLMANN, Ph.D. [1] et Normand MARCEAU, Ph.D. [2]

La membrane joue un rôle primordial dans le transfert d'information qui régularise l'activité métabolique cellulaire. Toutefois l'identité et la vie sociale d'une cellule ne semblent impliquer que la partie externe de la membrane plasmatique. L'expression des protéines de surface est donc intimement liée, d'une part à l'état physiologique et pathologique de la culture (la prolifération, la différenciation, la transformation) et d'autre part à l'environnement extracellulaire (la proximité d'autres cellules, la présence d'un support). Plusieurs approches sont utilisées pour étudier l'organisation des composés de surface et sa modification au cours des processus biologiques. Certaines de ces approches font appel à l'utilisation de substances végétales multivalentes (les lectines), d'autres à l'usage de marqueurs pour la plupart radioactifs ne pouvant pénétrer dans les cellules à cause de leur taille ou de leur charge. C'est ainsi qu'il est possible de marquer les protéines de surface par iodation cathalysée à la lactoperoxydase où seuls les groupements tyrosines et histidines accessibles en surface à cette enzyme sont modifiés. Cette méthode fut utilisée avec succès dans le cas de cellules fraîchement isolées [1] ou cultivées *in vitro* [2]. Un autre type de marquage est obtenu en modifiant les résidus glycosylés de surface. L'oxidation préalable des groupements galactoses et galactosamines à l'aide de la galactose oxidase permet de marquer ces groupements au cours d'une réduction par du borohydrure de sodium tritié [3]. Nous avons utilisé ces deux méthodes de marquage comme témoins de l'intégrité des protéines et des glycoprotéines de surface dans les cellules Hela.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

La souche Hela S_3 fut obtenue du docteur R. Sinclair, McGill. Les cellules sont maintenues en culture en monocouche ou en suspension dans un milieu essentiel minimum (MEM Gibco) additionné de 10% de sérum de veau fœtal et d'antibiotiques (fongisome 2.5 mg/ml, garamycine 100 mg/l). Le marquage des protéines à l'iode s'obtient en ajoutant successivement 0.1 unité de lactoperoxydase, 3 unités de glucose oxydase, 0.5 mCi (^{125}I) d'iodure de sodium et 500 mg de glucose. La réaction est arrêtée après 10 min. d'incubation à la température de la pièce par addition de 10 mg d'iodure de sodium froid. Après 5 lavages avec du PBS pH 7.3 les cellules sont détachées soit à l'aide d'un policeman de caoutchouc, soit par une incubation à la trypsine 0.1%.

Le marquage des glycoprotéines s'effectue en incubant tout d'abord les cellules 2 heures à la température de la pièce dans du PBS pH 7.0 en présence de 10 unités de glucose oxydase, suivi de 4 lavages au PBS pH 7.4 et d'une seconde incubation d'une heure dans du PBS pH 7.4 en présence de 0.5 mCi de borohydrure de sodium tritié. Les cellules sont ensuite lavées et détachées. Pour le marquage des cellules en suspension, les mêmes protocoles sont utilisés après 3 min. de centrifugation à 40g. Les protéines sont fractionnées par électrophorèse sur gel poliacrylamide 7.5% en présence de SDS [9] et la radioactivité est déterminée sur des tranches de 2 mm.

RÉSULTATS

Lorsque des cellules Hela sont cultivées en monocouche jusqu'à saturation de densité puis soumises à l'iodation enzymatique, un nombre limité de protéines membranaires sont accessibles en surface à la lactoperoxidase (Fig. 1a). La radioactivité se distribue en 3 fractions principales le long des gels: deux pics dans la région des poids moléculaires élevés (200 000 daltons), une région où se retrouve la majorité de la radioactivité (environ 100 000 daltons), et enfin quelques pics mineurs qui correspondent aux espèces dont le poids moléculaire est inférieur à 60 000 daltons. Effectué sur des cellules cultivées dans les mêmes conditions, le marquage des glycoprotéines suit approximativement la même distribution (Fig. 1b) ce qui tend à prouver que la majorité des protéines de surface des cellules Hela sont glycosylées.

[1] Membre du département de médecine, Université Laval.

[2] Professeur adjoint, département de médecine, Université Laval, membre du service de physique biomédicale du C.H.U.L.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au docteur Normand Marceau, Physique biomédicale /-133A, C.H.U.L., 2705, boul. Laurier, Québec G1V 4G2.

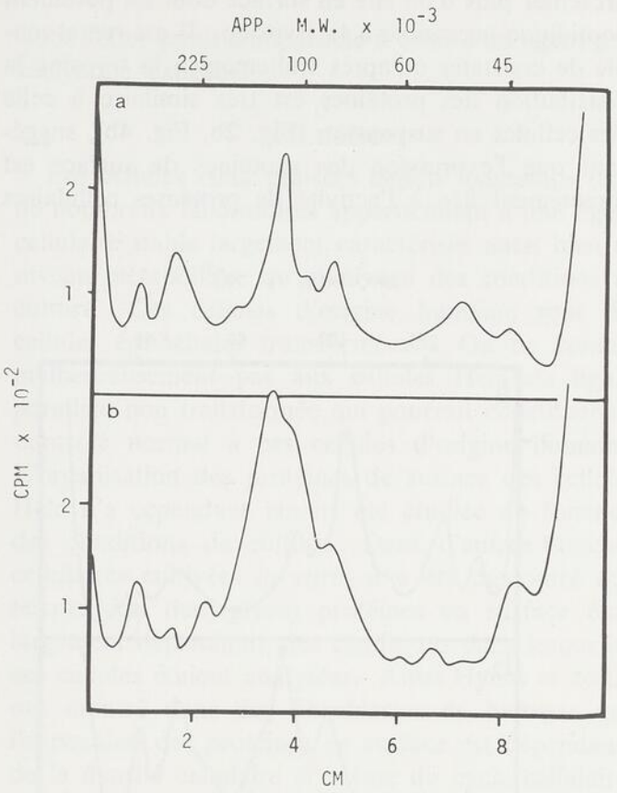


Fig. 1 — Distribution de la radioactivité des protéines de surface sur des gels de polyacrylamide 7.5%.
a) Protéines marquées à (^{215}I) iode à partir de cellules Hela cultivées en monocouche à saturation de croissance.
b) Glycoprotéines marquées au tritium à partir de cellules Hela cultivées en monocouche à saturation de croissance.

L'influence de la densité de population sur l'arrangement des protéines de surface fut évaluée en utilisant ces mêmes méthodes de marquage sur des cellules en croissance exponentielle. La lactoperoxidase permet de détecter l'apparition d'un épaulement significatif correspondant à une protéine de poids moléculaire supérieur à 100 000 daltons (Fig. 2a, b). Aucune différence significative ne peut cependant être décelée par réduction au borohydrure tritié (Fig. 2c, d). Ainsi pour des cultures en monocouche la proximité cellulaire ne semble affecter que des chaînes peptidiques sans modifier l'arrangement des résidus glycidiques.

Lorsque les cellules Hela sont cultivées en suspension jusqu'à saturation de croissance la distribution des protéines de surface marquées à la lactoperoxidase diffère grandement de celle des cellules cultivées en plat de Pétri. On assiste en effet à un décalage des protéines marquées vers les faibles poids moléculaires et notamment à l'apparition d'un pic majeur d'environ 60 000 daltons (Fig. 3a, b). Le même phénomène est observé lorsque les cellules en culture liquide sont marquées en pleine prolifération (Fig. 3c, d). Ces observations suggèrent qu'une espèce peptidique s'exprime d'une façon prédominante dans le cas des cellules cultivées en suspension.

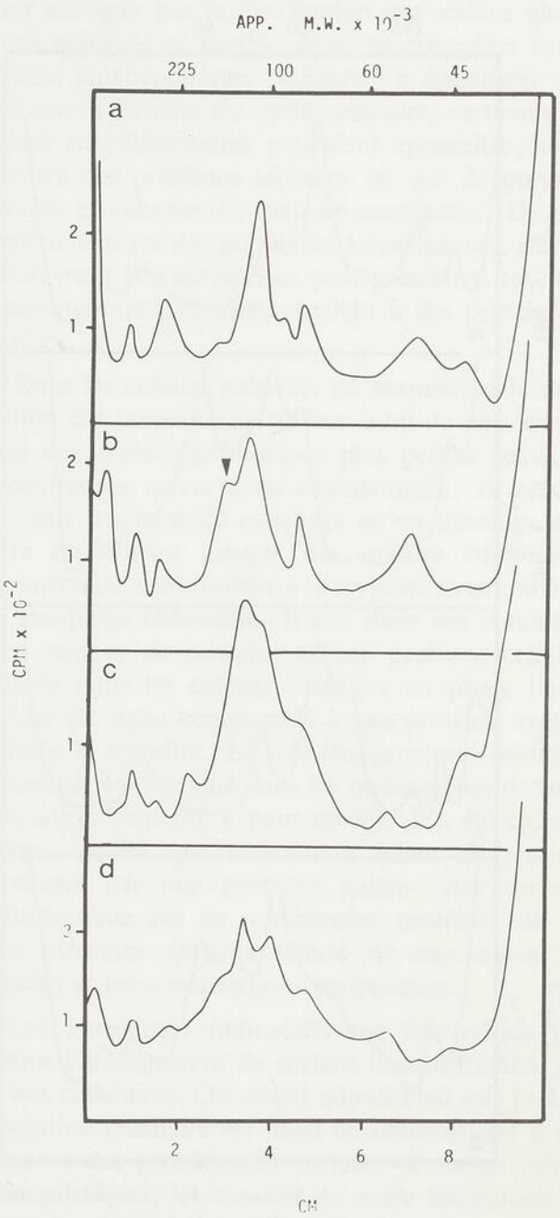


Fig. 2 — Distribution de la radioactivité des protéines de surface fractionnées sur gels de polyacrylamide 7.5%.
a) marquage à (^{125}I) iode des cellules cultivées en monocouche à confluence.
b) marquage à (^{125}I) iode des cellules cultivées en monocouche en phase exponentielle.
c) marquage au tritium des cellules cultivées en monocouches à confluence.
d) marquage au tritium des cellules cultivées en monocouche en phase exponentielle.

La trypsine est utilisée depuis plusieurs années dans les cultures de tissus soit pour préparer des cultures primaires soit pour détacher des cellules poussant en monocouche. L'influence d'un traitement à la trypsine sur la distribution des protéines de surface permet d'observer un décalage des pro-

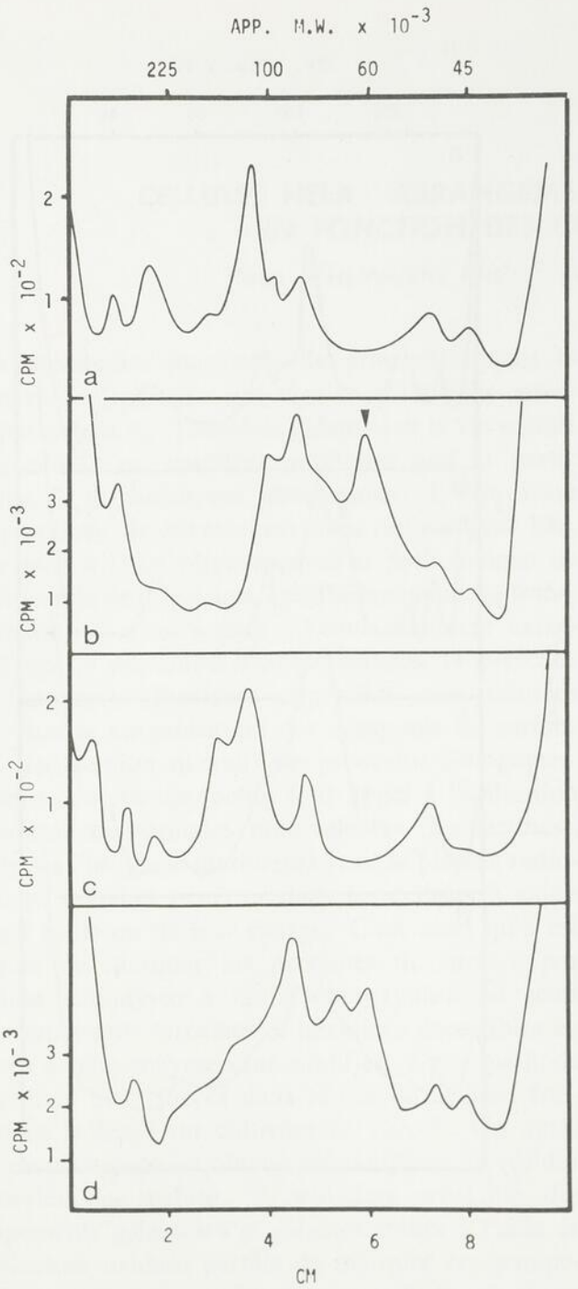


Fig. 3 — Distribution de la radioactivité des protéines de surface analysées sur des gels de polyacrylamide 5.6%.

a) marquage à (^{125}I) iode des cellules cultivées en monocouche à confluence.

b) marquage à (^{125}I) iode des cellules cultivées en suspension à confluence.

c) marquage à (^{125}I) iode de cellules cultivées en monocouche en phase exponentielle.

d) marquage à (^{125}I) iode de cellules cultivées en suspension en phase exponentielle.

téines marquées vers des poids moléculaires plus faibles (Fig. 4a, b), cependant aucune altération appréciable dans la répartition des composés glycosylés le long des gels ne peut être décelée par le marquage du borohydrure de sodium (Fig. 4c, d). Les mêmes résultats sont obtenus lorsqu'on détache les celllules à la trypsine avant l'iodation (résultats non illustrés). Ainsi une protéine glycosylée peut présenter plus d'un site en surface dont un purement peptidique accessible à la trypsine. Il est remarquable de constater qu'après traitement à la trypsine la distribution des protéines est très similaire à celle des cellules en suspension (Fig. 2b, Fig. 4b), suggérant que l'expression des protéines de surface est directement liée à l'activité de protéases cellulaires

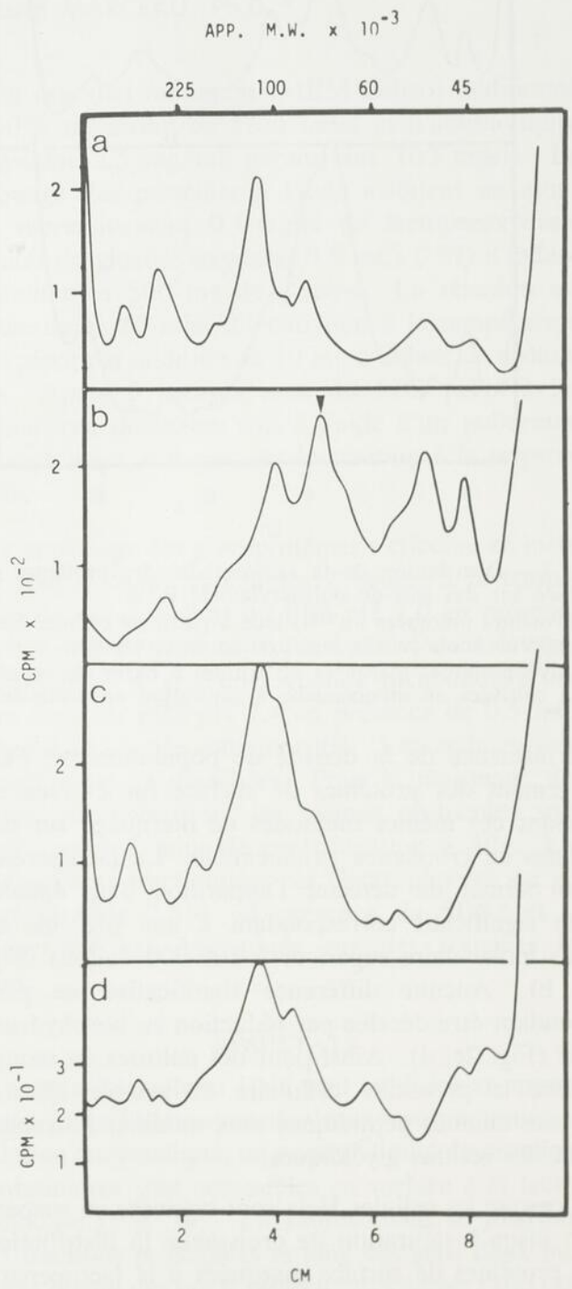


Fig. 4 — Distribution de la radioactivité des protéines de surface séparées sur des gels de polyacrylamide à 7.5%.

a) marquage à (^{125}I) iode de cellules cultivées en monocouche à confluence.

b) marquage à (^{125}I) iode de cellules cultivées en monocouche à confluence et détachées à la trypsine.

c) marquage au tritium de cellules cultivées en monocouche à confluence.

d) marquage au tritium de cellules cultivées en monocouche en confluence et détachées à la trypsine.

dont l'effet serait comparable à celui d'un agent protéolytique exogène.

DISCUSSION

Les cellules Hela utilisées depuis longtemps dans de nombreux laboratoires appartiennent à une lignée cellulaire stable largement caractérisée aussi bien au niveau métabolique qu'au niveau des conditions de culture. Ces cellules d'origine humaine sont des cellules épithéliales transformées [4]. On ne connaît malheureusement pas aux cellules Hela de lignée parallèle non transformée qui pourrait constituer un contrôle normal à ces cellules d'origine humaine. L'organisation des protéines de surface des cellules Hela n'a cependant jamais été étudiée en fonction des conditions de culture. Dans d'autres souches cellulaires cultivées *in vitro*, il a été démontré que l'expression des (glyco) protéines en surface était largement dépendante des conditions dans lesquelles ces cellules étaient analysées. Ainsi Hynes et coll. [5] ont montré dans des fibroblastes de hamster que l'exposition des protéines en surface est dépendante de la densité cellulaire et même du cycle cellulaire. Ces mêmes protéines ont été étudiées par Critchley en utilisant la méthode galactose oxidase-borohydrure tritiée [6]. Ces travaux ont montré qu'une protéine de poids moléculaire élevé (supérieur à 200 000 daltons) était marquée seulement dans des cellules normales alors que l'on ne retrouvait pas ce marquage sur les surfaces des fibroblastes transformés. Nous avons étendu ces résultats, obtenus sur des fibroblastes, à des cellules épithéliales adaptées à différentes conditions de culture. En effet les cellules Hela peuvent être cultivées aussi bien en monocouche qu'en suspension et nous avons évalué la distribution des protéines exposées dans chacun des cas à différentes densités de population. Nos résultats montrent que la plupart des protéines détectées à la lactoperoxidase sont également marquées par la réduction au borohydrure. Les travaux de Johnsen et coll. [7] ont montré que chez les cellules Hela, environ 5 espèces polypeptidiques principales pouvaient être colorées par un réactif de Schiff. Nos résultats confirment ces travaux et permettent également d'attribuer à chacune des portions glucidiques un squelette polypeptidique détecté à la lactoperoxidase. De plus comme dans le cas des fibroblastes transformés on ne retrouve pas de protéines majeures de très haut poids moléculaire exprimées en surface des cellules Hela.

La densité de population semble affecter l'arrangement des protéines en surface puisque l'iodation permet de déceler une protéine supplémentaire dans les cellules en pleine prolifération. Cette modification n'affecte pas la distribution des résidus glucidiques marqués et semble donc ne concerner qu'une chaîne polypeptidique. Johnsen [7] a également montré que dépendant du cycle cellulaire, certaines protéines supplémentaires pouvaient apparaître dans le spectre des protéines séparées sur gel de polyacrylamide et colorées au bleu de coomassie. De telles expériences sur des populations synchromes de cellules devront être entreprises pour préciser si ces modifications mineures correspondent à des protéines de surface.

Dans les cellules cultivées en suspension la distribution des protéines de surface subit un net décalage vers des espèces peptidiques plus petites aussi bien à confluence qu'en phase exponentielle. Il est d'autre part frappant de constater qu'un décalage similaire est obtenu lorsque des cellules cultivées en monocouche sont traitées à la trypsine avant ou après le marquage radioactif. Il est, dans ces conditions, bien tentant de postuler qu'une protéase cellulaire activée dans les cellules cultivées en phase liquide agirait de façon comparable à une protéase exogène comme la trypsine. Le rôle des protéases cellulaires a souvent été invoqué dans les phénomènes de transformation (voir réf. 8 pour revue). Il a été en particulier suggéré que l'aliénation d'une ou plusieurs protéines par une protéase puisse avoir un effet pleiotropique sur de nombreuses protéines de surface affectant ainsi la liberté de mouvement des cellules et leurs interactions réciproques.

Les marqueurs radioactifs ont été utilisés pour définir l'arrangement de surface dans différents processus cellulaires. On admet aujourd'hui que la différenciation cellulaire est aussi étroitement liée à l'expression des protéines de surface. Dans les cellules hémopoetiques, les travaux de notre laboratoire ont montré que l'iodation et la réduction des résidus glycosylés permettent de caractériser les cellules à différents niveaux de différenciation [9]. Les résultats que nous avons présentés ici confirment que l'expression des (glyco) protéines sur la face externe des cellules est directement reliée à l'état cellulaire et notamment que cette phénotypie de surface peut être affectée par des facteurs exogènes.

Résumé

Les techniques de marquage de surface permettent d'identifier dans le cas des cellules Hela un nombre limité de protéines exposées sur la surface externe des membranes, toutes glycosylées à différents degrés. Lorsque les cellules sont marquées en phase exponentielle, une protéine supplémentaire est accessible à la lactoperoxidase. Pour des cellules cultivées en suspension, on observe un net décalage

des protéines marquées vers les poids moléculaires plus faibles. Un décalage similaire s'observe pour des cellules cultivées en monocouche et détachées à la trypsine, suggérant qu'il y ait activation d'une protéase endogène dans les cellules ne pouvant adhérer à un support.

Summary

When Hela cells surface proteins are labelled with radioactive probes a restricted number of proteins are detected. All the species are glycosylated to different degrees. When cells are labelled in exponential phase one additional protein is accessible to lactoperoxydase radioiodination. If Hela cells are cultured in suspension most labelled proteins appear to be shifted to slighly lower molocular weight when analysed on polyacrylamide gels. Identical results are found on cells grown in monolayer and labelled after a trypsin treatment. These results suggest that a cellular protease can be activated on cells cultured in suspension.

BIBLIOGRAPHIE

1. Phillips, D.R. et Morrison, M.: The arrangement of proteins in the human erythrocyte membrane. *B.B.R.C.*, **40**: 284, 1970.
2. Hynes, R.O.: Alterations of cell surface proteins by viral transformation and by proteolysis. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **70**: 3170, 1973.
3. Gahmberg, C.G. et Haromori, S.: Allened growth behavior of malignant cells associated with changes in externally labelled glycoprotein and glycolipid. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **70**: 3329, 1973.
4. Gey, G.O., Coffman, W.D. et Kubiceck, M.T.: Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Res.*, **12**: 264, 1952.
5. Hynes, R.O. et Bye, J.M.: Density and cell cycle dependance of cell surface proteins in Hamster fibroblasts. *Cell*, **3**: 113, 1974.
6. Critchley, D.R.: Cell surface of NIL I Hamster fibroblasts labelled by a galactose oxidase tritiated borohydride method. *Cell*, **3**: 121, 1974.
7. Johnsen, S., Stokke, T. et Prydz, H.: Hela cell plasma membranes. *Exptl. Cell Res.*, **93**: 245, 1975.
8. Hynes, R.O.: Role of surface alterations in cell transformation: the importance of proteases and surface proteins. *Cell*, **4**: 147, 1974.
9. Fehlmann, M., Lafleur, L. et Marceau, N.: Major changes in surface membrane proteins during erythropoiesis. *B.B.R.C.*, **66**: 322, 1975.

ABSENCE DE STIMULATION SPÉCIFIQUE DES LYMPHOCYTES SENSIBILISÉS CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE LA MALADIE DE GRAVES ET D'HASHIMOTO. ÉVALUATION PAR L'INCORPORATION DE THYMIDINE-H^3

R. TURCOTTE [1], J.-D. DUBOIS et J.-H. DUSSAULT

INTRODUCTION

De nombreux travaux affirment que les maladies de Graves et d'Hashimoto peuvent être dues à une hypersensibilité retardée induite par des lymphocytes T situés dans la glande thyroïde et stimulant directement les cellules thyroïdiennes [1]. Ceci pourrait être dû à un défaut de surveillance immunologique qui laisserait croître un clone de cellules immunologiquement actives plutôt que de le détruire. Certains auteurs affirment également que cette maladie apparaît au hasard dans une population génétiquement présélectionnée [2].

Cette hypersensibilité retardée peut être vérifiée par deux techniques différentes. La première est basée sur la présence d'un facteur inhibant la migration des macrophages (MIF) [3, 4, 5, 6, 7]: les lymphocytes sensibilisés à un antigène spécifique produisent un MIF lorsqu'ils sont en contact avec ce même antigène. Le MIF, une glycoprotéine (PM = 75,000), inhibe la migration des leucocytes d'un tube capillaire vers le milieu de culture [1, 6, 8]. La deuxième technique est celle de l'incorporation de la thymidine-H^3; le lymphocyte auparavant sensibilisé à un antigène, en l'occurence un extrait de thyroïde, et en présence de celui-ci entre dans une phase d'activation et augmente sa production d'ADN, que l'on peut évaluer par l'incorporation de thymidine-H^3 [9, 10, 11].

Chacune de ces deux méthodes ont déjà été employées [3, 5, 7, 8, 9], mais devant les résultats contradictoires sur les phénomènes autoimmunitaires des maladies de Graves et d'Hashimoto qui furent rapportés jusqu'à présent, nous avons décidé d'utiliser l'une de ces méthodes, l'incorporation de la thymidine-H^3, afin de vérifier sa sensibilité et sa spécificité pour les maladies de Graves et/ou d'Hashimoto.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sujets :

Nous avons porté notre attention sur trois groupes de sujets. Huit sujets étaient atteints de maladie de Graves et quatorze avaient un goitre avec ou sans

Service d'endocrinologie-métabolisme, le Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada.

[1] Etudiante en 1re année de médecine et boursière du ministère des Affaires sociales.

Pour tirés à part: Jean-H. Dussault, M.D., Laboratoire de recherches en endocrinologie et métabolisme, le Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, Canada G1V 4G2.

hypothyroïdie. Nous avons également étudié dix sujets contrôles âgés de 18 à 74 ans.

Le diagnostic clinique des diverses maladies incluses dans cette étude était confirmé par des déterminations biologiques spécifiques: T_4, T_3, TSH, TRCA.

Culture des lymphocytes :

De 15 à 20 ml de sang sont prélevés dans une seringue héparinée*. Nous le laissons sédimenter pendant 45 à 60 minutes dans une étuve à 37° C, 95% air et 5% CO_2. Le plasma est rejeté et nous ajoutons au culot 10 ml de solution de Hank. Le tout est ensuite centrifugé à 1000 tours par minute (TPM) à 20° C pendant 10 minutes. Le culot contenant les leucocytes est gardé et débarrassé des érythrocytes avec NH_4C1 84% (8 fois le volume du culot) [6]. Nous le laissons reposer 5 minutes. Le culot est ensuite lavé 3 fois avec 10 ml de solution de Hank et centrifugé à 1000 TPM à 20° C pendant 20 minutes pour le premier lavage et pendant 10 minutes pour les suivants.

Le culot est par la suite resuspendu dans 2 ml de milieu de culture (Milieu 1640) et le pourcentage des lymphocytes est calculé. Nous procédons ensuite au test de viabilité par coloration au bleu de Trypan.

La suspension cellulaire est ajustée pour contenir 1×10^6 cellules par ml de milieu de culture, contenant 1% de pénicilline-streptomycine**, 1% de L-glutamine et 10% de sérum de veau fœtal. Chaque tube de culture reçoit 0.5×10^6 cellules, soit 0.5 ml de milieu de culture, avec ou sans mitogène.

Le mitogène utilisé est la phytohémaglutinine (PHA) avec une quantité de 0.1 ml PHA par ml de milieu de culture***. L'incubation avec le mitogène sert à vérifier la réponse des lymphocytes, indice de la bonne marche de la culture. Pour ce faire, les résultats des tubes avec PHA sont comparés avec ceux des tubes témoins dans lesquels les lymphocytes sont incubés seuls.

Concomitamment, des lymphocytes sont incubés avec un extrait de thyroïde non purifié, servant d'antigène, à une concentration de 100 μg par 0.5 ml de milieu de culture (des concentrations plus élevées n'augmentent pas la réponse). Ils sont incubés à 37°C dans une atmosphère de 95% d'air et de 5% de CO_2 pendant 7 jours. Seize heures avant la fin de la période de culture, nous ajoutons 0.1 ml de thymidine-H^3 par tube de culture (10 μC/ml)****. Nous savons que les lymphocytes stimulés se transforment et incorporent la thymidine radioactive [11]. Donc l'indice de stimulation des lymphocytes à l'antigène est évalué en termes de comptes par minute, correspondant à l'incorporation de la thymidine-H^3.

Pour chaque sujet, nous incubons neuf tubes: trois tubes témoins, trois tubes contenant la PHA et trois autres contenant l'antigène (extrait de thyroïde non purifié). Nous faisons par la suite la moyenne des trois tubes de chaque groupe.

L'indice de réponse lymphocytaire aux antigènes thyroïdiens est calculé comme suit:

$$\text{I.R.} = \frac{\text{CPM † Ag}}{\text{CPM contrôle}} \times 100$$

Le test de "t" est employé pour les analyses statistiques [14].

RÉSULTATS

L'indice de réponse lymphocytaire à la PHA est de 5520.2 ± 2621.0 pour les sujets témoins comparé à 4822.3 ± 2345.0 pour les patients atteints de la maladie de Graves. Cet indice est de 5492.5 ± 1919.6 pour ceux présentant un goitre avec ou sans hypothyroïdie. Le même indice de réponse lymphocytaire des sujets normaux aux extraits de thyroïde non purifiés est de 101.12 ± 17.21 (Tableau I, Fig. 1). Quant à celui des patients atteints de la maladie de Graves, il est de 163.1 ± 49.4. Ce même indice, pour les patients présentant un goitre sans hypothyroïdie est de 214.4 ± 102.6, et celui des patients avec goitre plus hypothyroïdie est de 138.4 ± 20.1. Il n'existe aucune différence significative de la réponse lymphocytaire entre les trois groupes à la PHA ni aux extraits de thyroïde non purifiés.

Nous remarquons que certains patients atteints de la maladie de Graves et que certains autres avec goitre présentent un indice de réponse lymphocytaire plus élevé que les sujets normaux, mais cette différence n'est toutefois pas significative.

DISCUSSION

L'indice de réponse lymphocytaire plus élevé, quoique non significatif, remarqué chez certains patients peut s'expliquer par des facteurs inhérents à la méthode elle-même, le facteur principal étant le

* L'héparine utilisée est d'une concentration de 10,000 unités/ml. Une goutte est passée dans la seringue et rejetée par la suite.

** La pénicilline-streptomycine utilisée est à une concentration de 10,000 unités de pen. et de 10,000 ng de strep. par ml.

*** La PHA a été préalablement amenée à une concentration de 1 ml de PHA pour 4 ml de Milieu 1640.

**** Activité spécifique de la thymidine-H^3: 36 C/Mmole.

† CPM: comptes par minute.

TABLEAU I

INDICE DE RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE AUX ANTIGÈNES THYROÏDIENS DES SUJETS NORMAUX, AVEC MALADIE DE GRAVES ET AVEC GOITRE AVEC OU SANS HYPOTHYROÏDIE.

Normaux	*Graves*		*Goitre*			
			sans hypothyroïdie		*avec hypothyroïdie*	
*T**	*TRCA** N: 0 — ⩽ 1/10*	*T*	*TRCA*	*T*	*TRCA*	*T*
48	1/640	91	1/20	109	1/640	82
139	1/640	43	——	66	1/20	124
33	0	99	——	827	1/5120	123
112	0	155	——	162	——	239
115	1/160	102	1/10	121	1/10	153
81	1/40	271	——	101	——	160
97	1/160	80	——	115	1/1250	88
184	1/320	464				
Moy. 101.12		163.1		214.4		138.4
S.E.M. ± 17.21		± 49.4		± 102.6		± 20.1

*T: extraits de thyroïde non purifiés.
**TRCA: anticorps antithyroïdiens.

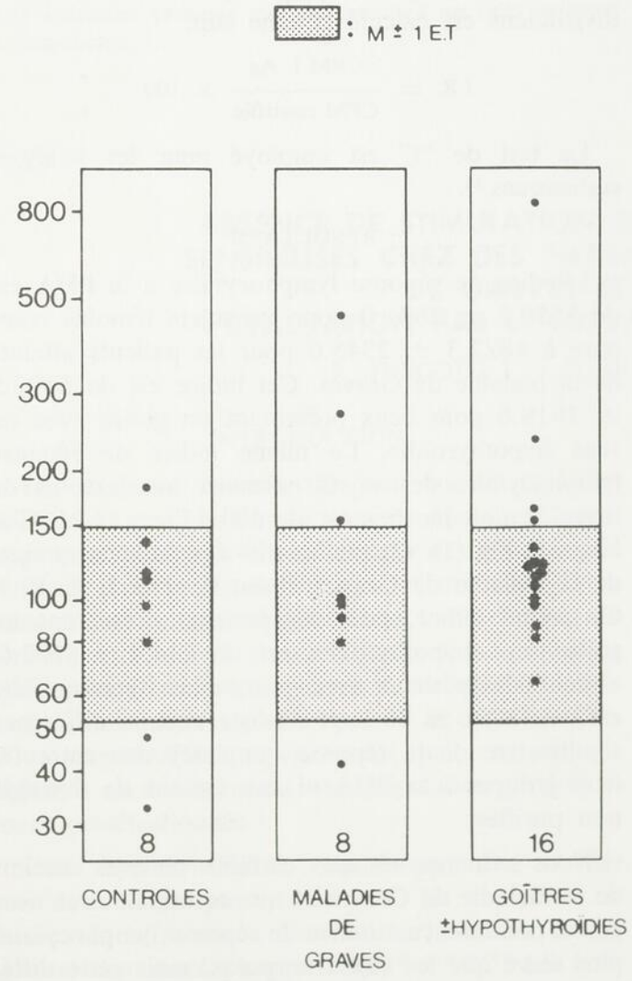


Fig. 1 — Indice de réponse lymphocytaire aux antigènes thyroïdiens des sujets normaux, avec maladie de Graves et avec goitre avec ou sans hypothyroïdie. (Zone pointillée: moyenne ± 1 écart-type).

pourcentage de lymphocytes présents dans le tube de culture: ce pourcentage de lymphocytes est de 57.7% pour les sujets normaux, de 66.3% pour les patients atteints de la maladie de Graves et de 55.4% pour les sujets présentant un goitre. D'autres facteurs tels la stérilité de la culture et le sérum utilisé [10] peuvent également fausser l'indice de réponse lymphocytaire.

De plus, nous ne trouvons aucune corrélation entre les patients présentant une stimulation plus élevée et la présence d'anticorps chez ces patients.

Les résultats montrent clairement qu'il n'y a pas de différence significative de l'indice de réponse lymphocytaire aux antigènes thyroïdiens entre les sujets normaux et ceux atteints soit de la maladie de Graves, soit de goitre avec ou sans hypothyroïdie.

Nos résultats sont en parfait accord avec ceux d'Ehrenfeld et coll. [12] qui ne retrouvent, pour la maladie de Graves, aucune augmentation de la stimulation lymphocytaire par rapport aux sujets normaux; pour les autres maladies thyroïdiennes ils rapportent que 24.1% des sujets répondent plus que les sujets normaux, comparativement à 25% dans notre étude.

Ces résultats sont également confirmés par une étude récente de Mulaisho et coll. [13] qui ne rapportent aucune différence significative entre le groupe témoin et les groupes atteints de la maladie de Graves et/ou d'Hashimoto pour la réponse lymphocytaire après une stimulation à la PHA. Ces auteurs rapportent également n'avoir pas trouvé de différence significative entre ces mêmes groupes quant à la formation de rosettes non immunogéniques (lymphocytes T) et immunogéniques (lymphocytes B); ceci implique que les lymphocytes T ne sont pas différents, quantitativement (rosettes) et qualitativement (réponses à la PHA) chez les patients atteints des maladies de Graves et d'Hashimoto de ceux des sujets normaux.

Nous pouvons donc conclure que le test d'incorporation de la thymidine-H^3 n'est ni assez sensible

ni assez spécifique pour mettre en évidence un phénomène d'hypersensibilité retardée dans les maladies de Graves et d'Hashimoto, ou encore que les lymphocytes circulants, dans ces conditions, ne sont pas sensibilisés aux antigènes thyroïdiens.

Toutefois, le test du MIF semble être beaucoup plus sensible quoique aussi peu spécifique que le test d'incorporation de la thymidine-H^3 pour les maladies de Graves et d'Hashimoto [5, 6]. Cependant, il serait intéressant de vérifier si les résultats obtenus avec le test du MIF se vérifieraient par un taux d'incorporation de thymidine-H^3 plus élevé chez ces mêmes patients.

Résumé

Les maladies de Graves et d'Hashimoto sont probablement dues à une hypersensibilité retardée induite par des lymphocytes T dans la glande thyroïde. Cette hypersensibilité retardée peut être vérifiée par la technique d'incorporation de la thymidine-H^3. Cette étude comporte 3 groupes de sujets: des patients atteints de la maladie de Graves, d'autres présentant un goitre avec ou sans hypothyroïdie et des sujets normaux. Des lymphocytes de ces sujets sont mis en culture auxquels on ajoute des extraits de glande thyroïde non purifiés ou un mitogène (PHA). L'indice de réponse lymphocytaire à la PHA est de 5520.2 ± 2621.0 pour les sujets normaux, comparé à 4822.3 ± 2345.0 pour les patients atteints de la maladie de Graves et 5492.5 ± 1919.6 pour les patients présentant un goitre. Ce même indice de réponse lymphocytaire aux extraits de thyroïde non purifiés pour les sujets normaux est de 101.12 ± 17.21, comparé à 163.1 ± 49.4 pour les patients atteints de la maladie de Graves. Celui des sujets avec goitre sans hypothyroïdie est de 214.4 ± 102.6 comparativement à 138.4 ± 20.1 pour ceux présentant un goitre avec hypothyroïdie Il n'existe aucune différence significative de la réponse lymphocytaire entre ces trois groupes à la PHA, ni aux extraits de thyroïde non purifiés. Ces résultats suggèrent que le test d'incorporation de la thymidine-H^3 n'est pas un test valable pour vérifier l'hypersensibilité retardée des lymphocytes circulants dans les maladies de Graves et d'Hashimoto, ou encore, dans ces maladies, les lymphocytes ne sont pas sensibilisés aux antigènes thyroïdiens.

Summary

Because of the possibility that Graves' and Hashimoto's diseases have in common an autoimmune etiology through the production of abnormal T lymphocytes, we were interested in studing the effect of (^{3}H)-thymidine incorporation into lymphocytes when exposed to crude thyroid antigen or mitogen (PHA). Three groups of subjects were studied: patients with Graves' disease, patients with goiter, with or without hypothyroidism and controls. The index of lymphocyte response to PHA was 5520.2 ± 2621.0 for the controls, 4822.3 ± 2345.0 for patients with Graves' disease and 5492.5 ± 1919.6 for patients with goiter. The index of lymphocyte response to crude thyroid antigen was 101.12 ± 17.21 for controls, 163.1 ± 49.4 for patients with Graves' disease, 214.4 ± 102.6 for patients with goiter without hypothyroidism and 138.4 ± 20.1 for patients with goiter and hypothyroidism. There were no significant differences discernible among the three groups in their response to PHA or crude thyroid antigen. These data suggest that the (^{3}H)-thymidine incorporation technique is not a valuable index of altered delayed hypersensitivity in circulating lymphocytes in Graves' and Hashimoto's diseases or that these lymphocytes are not sensitized to thyroid antigen in these conditions.

BIBLIOGRAPHIE

1. Volpé, R., Edmonds, M., Lamki, L., Clarke, P.V. et Row, V.V.: The Pathogenesis of Graves' Disease. A Disorder of Delayed Hypersensitivity. *Mayo Clin. Proc.*, **47**: 824-834, 1972.
2. Volpé, R., Farid, N.R., Westarp, C.V. et Row, V.V.: The Pathogenesis of Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis: a Viewpoint. *Clin. Endocrinol.*, **3**: 239-261, 1974.
3. Maini, R.N., Roffe, L.M., Magrath, I.I. et Dumonde, D.C.: Migration Test. *Int. Arch. Allerg. Appl. Immunol.*, **45**: 308-321, 1973.
4. Bloom, B.R. et Glade P.R.: *In vitro* Methods in Cell-Mediated Immunity. New York, London, Academic Press, 1971, p. 272-306.
5. Calder, E.A., McLean, D., Barnes E.W. et Irvine, W.J.: *The* Effect of Thyroid Antigens on the *in vitro* Migration of Leucocytes from Patients with Hashimoto Thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.*, **12**: 429-438, 1972.
6. Munro, R.E., Lawki, L., Row, V.V. et Volpé R.: Cell-Mediated Immunity in the Exophtalmos of Graves' Disease as Demonstrated by the Migration Inhibitory Factor (MIF) Test. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 87: 286-292, 1973.
7. Soborg, M. et Bendixen, G.: Human Lymphocyte Migration as a Parameter of Hypersensitivity. *Acta Med. Scand.*, **181**: 247-256, 1967.
8. David, J.R.: Lymphocyte Mediators and Cellular Hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, **288**: 143-149, 1973.
9. Waithe, W.I. et Daguillard, F.: Conditions de choix d'une méthode pour l'étude de la stimulation des lymphocytes *in vitro*. *Union Med. Canada*, **102**: 538-541, 1973.
10. Forsdyke, D.R.: Serum Factors Affecting the Incorporation of (^{3}H)—Thymidine by Lymphocytes Stimulated by Antigen, No I-II-III. *Immunology*, **25**: 583-619, 1973.
11. Daguillard, F.: Immunology Significance of *in vitro* Lymphocyte Responses. *Medical Clinics of North America*, **56**: 293-303, 1972.
12. Ehrenfeld, E.N., Klein, E. et Benezra, B.: Human Thyroglobulin and Thyroid Extract as Specific Stimulators of Sensitized Lymphocytes. *J. Clin. Endocrinol.*, **32**: 115, 1971.
13. Mulaisho, C., Abdou, N.I. et Utiger, R.D.: Lack of T-Cell Immune Abnormalities in Peripheral Blood Lymphocytes in Patients with Graves' Disease or Hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**: 266, 1975.
14. Snedecor, G.W. et Cochran, W.C.: Statistical methods, Iowa State University Press, Ames, Ed. 6, 1967.

DÉVELOPPEMENT DES EMBRYONS DE LAPINS APRÈS INSÉMINATION « IN VITRO » DANS LES SÉCRÉTIONS TUBAIRES DE LAPINS

R.D. LAMBERT [1]

INTRODUCTION

La « capacitation » des spermatozoïdes s'effectue normalement dans les voies génitales de la femelle (Austin, 1951; Chang, 1951). De plus en plus on tend à dissocier la réaction de l'acrosome de la capacitation (Soupart & Strong, 1974), cette dernière ayant pour rôle de déstabiliser la membrane de l'acrosome de façon à permettre ou amorcer son éventuelle réaction. Cependant les mécanismes de la capacitation et/ou de la réaction de l'acrosome demeurent inconnus. Certains agents qui peuvent induire la capacitation ont été considérés; c'est le cas des cellules de *cumulus* et de la *corona radiata.* Malgré les efforts des dernières années aucune des substances étudiées ne semble responsable de la modification des spermatozoïdes lors de leur passage dans les voies génitales de la femelle. Par ce travail nous nous proposons d'évaluer le rôle du contenu folliculaire lors de la fécondation des ovules de lapins.

MÉTHODES

Dans ce but, nous avons utilisé les mêmes méthodes que celles décrites précédemment (Lambert & Hammer, 1975).

RÉSULTATS

— Insémination *in vitro* dans les sécrétions tubaires œstrales de lapins en présence de différentes concentrations de liqueur folliculaire (Tableau I).

Les résultats présentés au Tableau I indiquent clairement que la liqueur folliculaire a un effet significatif sur le taux de fécondation des ovules de lapins. En effet, il y a une diminution du pourcentage de fécondation en fonction de l'augmentation de la concentration en liqueur folliculaire. Cependant à de faibles concentrations, on observe que la liqueur folliculaire n'a pas d'effet nocif sur l'insémination *in vitro.*

— Développement des embryons de lapins après insémination *in vitro* dans les sécrétions tubaires œstrales de lapins en présence de cellules de cumulus et/ou de liqueur folliculaire.

Avant déterminé la concentration optimale de liqueur folliculaire en fonction de son effet sur la fécondation *in vitro* des ovules de lapins, nous avons vérifié les effets différentiels ou additifs des cellules de cumulus et de la liqueur folliculaire. Lorsque les ovules de lapins sont transférés à la suspension de spermatozoïdes, après traitement à l'hyaluronidase, donc sans cellule de cumulus, le taux de fécondation est de l'ordre de 69% (Tableau II). Si les ovules sont transférés sans qu'il y ait eu traitement

TABLEAU I

EFFET DE DIFFÉRENTES CONCENTRATIONS DE LIQUEUR FOLLICULAIRE DANS LES SÉCRÉTIONS TUBAIRES ŒSTRALES SUR LA FÉCONDATION DES OVULES DE LAPINS

Concentrations de la liqueur folliculaire **	*Nombre d'expériences*	*Nombre d'ovules*	*Nombre d'ovules fécondés*	*% de fécondation (S.D.)*	*P* *
0%	6	35	25	71 (± 35)	—
2.5%	6	25	18	72 (± 26)	N.S.
5%	6	37	25	67 (± 32)	N.S.
10%	6	29	14	48 (± 39)	5%
20%	6	49	23	46 (± 25)	5%
50%	6	24	9	38 (± 27)	1%

* Déterminé par le chi carré.

** Concentration (v/v) de la liqueur folliculaire de lapin dans les sécrétions tubaires œstrales du lapin.

N.B.: Tous les ovules ajoutés aux milieux d'incubation sont entourés des cellules de cumulus.

S.D.: Erreur standard.

[1] Professeur adjoint, département d'obstétrique-gynécologie, Université Laval, et laboratoire de reproduction S-5, C.H.U.L.

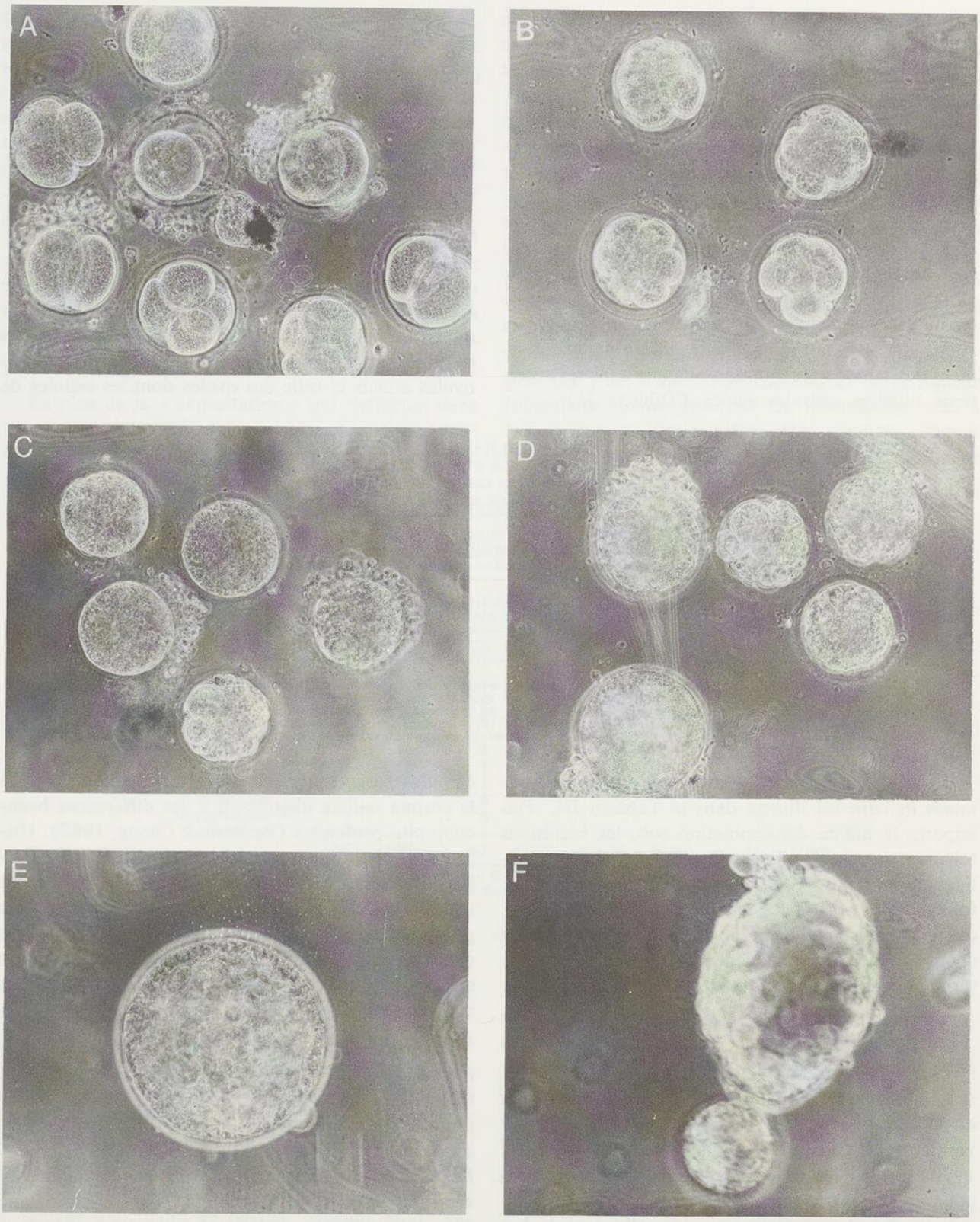


Fig. 1 — Développement des embryons de lapins après fécondation *in vitro*. — Milieu de développement: sérum (chauffé à 56°C pour 30 minutes) de lapin. — Milieu d'insémination: sécrétions tubaires œstrales de lapins.

A: (120X), 24 heures après insémination *in vitro*.
B: (120X), 48 heures après insémination *in vitro*.
C: (120X), 96 heures après insémination *in vitro*.
D: (120X), 120 heures après insémination *in vitro*.
E: (160X), 120 heures après insémination *in vitro*.
F: (120X), 120-144 heures après insémination *in vitro*.

enzymatique le taux de fécondation passe alors de 69 à 61% (Tableau II). La liqueur folliculaire à une concentration de 2.5% (v/v) n'a également pas d'effet significatif sur l'insémination *in vitro,* lorsque ajoutée à la suspension des spermatozoïdes juste avant l'addition des ovules qui ont été dégagés de leurs cellules de cumulus. Dans ce dernier cas nous obtenons 60% de fécondation ce qui est inférieur d'environ 10% au taux obtenu lorsque les ovules non dénudés de leurs cellules de cumulus sont incubés dans le mélange de liqueur folliculaire (2.5% v/v) et de sécrétions tubaires œstrales contenant les spermatozoïdes « capacités ». Cependant aucun des résultats obtenus ne diffère significativement des taux de fécondation obtenus dans les sécrétions tubaires œstrales seules (Tableau II).

ter que le pourcentage d'œufs pénétrés *in vivo* était plus faible dans le cas des ovules dénudés de cellules de cumulus si le transfert avait lieu environ 9 heures après copulation de la femelle adoptive; cependant aucune différence ne fut observée entre les ovules dénudés des cellules de cumulus et de la corona et les ovules dénudés des cellules de cumulus. Bien plus, les différences trouvées à 9 heures étaient complètement abolies lorsque les transferts furent réalisés 14 heures après copulation (Harper, 1970).

Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'insémination *in vitro* dans des milieux synthétiques. Bedford et Chang (1962) ne trouvèrent pas de différence significative entre la fécondité des ovules intacts et celle des ovules dont les cellules de

TABLEAU II

EFFET DES CELLULES DE CUMULUS ET DE LA LIQUEUR FOLLICULAIRE DANS LES SÉCRÉTIONS TUBAIRES ŒSTRALES, SUR LA FÉCONDATION DES OVULES DE LAPINS

Milieu de fécondation	*Nombre d'expériences*	*Nombre d'ovules*	*Nombre d'ovules fécondés*	*% de fécondation (± S.D.)*	*P* *
S.T.O.	5	35	24	69 (± 22)	—
S.T.O. + C.C.	5	28	17	61 (± 23)	N.S.
S.T.O. + L.F.	5	30	18	60 (± 30)	N.S.
S.T.O. + C.C. + L.F.	5	31	22	71 (± 8)	N.S.

* Déterminé par le chi carré.
S.T.O.: Sécrétions tubaires œstrales de lapines; les ovules ont été traités à l'hyaluronidase.
S.T.O. + C.C.: S.T.O. + cellules de cumulus; les ovules n'ont pas été traités à l'hyaluronidase, donc étaient entourés de leurs cellules de cumulus lorsque ajoutés au milieu d'incubation.
S.T.O. + L.F.: S.T.O. + liqueur folliculaire à 2.5% (v/v); ovules traités à l'hyaluronidase.
S.T.O. + C.C. + L.F.: S.T.O. + C.C. + L.F. (2.5% v/v); ovules non traités à l'hyaluronidase.

Le développement des embryons de lapins inséminés *in vitro* est illustré dans le Tableau III. Peu importe le milieu d'insémination soit, les sécrétions tubaires œstrales (S.T.O.), les S.T.O. plus les cellules de cumulus (C.C.), les S.T.O. plus la liqueur folliculaire (L.F.) et les S.T.O. plus C.C. plus L.F., des embryons atteignent le stade de morula ou le dépasse. Le développement des embryons dans le sérum chauffé semble tout à fait normal (Fig. 1).

DISCUSSION

Effet des cellules de cumulus sur la fécondation

L'importance relative des cellules de cumulus lors de la fécondation des ovules de lapins a déjà été vérifiée (voir Chang, 1952; Dickman, 1964; Harper, 1970). Ainsi les ovules de lapins, traités *in vitro* pour enlever les cellules de cumulus et la corona radiata, furent transférés à une femelle dans le but de réaliser la fécondation *in vivo.* On a noté des taux de fécondation plus faibles en l'absence de la corona radiata, qu'en l'absence des cellules de cumulus (Chang & Bedford, 1962). Utilisant des conditions expérimentales semblables à celles de Chang et Bedford (1962), Harper (1970) devait rapporcumulus furent enlevées, alors que l'élimination de la corona radiata aboutissait à des différences beaucoup plus profondes (Bedford & Chang, 1962). Utilisant des conditions expérimentales similaires, Fraser, Dandekar et Vaidya (1971) ne trouvèrent aucune différence significative entre chacun des groupes étudiés: 1) corona absente; 2) cellules de cumulus absentes et 3) intact. Ces derniers résultats sont en parfait accord avec ceux de Brackett, Killen et Peace (1971).

Bien que nous ayons utilisé la technique de l'insémination *in vitro,* les conditions expérimentales sont très différentes de celles déjà mentionnées. Ainsi plutôt que d'utiliser un milieu synthétique, nous avons choisi les sécrétions tubaires œstrales de lapins. Les avantages sont évidents: 1) en travaillant *in vitro* on élimine les variations d'ordre biologique telles que le nombre indéfini de spermatozoïdes dans les trompes de Fallope au moment du transfert, l'effet de la manipulation des trompes de Fallope sur les contractions de celles-ci, donc sur le transport des gamètes, etc.; 2) l'utilisation des sécrétions tubaires œstrales comme milieu d'incubation permet une duplication beaucoup plus adéquate de la fécon-

dation *in vivo*: par exemple, il serait impossible de mettre en évidence une substance analogue à l'antifertilisine déjà proposée par Thibault et Dauzier, si le milieu d'incubation était synthétique.

Donc, dans des conditions qui se rapprochent beaucoup de celles retrouvées *in vivo* mais avec l'avantage d'avoir éliminé certaines variables d'ordre biologique, nous avons obtenu des résultats qui démontrent clairement que les cellules de cumulus n'ont aucune effet bénéfique pour la fécondation (Tableau II). Ceci est en parfait accord avec Bedford et Chang (1962), Harper (1970), Fraser, Dandeka et Vaidya (1971) et Brackett, Killen et Peace (1971).

Effet de la liqueur folliculaire sur la fécondation

En plus de la « capacitation » qui s'effectue dans les voies génitales de la femelle (Austin, 1951; Chang, 1951) une hypothèse très répandue veut que la réaction de l'acrosome se produise dans le cumulus, ou la corona ou près de la zone pellucide de façon à permettre la pénétration de l'ovule (Soupart et Strong, 1974). Il a été rapporté que la capacitation *in vitro* des spermatozoïdes de lapins pouvait être menée à bien dans la liqueur folliculaire (chauffée à 56°C pour 30 min.) de bovins ou d'humains (Rosado, Hicks, Reyes & Blanco, 1974; Dandekar & Gordon, 1975). Oliphant (1974) a également démontré que la réaction de l'acrosome, des spermatozoïdes de lapins pouvait se produire en présence de la liqueur folliculaire de bovins. Aucune étude détaillée n'a cependant été publiée à ce jour concernant le rôle physiologique de la liqueur folliculaire lors de la fécondation.

Nos résultats démontrent clairement que la liqueur folliculaire à une concentration plus forte que 5% a un effet progressivement de plus en plus néfaste sur la fécondation dans les sécrétions tubaires œstrales (Tableau I). L'influence de la liqueur folliculaire à une concentration de 2.5% sur la fécondation des ovules de lapins dans les sécrétions tubaires œstrales est minime (Tableaux I et II). Ceci confirme donc Harper (1970) qui a démontré qu'il n'y avait pas de différence dans le pourcentage des œufs pénétrés, après transfert entre les trompes de Fallope du côté intact et du côté ovariectomisé. De plus, nos résultats indiquent qu'en présence (S.T.O. plus C.C. plus L.F.) ou en l'absence (S.T.O. plus L.F.) des cellules de cumulus, la liqueur folliculaire n'a pas d'effet significatif sur les taux de fécondation et que l'absence (S.T.O.) ou la présence (S.T.O. plus C.C. plus L.F.) de la masse de cumulus et de la liqueur folliculaire donne des taux de fécondation tout à fait similaires (Tableau II). Nos résultats réfutent donc clairement les hypothèses voulant que la liqueur folliculaire ait un rôle physiologique essentiel à jouer lors de la fécondation *in vivo*. De plus si la liqueur folliculaire ou les cellules de cumulus ou la corona radiata ou l'ensemble de ces trois facteurs provoquent la réaction de l'acrosome (Oliphant, 1974), (Soupart et Strong, 1974), nous nous devons d'admettre que cette dernière n'a pas chez le lapin l'importance qu'on a bien voulu lui attribuer dans la fécondation.

TABLEAU III

DÉVELOPPEMENT DES EMBRYONS DE LAPINS APRÈS INSÉMINATION *IN VITRO* DANS LES SÉCRÉTIONS TUBAIRES ŒSTRALES DE LAPINS

Milieu d'insémination ⟶	*S.T.O.*		*S.T.O. + C.C.*		*S.T.O. + L.F.*		*S.T.O. + C.C. + L.F.*	
	No.	*(%)*	*No.*	*(%)*	*No.*	*(%)*	*No.*	*(%)*
1 cellule	8		26		9		14	
2 cellules	1		6				2	
		(46)		(64)		(62)		(41)
4 cellules	1		2		3		4	
8 cellules	3		5		3		1	
16 cellules	5							
Morula			6				8	
Blastocyste	7		3		9		9	
" + cavité	2	(54)	1	(36)		(38)	2	(59)
" + expansion			6				2	
" + expansion + hernie	1		6				9	
	28	(100)⟶	61	(100)⟶	24	(100)⟶	51	(100)

S.T.O., C.C., L.F.: Même signification qu'au Tableau II.
N.B.: Le sérum (chauffé à 56°C pour 30 minutes) de lapin fut utilisé comme milieu de développement.

Développement des embryons

Tel que révélé par une étude de Chang (1952) les clivages des embryons sont retardés lorsque les ovules sont fécondés longtemps après l'ovulation (i.e. environ 8 heures). Or, nous avons obtenu un très bon développement des embryons (Tableau III) après fécondation *in vitro* dans chacun des milieux décrits au Tableau II. Ceci suggère que dans les conditions expérimentales décrites, aucune des sub-

stances folliculaires étudiées ne semble accélérer ou ralentir les contacts ovules-spermatozoïdes, par conséquent, augmenter ou diminuer les chances d'un développement ultérieur plus rapide.

Résumé

Les techniques de la fécondation *in vitro* dans les sécrétions tubaires de lapines et du développement ultérieur des embryons dans le sérum de lapin nous ont permis d'étudier l'influence de certaines substances folliculaires sur la fécondité des ovules de lapins. Ni les cellules de cumulus, ni la liqueur folliculaire, ni la combinaison de ces deux substances folliculaires n'ont un effet bénéfique sur la fécondation et le développement subséquent des embryons de lapins. Ces résultats sont en désaccord avec les hypothèsse les plus répandues concernant les mécanismes et la cause de la réaction de l'acrosome.

Summary

In vitro fertilization in estrus oviductal secretions and the subsequent embryos development has been used in the study on the influence of the follicular content on the fertilization of rabbit ova. Neither the cumulus cells, nor the follicular fluid, nor both of them have a significative effect on fertilization and the subsequent development of the rabbit embryos. Those results are not in agreement with the most accepted hypothesis on the mechanism of acrosome reaction.

REMERCIEMENTS

Je remercie Mlle C. Tremblay pour son excellente assistance technique de même que monsieur F. Bouchard qui a fabriqué les ampoules de Hamner utilisées dans la cueillette des sécrétions tubaires.

Nous désirons exprimer notre gratitude à l'Organisation Mondiale de la Santé, projet nº 74049, au Conseil de recherches médicales, subvention MA-5449 et au Conseil de la recherche en santé du Québec, dossier nº 750006 pour leur support financier.

BIBLIOGRAPHIE

1. Austin, C.R. (1951): Observations on the penetration of the sperm into the mammalian egg. *Aust. J. Sci. Res. Ser. B.*, **4:** 581-589.
2. Bedford, J.M. et Chang, M.C. (1962): Fertilization of rabbit ova *in vitro*. *Nature, Lond.*, **193:** 898-899.
3. Brackett, B.G., Killen, D.E. et Peace, M.D. (1971): Cleavage of rabbit ova inseminated *in vitro* after removal of follicular cells and zona pellucida. *Fertil. Steril.*, **22:** 816-828.
4. Chang, M.C. (1951): Fertilizing capacity of spermatozoa deposited into the Fallopian tubes. *Nature, Lond.*, **168:** 697-698.
5. Chang, M.C. (1952): Fertilizability of rabbit ova and the effects of temperature *in vitro* on their subsequent fertilization and activation *in vivo*. *J. Exp. Zool.*, **121:** 351-381.
6. Chang, M.C. et Bedford, J.M. (1962): Fertilizability of rabbit ova after removal of the corona radiata. *Fertil. Steril.*, **13:** 421-426.
7. Dandekar, P.V. et Gordon, M. (1975): Electron microscope evaluation of rabbit eggs exposed to sperm treated with capacitating agents. *J. Reprod. Fert.*, **44:** 143-146.
8. Dickmann, Z. (1964): Fertilization and development of rabbits eggs following the removal of cumulus cells. *J. Anat.*, **98:** 397-402.
9. Fraser, L.R., Dandekar, P.V. et Vaidya, R.A. (1971): *In vitro* fertilization of tubal rabbit ova partially or totally denuded of follicular cells. *Biol. Reprod.*, **4:** 229-233.
10. Harper, M.J.K. (1970): Factors infuencing sperm penetration of rabbit eggs *in vivo*. *J. Exp. Zool.*, **173:** 47-62.
11. Lambert, R.D. et Hamner, C.E. (1975): *In vitro* fertilization of rabbit eggs in oviduct secretions from different days before and after ovulation. *Fertil. Steril.*, **26:** 660-664.
12. Oliphant, G. (1974): The enzymatic nature of induction of the rabbit sperm acrosome reaction. In program of the seventh Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, No 102, p. 107.
13. Rosado, A., Hicks, J.J., Reyes, A. et Blanco, I. (1974): Capacitation *in vitro* of rabbit spermatozoa with cyclic adenosine monophosphate and human follicular fluid. *Fertil. Steril.*, **25:** 821-824.

PRÉSENCE DANS LA BILE DE PLUSIEURS SUBSTANCES À PROPRIÉTÉ ANTIHISTAMINIQUE [1]

G. PELLETIER [2] et G. LAFLAMME [2]

Les extraits de bile de plusieurs espèces d'animaux empêchent les effets de l'histamine sur l'iléon de cobaye [1]. Ceux de la vache, en plus, inhibent l'action de la bradikinine et de l'acétylcholine sur le même organe [2]. Chez le cobaye, ils peuvent aussi accroître la résistance au bronchospasme et prévenir le microchoc anaphylactique d'Herxheimer [3].

Ces résultats semblent indiquer que la bile contient un ou des principes actifs capables de contrer les effets de l'histamine et les manifestations allergiques chez le cobaye.

Il était donc important d'essayer de caractériser ce ou ces substances responsables d'une telle activité.

MÉTHODE ET MATÉRIEL

La bile a été prélevée de la vésicule biliaire du bœuf aussitôt après la mort et elle a été congelée à pH 5 jusqu'à l'usage.

Extraction et purification des éléments de la bile

L'extraction de la bile a été faite en suivant la méthode de Gordon et Kuksis pour isoler les acides biliaires [4], modifiée par nous [5]. En résumé, les protéines sont précipitées par l'éthanol chaud, les lipides sont enlevés par une extraction à l'éther dans un extracteur liquide-liquide, et on se débarrasse des

[1] Travaux subventionnés par le MRC — nº d'octroi MA-4073.

[2] Département d'immunologie, Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada G1V 4G2.

pigments par l'usage d'une colonne d'échangeur cationique (AG50 × 2, Bio Rad). Par la suite, l'extrait est passé sur colonne d'échangeur anionique (AG1 × 2, Bio Rad) et les acides biliaires absorbés sur cette colonne sont élués par un gradient HC1 (gradient A) et par un gradient Éthanol HC1 (gradient B).

Chromatographie sur couche mince (CCM)

Des plaques de verre de 20 × 20 cm sont recouvertes d'une couche de 0.5 mm de gel de silice (gel de silice N, sans liant, Can Lab). Après activation de 2 heures à 115°C, elles sont entreposées dans une chambre contenant un dessicant.

Les substances à chromatographier sont dissoutes dans de l'éthanol ou du chloroforme pour obtenir 25 μg par ml. On dépose sur la plaque 10 μl pour chaque échantillon en se servant de micro-pipettes (Corning Lab, Inc.) et quand on veut appliquer en bande on se sert de l'applicateur Camag (Terochem Lab Ho) avec une seringue de 100 μl.

Après migration jusqu'à 15 cm dans une chambre contenant un mélange de chloroforme, méthanol et 28% (en poids) d'ammoniaque (65/35/1) [6], les plaques sont vaporisées avec de l'acide perchlorique à 30% puis chauffées à 100°C 10 minutes. Lors de chromatographies préparatives, les taches sont localisées par la fluorescence naturelle à l'ultra-violet et les parties du gel de silice contenant la substance active sont grattées. Chaque zone grattée est mise dans un tube à centrifuger de 15 ml et le gel de silice est humecté avec de l'eau déionisée puis lavé avec de l'éthanol 15 ml × 4 fois. Chaque lavage est mis dans un même ballon et asséché.

Dosage de l'activité

Le dosage se fait sur l'iléon de cobaye selon une technique déjà décrite [2]. En résumé, l'extrait dissous dans l'eau est ajouté dans un bain oxygéné de Tyrode dans lequel baigne un iléon de cobaye de 6 cm. Cet intestin est stimulé aux 3 minutes par une dose d'histamine base (dehydrochlorure d'histamine) et les contractions sont enregistrées isotoniquement sur un tambour enfumé. Lors de l'addition de l'extrait, la hauteur des contractions diminue, cette diminution est directement proportionnelle à la quantité d'activité antihistaminique.

Unité d'activité

Une unité d'activité est équivalente à la quantité d'extrait qui après deux minutes de contact avec l'iléon est capable d'abolir complètement la contraction de cet iléon induite par une dose d'histamine de 0.005 μg/ml du bain.

Réactifs

Les acides biliaires ont été obtenus de Steraloids Inc. Les solvants ont tous été distillés avant leur usage.

RÉSULTATS

La méthode de Gordon de séparation des acides biliaires nous a permis de voir que l'activité antihistaminique était plus marquée à la fin de l'élution du 2e gradient (gradient B) [5]. L'extrait de cette partie contenait des acides biliaires et des substances inconnues.

La Fig. 1 nous montre la migration de différents

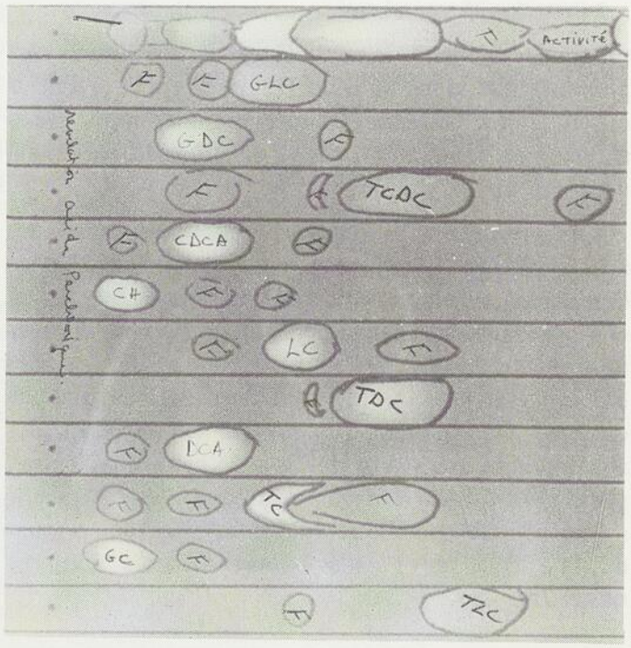


Fig. 1 — Chromatographie sur couche mince d'acides biliaires et d'un extrait de bile purifiée. Milieu: Chloroforme, méthanol, NH_4OH (65/35/1). GLC (acide glycolithocholique); GDC (acide glycodésoxycholique); TCDC (acide taurochenodésoxycholique); CDCA (acide chenodésoxycholique); CA (acide cholique); LC (acide lithocholique); TDC (acide taurodésoxycholique); DCA acide désoxycholique); TC (acide taurocholique); GC acide glycocholique); TLC (acide taurolithocholique); F (visible à la fluorescence).

éléments contenus dans un extrait après le gradient B en comparaison avec la migration de plusieurs acides biliaires commerciaux.

On remarque que les acides biliaires conjugués avec la taurine ont un Rf. plus élevé (de 4.3 à 7.3) que ceux des acides biliaires conjugués avec la glycine (1.1 à 3.8). Les acides biliaires libres se situent aussi dans cette dernière zone. Sur cette figure, la première colonne montre la migration d'un extrait purifié de bile et on voit que plusieurs substances migrent plus haut que les acides biliaires conjugués avec la taurine. De plus, ces substances en dehors de la zone des acides biliaires prennent une coloration

rose ou violette alors que les acides biliaires sont jaunes, verts ou bruns.

Afin d'identifier les parties actives de cet extrait, après la CCM, le gel a été séparé en trois zones, soit de Rf. 0 à 2.5 (I), 2.5 à 7 (II), 7 à 10 (III). Le Tableau I montre que l'activité biologique se situe dans ces trois zones. Cependant l'activité est plus marquée dans la zone III qui d'après la Fig. 1 est en dehors des acides biliaires commerciaux. Nous n'avons pu récupérer que 47% de l'activité totale déposée sur la plaque.

TABLEAU I

MOYENNE, EN UNITÉ, DE L'ACTIVITÉ ANTIHISTAMINIQUE DE DIFFÉRENTES PARTIES D'EXTRAITS PURIFIÉS DE BILE, SÉPARÉS SUR CHROMATOGRAPHIE EN COUCHE MINCE

Zones	*Unités*
I	0.14 ± .1 *
II	0.22 ± .2
III	0.59 ± .4

* Ecart type (5 expériences).

Ces résultats nous ont fait rechercher lequel des acides biliaires possédaient une activité inhibitrice de l'histamine. Nous avons fait le dosage biologique des onze acides biliaires de la Fig. 1. Ces dosages faits en trois fois ont montré que certains acides biliaires étaient actifs et que d'autres ne l'étaient peu ou pas. Le Tableau II compare les résultats des acides biliaires les plus actifs avec ceux d'un extrait purifié sur CCM. On peut voir que l'extrait purifié a une activité spécifique (1 unité/60μg) plus grande que celle de l'acide biliaire le plus actif (1 unité/750 μg).

De plus les dosages biologiques nous ont fait découvrir une autre différence. En effet, la récupération de l'intestin après inhibition avec l'acide biliaire était différente de celle obtenue avec la substance inconnue (Fig. 2). Sur cette figure, on voit que l'acide désoxycholique et un échantillon de bile donnent à inhibition semblable, une récupération rapide de la hauteur originale de la contraction (en 9 minutes ou 3 contractions). L'intestin inhibé par l'extrait purifié, de façon similaire à l'acide désoxycholique récupère lentement sa hauteur originale (en 24 minutes ou 8 contractions).

TABLEAU II

COMPARAISON DE L'ACTIVITÉ ANTIHISTAMINIQUE DES PLUS ACTIFS DES ACIDES BILIAIRES AVEC UN EXTRAIT PURIFIÉ. L'ACTIVITÉ EST EN μg PAR UNITÉ

	μg/unité
A. Taurolithocholique	4500
A. Desoxycholique	750
A. Glychocolique	1350
A. Taurochenodésoxycholique	3000
Zone active	60

DISCUSSION

Ces résultats montrent que la bile contient plusieurs substances qui agissent en inhibant l'iléon de cobaye stimulé à l'histamine. Les protéines, les pigments biliaires et les graisses, d'après nos expériences précédentes [5] n'ont pas d'activité antihistaminique. L'activité est située dans la zone des acides biliaires. On a séparé de ceux-ci un autre composé qui suit les acides biliaires dans les méthodes d'extraction, et qui semble acide comme ceux-ci, étant

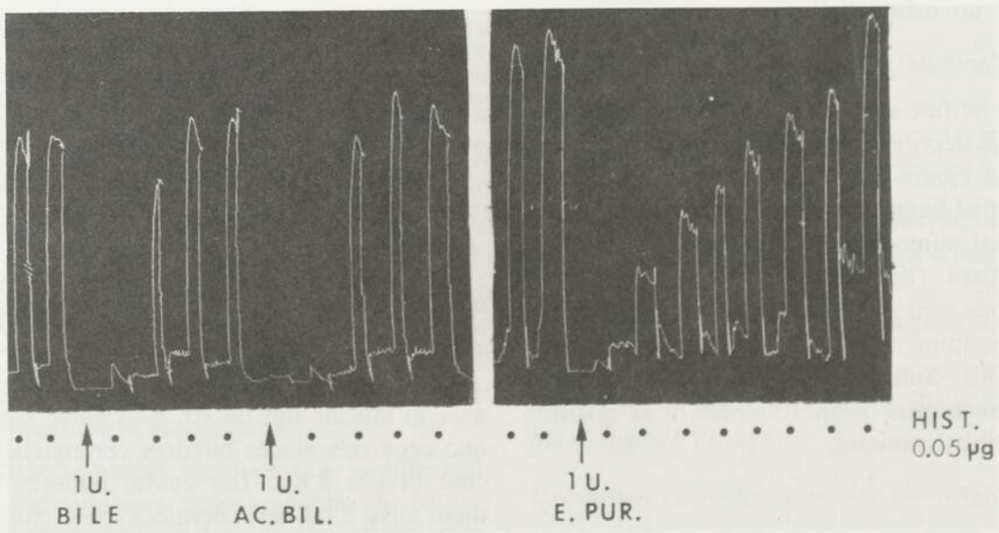


Fig. 2 — Réponse d'un iléon de cobaye stimulé aux trois minutes par une dose de 0.005 μg d'histamine base par ml du bain. 30 secondes avant chaque contraction, le tambour est mis en marche puis l'histamine est ajoutée et laissée en contact 20 secondes. Après ce temps, le tambour est arrêté et l'intestin est lavé avec du tyrode frais. Les flèches de gauche à droite donnent la réponse de l'iléon après l'addition dans le bain et un contact de 2 minutes d'une unité d'échantillon de bile non purifiée (bile), de l'acide désoxycholique (AC. BIL.) et d'un extrait purifié de bile (E. PUR).

retenu sur les échangeurs anioniques; cependant il comporte plusieurs différences: la coloration à l'acide perchlorique sur CCM, un Rf. ne se comparant à aucun des acides biliaires commerciaux dans notre système de solvant et la durée de son effet biologique sur l'iléon de cobaye.

En purifiant les extraits de bile, nous avons cru un moment que la substance pouvait contaminer les acides biliaires commerciaux, et (comme on peut voir sur la Fig. 1, ils sont loin d'être très purs) être responsable de l'activité antihistaminique. Nous avons purifié par la CCM l'activité de l'acide désoxycholique [7] et malgré une élimination des taches contaminantes l'activité inhibitrice de cet acide sur l'iléon stimulé à l'histamine n'était pas enlevée. Cette purification de l'acide désoxycholique n'amenait pas non plus une activité spécifique plus grande; nous n'avons pas pu dépasser 1.5 unité par milligramme. La substance inconnue quoique encore impure, a pu être purifiée jusqu'à 15 unités par milligramme. De plus, elle a un Rf. différent de l'acide désoxycholique, et donne une inhibition de la contraction de l'iléon de cobaye beaucoup plus longue que celle de l'acide désoxycholique. Nous avons fait la comparaison sur un même iléon, de l'inhibition de la substance inconnue avec celle d'un antihistaminique synthétique (mepyramine 0.01 μg/ml du bain) à dose équivalente. Après 2 minutes de contact la durée de la récupération était identique. Au point de vue toxicité, l'addition répétée d'extrait purifié n'affecte pas le comportement de l'iléon même après une demi-journée de dosage. De plus, cet extrait n'est pas agoniste, c'est-à-dire n'induit pas de contraction par lui-même.

La nature de cette substance est inconnue et fait l'objet de notre présente expérimentation. On ne sait pas si elle serait un métabolite des acides biliaires ou une substance d'une nature nouvelle. On peut penser que son rôle dans la bile pourrait être, lors de la digestion, de ralentir le péristaltisme intestinal et de permettre une meilleure absorption des aliments, et, à cause de ses propriétés anti-inflammatoires, (antihistaminique, antibradikinique et anti-acétylcholinique) peut-être de contrer les effets toxiques de divers aliments ingérés. Il semble donc que cette substance en plus d'avoir des propriétés anti-allergiques pourrait aussi avoir une importance physiologique digestive.

Résumé

Ces expériences montrent que la bile de vache contient plusieurs facteurs antihistaminiques agissant contre les effets de l'histamine sur l'iléon de cobaye. Ces substances sont plusieurs acides biliaires et une substance inconnue. L'effet biologique des acides biliaires se différencie de celui de la substance inconnue par le fait qu'il est de courte durée. De plus l'activité biologique du plus actif des acides biliaires (l'acide désoxycholique) est de 1 unité par 750 μg alors que celui de la substance inconnue encore impure, est de 60 μg. Au point de vue biochimique, on peut séparer sur chromatographie en couche mince les acides biliaires de la substance inconnue. Il semble donc exister dans la bile de vache un facteur antihistaminique dont le rôle et la composition chimique sont présentement inconnus.

Summary

These experiments show that bovine bile contains many antihistaminic substances. These are bile acids and some unknown substance. The biological effect of bile acids seems to be different from that of the unknown substance. The effect of bile acids is of short duration and the activity of the most active pure one (desoxycholic acid) is of 750 μg/unit. The effect of the unknown substance is of long duration and the activity of an impure sample is of 60 μg/unit. On thin layer chromatography bile acids could be easely separated from the unknown substance. Thus, in bile there is an unknown substance, with antihistaminic activity, and whose role and chemical composition are presently unknown.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pelletier, G. et Laflamme, G.: Excretion of an antihistamine principle in mammals. *J. Lab. Clin. Med.*, **81**: no 2, pp. 252-257, 1973.
2. Pelletier, G., Pouliot, R. et Delagrave, J.: Effet *in vitro* des substances antiallergiques naturelles. *Union Médicale du Canada*, **102**, 542-545, 1973.
3. Gauthier, P., Delagrave, J. et Pelletier, G.: Protection contre le bronchospasme à l'histamine et le microchoc anaphylactique de Herxheimer par un extrait de bile. *Union Méd. du Canada*, **103**: 426-431, 1974.
4. Gordon, B.A., Kuksis, A. et Berolridge, J.M.R.: Separation of bile acides conjugates by ion exchange chromotography. *Can. J. Biochem. Physiol.*, **41**: 77-80, 1963.
5. Pelletier, G., Gauthier, P., Laflamme, G., Coan, P. et Lepage, M.: Study of the natural antihistamine-like substance in bile of mammals. Sous presse, *Can. J. of Biochemistry*, 1976.
6. Yamamoto, A. et Rouser, G.: Quantitative dialysis of bile lipids bu Dextran gel column chromatography and thin layer chromatography. *Biochemica e Biologia Sperimentale*, **6**: 135-145, 1967.
7. Gauthier, P.: Thèse de maîtrise. Purification du facteur anti-allergique de la bile. Université Laval, 1974.

LES ADN SATELLITES HUMAINS ET LEUR RELATION AVEC L'HÉTÉROCHROMATINE CONSTITUTIVE PÉRINUCLÉOLAIRE

Robert TANGUAY [1], Richard GAGNÉ [2] et Jean-Paul THIERY [3]

INTRODUCTION

Le génome de l'homme, comme celui de la plupart des organismes eucaryotiques, est composé de séquencs d'ADN I) hautement répétitives (+ 10^6 copies) II) moyennement répétitives (100-10^5 copies) et III) de séquences uniques (1 ou quelques copies) [1]. Chez l'homme, les séquences du type I et II constituent plus de 40% de l'ADN [2, 3]. Certaines de ces séquences de type hautement répétitives ont la propriété de se séparer de la majorité des séquences d'ADN dans des gradients de sel dense soumis à l'ultracentrifugation d'où leur nom d'ADN satellites. L'ADN humain contient plusieurs de ces satellites dont la proportion varie entre 0.5 et 2% de l'ADN total [4]. La nature et la fonction de ce type de séquences restent obscures. On sait cependant qu'une grande partie de ces séquences hautement répétitives semble être préférentiellement localisée dans l'hétérochromatine constitutive, un type d'hétérochromatine mis en évidence par la technique des bandes "C" [5].

Ainsi grâce à la méthode d'hybridation *in situ* avec de l'ARN-^{3}H complémentaire à l'ADN, il a été possible de localiser certains de ces ADN satellites, sur les chromosomes métaphasiques humains [6-9]. L'utilisation de techniques spéciales de coloration nous a antérieurement permis de différencier divers types d'hétérochromatine constitutive chez l'homme [10-11]. L'étude de la localisation interphasique de l'hétérochromatine des chromosomes C_9 et Y nous a permis de démontrer une association fréquente entre ces hétérochromatines et le nucléole [12-13]. De plus au cours de la méiose ovocytaire et spermatocytaire humaine, le segment hétérochromatique du chromosome C_9 se « décondense » et donne lieu à l'apparition de structures sphérulaires suivant un cycle bien défini durant le stade pachytenique [13-14] pour finalement s'associer intimement à une structure nucléolaire lors du stage diplotène, dans l'ovocyte [14].

Compte tenu de l'association fréquente de ces segments hétérochromatiques au nucléole et de l'importance de l'amplification des cistrons pour l'ARN ribosomique au cours de l'ovogénèse chez certains organismes inférieurs [15-16], nous avons vérifié par hybridation *in situ* si ces régions hétérochromatiques des chromosomes C_9 et Y contenaient des cistrons pour l'ARN ribosomique. De plus nous avons étudié la localisation d'un ADN satellite humain hautement purifié.

MÉTHODES

L'ARN ribosomique est extrait de ribosomes purifiés de placentas humains, déprotéinisé au phénol-chloroforme et fractionné sur gradient de sucrose 15-30%. Les fractions contenant l'ARN 28 et 18S sont recueillies et précipitées à l'éthanol. Cet ARN est repurifié par 2 précipitations au LiC1 2M à 4°C ce qui permet d'éliminer certains contaminants (ARN à faible poids moléculaire et certaines protéines). Pour le marquage de l'ARN à l'iode^{125}, nous avons modifié la méthode de Scherberg et Refetoff [18] comme suit: 15μg d'ARN sont iodés 10 min à 60°C en présence de 2 mCi d'^{125}I, o.1 μmole Tl Cl_3, 1 nmole KI, 20 μmole Tampon acétate de sodium pH 5.0 dans un volume total de 100μl.

On ajoute 100μl de TRIS 0.1M, Na_2SO_3 0.01M pH 8.7 et on chauffe 20 min à 60°C pour libérer l'Iode^{125} fixé non spécifiquement. L'ARN-^{125}I est séparé de l'^{125}I libre par passage sur Séphadex G-50, précipitation à l'éthanol en présence d'ARN d'E.Coli, passage sur colonne d'hydroxyapatite et précipitation à l'éthanol. Les préparations de chromosomes humains obtenues par les méthodes habituelles [13], sont dénaturées 2½ heures à 65°C dans de la Formamide 90%, 0.1 X SSC. Environ 150,000 CPM d'ARN-^{125}I dans de la Formamide 50%, 4 X SSC sont appliqués par lame et hybridés 18 heures à 38°C. Les lames sont traitées à la ribonucléase,

Génétique humaine, Centre hospitalier de l'Université Laval.

[1-2] R. Tanguay, B.Sc., D.Sc. et R. Gagné, M.D., D.Sc., sont professeurs adjoints au département de médecine de l'Université Laval.

[3] Institut de biologie moléculaire, Faculté des sciences, Paris.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées à: Robert Tanguay, Génétique humaine, Centre Hospitalier Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, Québec G1V 4G2.

lavées et recouvertes d'émulsion NTB-2 (Kodak). La durée d'exposition est de 8 jours.

L'ADN satellite humain est purifié par centrifugation sur gradient de Cs_2SO_4-Ag^{++} [17]. Il est transcrit en ARN complémentaire ^3H (ARN-c) par l'ARN Polymerase d'E. Coli en présence de 100μCi de CTP-^3H, GTP-^3H, ATP-^3H et UTP-^3H. L'ARN-c en présence de 500μg d'ARN ribosomique humain est purifié sur Sephadex G-50 et hybridé tel que décrit plus haut (70,000 CPM/lame).

RÉSULTAT ET DISCUSSION

1 — *Hybridation de l'ARN ribosomique*

Les premiers essais d'hybridation *in situ* d'ARN marqué à l'^{125}I par les méthodes courantes se sont soldés par des échecs à cause d'un bruit de fond trop important sur les autoradiographes. L'introduction d'une prépurification de l'ARN par précipitation au chlorure de lithium (LiC1) et d'un passage sur colonne d'hydroxyapatite en plus de la colonne de Sephadex après l'iodination ont considérablement amélioré le rendement de l'hybridation en réduisant le bruit de fond. La Fig. 1 montre une préparation métaphasique représentative de l'hybridation de l'ARN ribosomique-^{125}I. On note en particulier l'absence de grains dans les régions hétérochromatiques péricentromériques des chromosomes A_1, C_9 et E_{16} ainsi que dans la partie hétérochromatique distale du chromosome Y. Par ailleurs certains chromosomes du groupe D et G (Flèches Fig. 1) qui contiennent les gènes pour l'ARN ribosomique tel que démontré précédemment [19], sont marqués significativement. L'examen de préparations exposées pour des périodes plus longues révèle aussi une absence de grains dans les régions hétérochromatiques des chromosomes A_1, C_9, E_{16} et Y. L'association de l'hétérochromatine constitutive du C_9 et du Y au nucléole que nous avons rapportée précédemment [12-13] ne semble donc pas être due à la présence en quantité appréciable de cistrons pour l'ARN ribosomique dans ces régions.

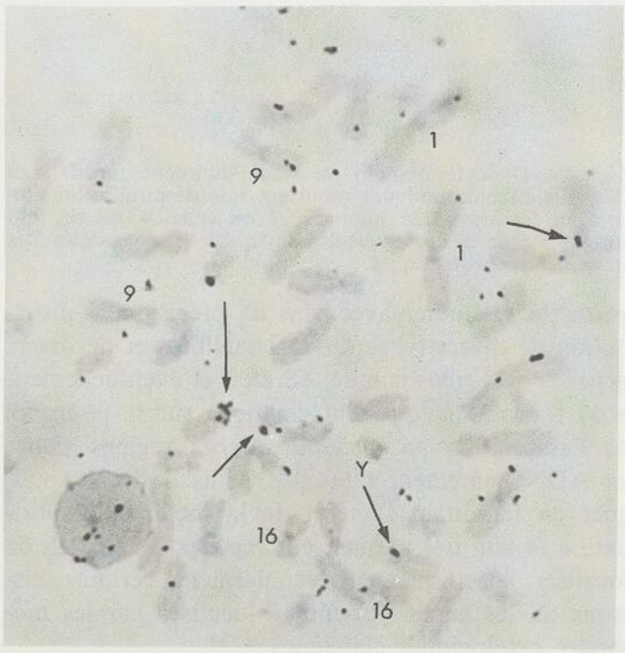


Fig. 1 — Métaphase après hybridation avec ARN-^{125}I (28+ 18S). On note l'absence de grains sur le Y, A_1, C_9 et E_{16} et leur présence sur certains chromosomes des groupes D et G (flèches). (Exposition 8 jours).

2 — *Localisation d'un ADN satellite* (1.696g/cm^{-3})

Les ADN satellites humains semblent être préférentiellement localisés dans l'hétérochromatine constitutive [6-9]. La distribution intrachromosomique de certains satellites reste controversée [6, 20] et l'arrangement spatial en interphase largement inexploré. Nous avons donc étudié la localisation métaphasique et interphasique d'un ADN satellite hautement purifié [17]. Cette fraction d'ADN se localise surtout dans l'hétérochromatine constitutive péricentromérique des chromosomes A_1 et E_{16} (Fig. 2) l'hétérochromatine du A_1 étant la première marquée dans le cas de courte exposition des autoradiographes.

Fig. 2a — Métaphase après hybridation avec ARN-C-^3H de l'ADN satellite 1.696 gm. cm^{-3}. (Exposition : 18 jours).

Tel que rapporté précédemment [9], cette fraction d'ADN semble être absente ou présente en quantité réduite dans la région hétérochromatique du C_9. Cet ADN satellite semble correspondre au satellite II tel qu'isolé par Jones [6] et Corneo mais diffère du

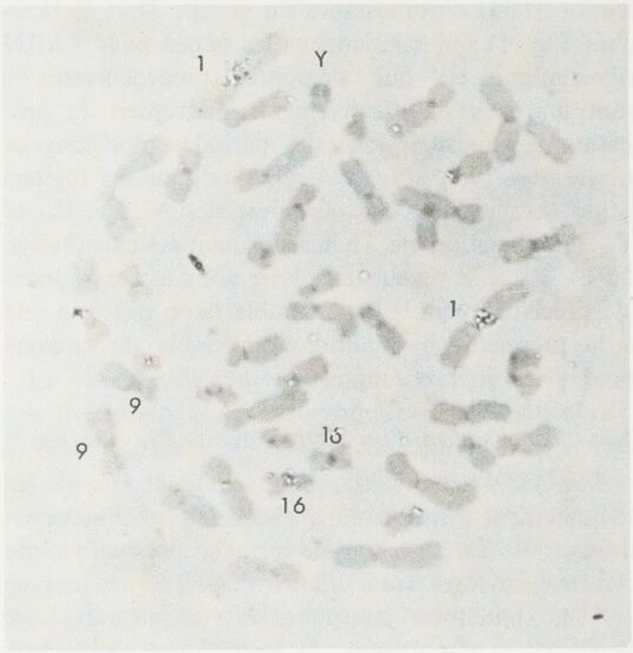


Fig. 2b — Même métaphase que a) mais en contraste de phase. Ceci permet de mieux visualiser l'hétérochromatine (ex. Y, A_1, C_9 et E_{16}).

satellite II étudié par Gosden et coll. [20] qui lui s'hybride sur le Y, C_9, A_1 et E_{16} (par ordre décroissant). Dans les cellules de Sertoli, l'hybridation montre que ces séquences d'ADN sont groupées dans des régions riches en hétérochromatine et à proximité de structures ressemblant au nucléole (Fig. 3). L'utilisation de méthodes permettant de colorer spécifiquement le nucléole nous permettra de mesurer la fréquence d'association de cet ADN au nucléole.

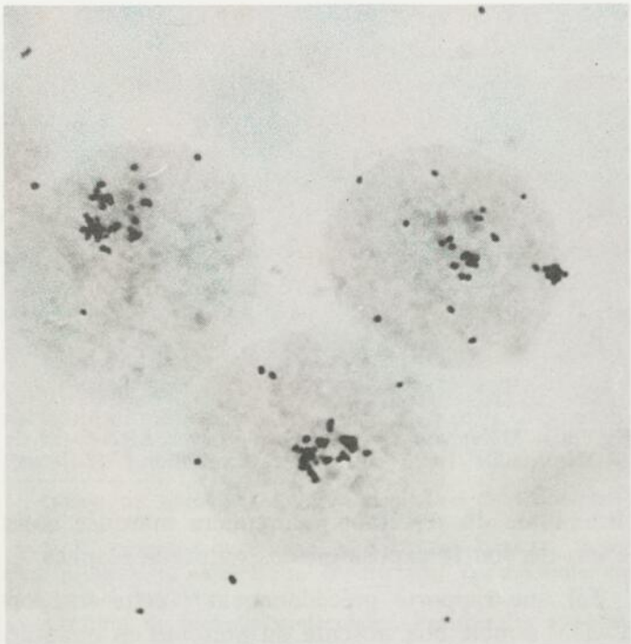


Fig. 3 — Cellule de Sertoli après hybridation avec ARN-C-^{3}H de l'ADN satellite 1.696 g.cm-3. (Exposition 15 jours). On note le regroupement des grains dans les régions riches en amas d'hétérochromatine.

Si cette association est fréquente, il faudra en conclure que la majeure partie de l'hétérochromatine constitutive humaine est associée au nucléole dans certains types de cellules.

Telle association de l'ADN répétitif au nucléole reste cependant inexpliquée. Elle n'est probablement point fortuite et a possiblement un rôle physiologique. Ainsi dans les neurones humains, l'association entre l'hétérochromatine du Y et le nucléole est le 100% (21 et Gagné, non publié).

L'utilisation de cellules méiotiques où les chromosomes sont très allongés (Fig. 4) devrait nous permettre d'étudier avec plus de précision la distribution de divers types d'ADN satellites et de divers gènes (ARN ribosomique, 5S etc.) et éventuellement nous fournir quelques informations sur le pourquoi de l'association au nucléole de ces régions riches en ADN hautement répétitif. Nous désirons souligner en terminant l'intérêt de la méthode d'hybridation *in situ* qui permet, comme c'est le cas ici, de localiser spécifiquement et aisément certains cistrons ou les gènes difficiles à localiser par les méthodes cytologiques classiques.

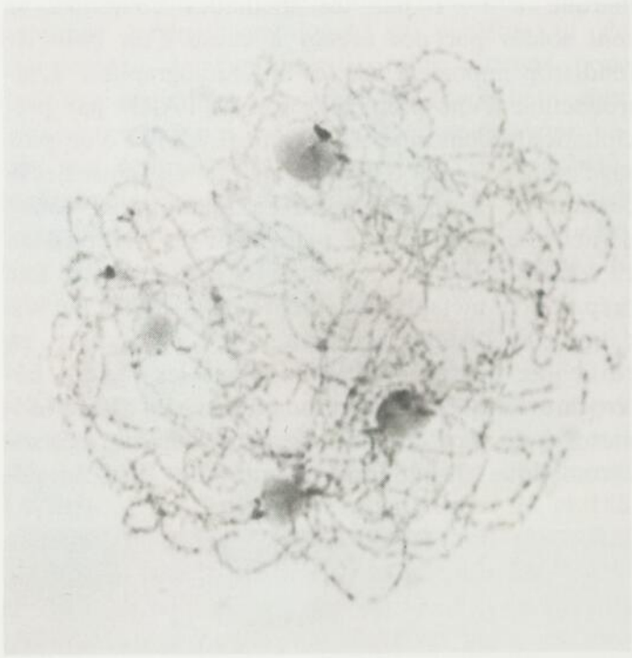


Fig. 4 — Ovocyte humain au stade diplotène tardif. Les éléments chromosomiques montrent une déspiralisation importante et sont très allongés. L'on note 4 masses qui correspondent à des nucléoles auxquels sont associés des amas hétérochromatiques.

Résumé

Chez l'homme, certains types d'hétérochromatine constitutive (C_9, Y) s'associent fréquemment au nu-

cléole dans divers types de cellules. L'hybridation *in situ* d'ARN ribosomique (28 + 18S) marqué à l'iode^{125} sur des métaphases somatiques, indique que cette association n'est pas due à la présence d'organisateurs nucléolaires dans ces régions. Par contre l'hybridation *in situ* d'un ADN satellite hautement purifié qui est localisé dans les régions hétérochromatiques des chromosomes A_1 et E_{16} suggère que ces régions hétérochromatiques peuvent aussi s'associer au nucléole. Les données actuelles obtenues par hybridation *in situ* et par des techniques cytologiques semblent donc nettement démontrer que les principaux segments hétérochromatiques chez l'homme s'associent à du matériel nucléolaire mais que cette association serait dépendante d'un phénomène autre que la présence de cistrons pour l'ARN ribosomique à ce niveau.

Summary

In man certain types of constitutive heterochromatin (C_9, Y) are often closely associated with the nucleolus in various cell types. *In situ* hybridization of ^{125}I labeled ribosomal RNA (28+18S) to somatic metaphases shows that this association is not caused by the presence of nucleolar organizers in these regions. Moreover *In situ* hybridation of a highly purified satellite DNA which is mainly localized in the heterochromatic regions of chromosomes A_1 and E_{16}, suggests that these regions can also be closely associated with the nucleolus. The results obtained so far by *In situ* hybridation and by cytological techniques, seem to clearly show that the major heterochromatic segments in man can be closely associated with the nucleolus but that the reason for this association must lie in a phenomena different from the presence of ribosomal cistrons in these regions.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Mlle A. Pepin et Mme F. Biron pour leur aide technique. Ce projet a été subventionné par le Conseil de recherche en santé du Québec.

BIBLIOGRAPHIE

1. Britten, R. et Kohne, E.D.: Repeated Sequences in DNA. *Science*, **161**: 529-540, 1968.
2. Saunders, G., Skirakawa, S., Saunders, P., Arrighi, F. et Hsu, T.: Populations of Repeated DNA sequences in the human Genome. *J. Mol. Biol.*, **63**: 323-334, 1972.
3. Schmid, C.W. et Deininger, P.L.: Sequence Organization of the Human Genome. *Cell*, **6**: 345-358, 1975.
4. Jones, K.W.: Satellite DNA. *J. Med. Gen.*, **10**: 273-281, 1973.
5. Arrighi, F. et Hsu, T.C.: Localisation of Heterochromatin in Human Chromosomes. *Cytogenetics*, **10**: 81-86, 1971.
6. Jones, K.W. et Corneo, G.: Location of Satellite and Homoneneous DNA sequences on human chromosomes. *Nature New Biol.*, **233**: 268-271, 1971.
7. Jones, K.W., Prosser, J., Corneo, G. et Ginelli, E.: The Chromosomal Location of Human Satellite DNA III. *Chromosoma*, **42**: 445-451, 1973.
8. Jones, K.W., Purdom, I.F., Prosser, J. et Corneo, G.: The Chromosomal Location of Human Satellite DNA I. *Chromosoma*, **49**: 161-171, 1974.
9. Tanguay, R., Gagné, R. et Thiery, J.P.: Cytological localization of a Human Satellite DNA (1.696.cm^{-3}). *J. Cell Biol.*, **67**: 426a, 1975.
10. Gagné, R., Tanguay, R. et Laberge, C.: Differential Staining patterns of heterochromatin in man. *Nature New Biol.*, **232**: 29-30, 1971.
11. Gagné, R. et Laberge, C.: Specific cytological recognition of the heterochromatic segment of number 9 chromosomes in Man. *Exptl. Cell Res.*, **73**: 239-242, 1972.
12. Gagné, R., Laberge, C. et Tanguay, R.: Interphase association of Human Y Body with Nucleolus. *Johns Hopkins Med. J.*, **130**: 254-258, 1972.
13. Gagné, R., Laberge, C. et Tanguay, R.: Aspect cytologique et localisation intranucléaire de l'hétérochromatine constitutive des chromosomes C_9 chez l'homme. *Chromosoma*, **41**: 159-166, 1973.
14. Gagné, R., Luciani, J.M., De Victor, M. et Stahl, A.: C_9 Heterochromatin during the first meiotic prophase of human foetal oocyte. *Exptl. Cell Res.*, **85**, 111-116, 1974.
15. Lima-de-Faria, A.: The Molecular Organization of the Chromomeres of Acheta involved in Ribosomal DNA amplification. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **38**: 559-571, 1973.
16. Tobler, H.: Occurence and Developmental Significance of Gene Amplification. Biochemistry of Animal Development, Vol III, éd. R. Weber, 91-144, Academic Press, New York, 1975.
17. Thiery, J.P.: Analyse de l'hétérogénéité de composition du génome des Eucaryotes. Thèse de Doctorat d'Etat, Université Paris VII, 1974.
18. Scherberg, N.H. et Refetoff, S.: The radioiodination of Ribopolymers for Use in Hybridizational and Molecular Analyses. *J. Biol. Chem.*, **249**: 2143-2150, 1974.
19. Henderson, A.S., Warburton, D. et Atwood, K.C.: Location of Ribosomal DNA in the Human Chromosome Complement. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **69**: 3394-3398, 1972.
20. Gosden, J.R., Mitchell, A.R., Buckland, R.A., Clayton, R.P. et Evans, H.J.: The Location of four Human satellite DNAs on human chromosomes. *Exptl. Cell Res.*, **92**: 148-158, 1975.
21. Iorio, R.J. et Wyant, H.E.: Quinacrine studies of sex chromotin and nucleoli in Human brain. *Human Genetik*, **20**: 329-333, 1973.

PEPTIDES INHIBITEURS DE L'ACTION DE LA LH-RH SUR LA LIBÉRATION DE LH

L. FERLAND [1], F. LABRIE [2], D.H. COY, E.J. COY et A.V. SCHALLY

INTRODUCTION

La possibilité de développer une méthode de contraception basée sur l'usage d'analogues inhibiteurs de la LH-RH a conduit à la synthèse et à l'évaluation de l'activité de plusieurs analogues de cette neurohormone. Puisque l'action des analogues de la LH-RH devrait se limiter à une compétition spécifique avec l'hormone endogène pour les sites récepteurs des cellules gonadotropes de l'hypophyse, leur utilisation devrait être sans effet secondaire important. Beaucoup d'efforts ont donc été dépensés afin de synthétiser de tels inhibiteurs en modifiant la structure de certains super-analogues de la LH-RH de façon à ce que la haute affinité de la molécule pour le récepteur ainsi que sa demi-vie prolongée soient conservées tout en n'ayant pas d'action stimulatrice sur la sécrétion des gonadotropines.

Des études *in vitro* nous permettent d'évaluer l'affinité de ces analogues pour les récepteurs des cellules gonadotropes alors que leur résistance à la dégradation est mesurée dans un système *in vivo*. Des études de corrélation entre la structure et l'activité faites indépendamment à ces deux niveaux (affinité pour le récepteur et métabolisme périphérique) devraient donc nous fournir les informations nécessaires à la synthèse d'analogues plus puissants.

Le présent travail décrit les effets de quelques analogues de la LH-RH sur la sécrétion de LH dans des cellules hypophysaires de rat en culture de tissu en l'absence ou en présence de LH-RH et aussi l'activité antagoniste *in vivo* de cinq analogues préalablement reconnus comme inhibiteurs de l'action de la LH-RH dans le système *in vitro*.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Des rats femelles Sprague-Dawley (obtenus de la Ferme et Laboratoires Canadiens d'Élevage Ltée, St-Constant, Laprairie) pesant 200-225 g à leur arrivée ont été placés dans des cages individuelles exposés à un cycle régulier de lumière (lumière de 5:00 à 19:00 heures) dans une salle à température constante (24 ± 2°C). La nourriture et l'eau étaient disponibles à volonté. L'examen des frottis vaginaux a été fait quotidiennement entre 8:00 et 10:00 heures et seuls les animaux présentant deux ou trois cycles réguliers de 4 jours ont été utilisés dans les études *in vivo*.

Préparation des cellules

Les cultures de cellules d'adénohypophyses de rats femelles Sprague-Dawley ont été préparées et incubées tel que décrit précédemment (Labrie et coll., 1973) sauf que le tampon HEPES ne contenait pas de Ca^{2+} et que la suspension de cellules a été lavée par centrifugation à travers une couche de 4% d'albumine sérique bovine après le traitement à la Viokase. 5-7 × 10^5 cellules étaient déposées dans des boîtes de Pétri Falcon mesurant 35 × 10 mm dans un volume de 1.5 ml de milieu Dulbecco (DMEM) contenant 10% de sérum de cheval et 2.5% de sérum de veau fœtal. Les cellules étaient utilisées quatre jours après la mise en culture.

Technique d'incubation

Les cellules étaient lavées quatre fois avec du DMEM ne contenant pas de sérum avant la dernière addition de DMEM frais et une incubation de 5 heures en l'absence ou en présence de 3 × 10^{-10} ou 3 × 10^{-9}M LH-RH et en présence des concentrations indiquées d'analogues de la LH-RH ajoutés 10 minutes avant la LH-RH. Ces analogues ont été synthétisés par la méthode de synthèse en phase solide et purifiés tel que décrit auparavant (Coy et coll., 1974). Trois boîtes de Pétri ont été utilisées dans chacun des groupes. À la fin des incubations, les milieux ont été centrifugés à 100 xg pendant 5 minutes à une température de 4°C et les surnageants ont été congelés à — 20°C jusqu'au moment des dosages radioimmunologiques.

Études in vivo

L'activité anti-LH-RH des analogues de la LH-RH a été mesurée *in vivo* en utilisant des rats (10 par groupe) anesthésiés au Surital (50 mg/kg, i.p.) entre 12:30 et 14:00 heures le jour du prœstrus et gardés sous anesthésie complète par administration de petites quantités additionnelles de cet anesthésique. La moitié de la dose indiquée de l'analogue était injec-

Groupe du Conseil de recherches médicales en endocrinologie moléculaire, département d'endocrinologie, le Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec G1V 4G2, et Endocrine and Polypeptide Laboratories, V.A. Hospital et Tulane University School of Medicine, New Orleans, La.

[1] Détentrice d'une bourse du Conseil national de recherches du Canada.

[2] Associé du Conseil de recherches médicales du Canada.

tée par voie sous-cutanée dans un volume de 0.4 ml acide acétique 0.01 M — NaCl 0.9% dans la région abdominale 30 minutes après l'administration de Surital alors que l'autre moitié était injectée 20 minutes plus tard. La LH-RH était aussi injectée par voie sous-cutanée dans le même véhicule en même temps que la deuxième injection de l'analogue. Dans l'expérience représentée sur la Fig. 5, l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH a été injecté à différents intervales de temps avant la LH-RH. Des échantillons de 0.6 ml de sang étaient prélevés aux intervalles indiqués dans des seringues héparinées via un cathéter (Venocath No: 18, Abbott) placé dans la veine jugulaire droite quelques minutes après l'injection de l'anesthésique. Un volume de 0.6 ml de salin (0.9%) contenant de l'héparine était injecté dans le cathéter après chaque prélèvement afin de maintenir le volume sanguin constant. Le plasma était séparé par centrifugation à 4000 xg pendant 15 minutes à 2-4°C et il était conservé à — 20°C jusqu'au moment du dosage de LH.

Inhibition du pic de LH plasmatique et de l'ovulation

Dans les études sur l'effet de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH sur le pic spontané de LH plasmatique observé normalement dans l'après-midi du prœstrus, les doses indiquées de l'analogue ont été injectées à 12:15 heures en prœstrus et les animaux étaient sacrifiés à 17:00 heures. Certains animaux ont aussi été sacrifiés le lendemain de l'injection à 9:30 heures et l'on a compté le nombre d'œufs présents dans les trompes utérines à l'aide d'un microscope à dissection.

Dosage de la LH

Les niveaux de LH plasmatique ont été mesurés par dosage radioimmunologique à l'aide du double anticorps (Midgley, 1967; Odell et coll., 1967) en utilisant les hormones de rat (NIAMD rat LH-I-3 et LH-RP-1) et l'antisérum de lapin (NIAMD anti-rat sérum I) généreusement fournis par le docteur A.F. Parlow pour le National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Rat Pituitary Hormone Program. Les anti-γ-globulines de lapin produites chez la chèvre sont un produit d'Endocrinolab Ltée, Québec.

Méthodes de calcul

Les résultats des dosages radioimmunologiques ont été analysés avec un calculateur Hewlett-Packard en utilisant un programme écrit dans ce laboratoire et basé sur le modèle II de Rodbard et Lewald (1970). Les courbes de réponse ainsi que les doses efficaces (ED_{50}) ont été calculées en utilisant une méthode itérative de régression non linéaire pondérée.

Les résultats apparaissant sur les figures représentent les moyennes ± écart-type. Dans le Tableau I, l'activité antagoniste des analogues est représentée par le rapport des concentrations causant une inhibition de 50% (MR_{50}) de la sécrétion de LH induite par une concentration de LH-RH de 3×10^{-10} ou 3×10^{-9}M LH-RH. L'activité agoniste est exprimée en % de l'activité de LH-RH elle-même.

TABLEAU I

L'activité antagoniste et agoniste de quelques analogues de la LH-RH. L'activité anti-LH-RH est exprimée par le rapport de molarité (analogue/LH-RH) produisant une inhibition semi-maximale (MR_{50}) de la sécrétion de LH induite par la LH-RH à des concentrations de 3×10^{-9} ou 3×10^{-10}M alors que l'activité agoniste est exprimée en % de l'activité de la LH-RH.

Produit	*MR_{50}*	*% d'activité*
LH-RH	—	100
[Des-His^2] LH-RH	3000	< 0.001
[Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH	1000	< 0.0001
[Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH	500	< 0.001
[Des-His^2, D-Phe^6] LH-RH	60	< 0.00001
[D-Phe^2] LH-RH	1000	< 0.00001
[D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH	150	< 0.0001
[D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH	25	0.003
[D-Phe^2, D-Phe^6, D-Phe^7] LH-RH	400	< 0.0001
[D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH	75	< 0.0001
[D-Phe^2, Phe^3, D-Phe^6] LH-RH	100	—

RÉSULTATS

La présence de l'analogue [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH à des concentrations allant de 10^{-7}M à 3×10^{-5}M cause une inhibition progressive de la sécrétion de LH induite par la LH-RH (3×10^{-9}M), une inhibition semi-maximale étant obtenue à une concentration d'environ 3×10^{-6}M de [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH après une incubation de 5 heures en utilisant des cellules hypophysaires en culture de tissu (Fig. 1A). L'analogue [Des-His^2, D-Ala^6, Des-Gly-$NH_2{}^{10}$] LH-RH éthylamide possède une activité inhibitrice un peu plus faible, une inhibition semi-maximale étant obtenue à une concentration de 6×10^{-6}M (Fig. 1B). L'analogue [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH n'a aucune activité agoniste même à une concentration aussi élevée que 10^{-5}M alors qu'à cette haute concentration, [Des-His^2, D-Ala^6, Des-Gly-$NH_2{}^{10}$] LH-RH éthylamide stimule la sécrétion de LH d'à peu près 80%.

La Fig. 2A montre l'effet de la substitution du résidu glycine en position 6 de [Des-His^2] LH-RH par le résidu D-leucine ou D-phénylalanine. Une inhibition semi-maximale de la sécrétion de LH

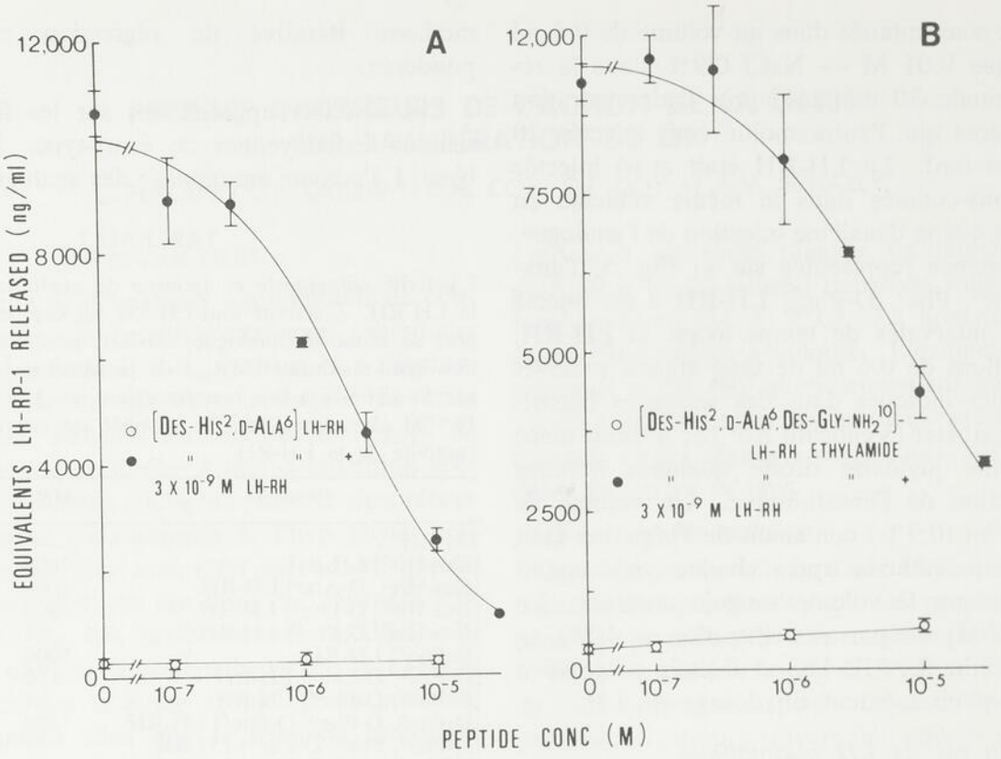


Fig. 1 — Effet de concentrations croissantes de [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH (A) ou de [Des-His^2, D-Ala^6, Des-Gly-NH$_2$^{10}] LH-RH ethylamide (B) sur la sécrétion de LH dans des cellules hypophysaires de rat en culture de tissu en l'absence (○——○) ou en présence (●——●) de 3 x 10^{-9}M LH-RH.

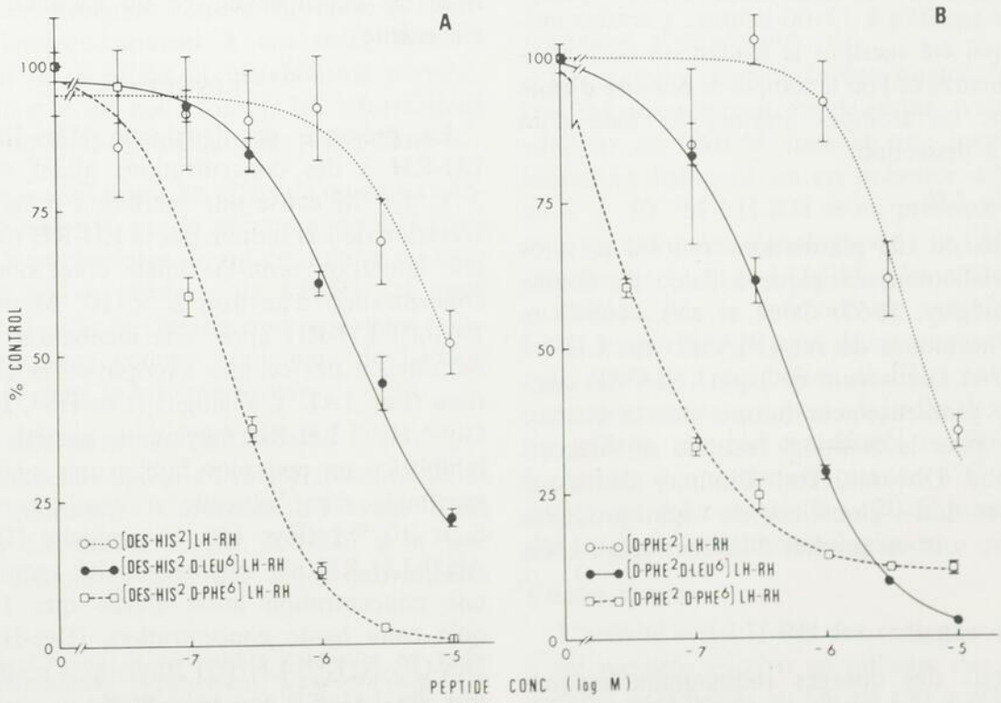


Fig. 2 — Effet de concentrations croissantes de [Des-His^2] LH-RH (○— —○), [Des-His^2-D-Leu^6] LH-RH (●——●) et [Des-His^2, D-Phe^6] LH-RH (□— —□) (A) ou de [D-Phe^2] LH-RH (○— —○), [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH (●——● et [D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH (□— —□) sur la sécrétion de LH induite par la LH-RH (3 10^{-9}M) dans des cellules hypophysaires en culture de tissu.

induite par la LH-RH (3×10^{-9}M) est obtenue à des rapports de molarité (MR_{50}) de 3000, 500 et 60 avec les analogues [Des-His^2] LH-RH, [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH et [Des-His^2, D-Phe^6] LH-RH, respectivement. Les analogues [D-Phe^2] LH-RH, [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH et [D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH inhibent l'action de la LH-RH à des rapports de molarité de 1000, 150 et 25, respectivement (Fig. 2B). Ces résultats indiquent que la substitution du résidu histidine en position 2 de la molécule de LH-RH par un résidu D-phénylalanine produit des analogues ayant une activité inhibitrice environ 3 fois plus élevée que l'analogue correspondant [Des-His^2] LH-RH. Le Tableau I indique que ces six analogues nont pas ou à peu près pas d'activité agoniste (moins de 0.001% de l'activité de la LH-RH).

Quoique l'analogue [D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH soit le meilleur antagoniste obtenu jusqu'à maintenant, sa faible activité agoniste mesurée chez des animaux en prœstrus limite beaucoup sa capacité à bloquer le pic de LH et par conséquent l'ovulation. Il a donc été nécessaire d'étudier l'effet de nouvelles modifications de la molécule telles que l'addition de résidus Phe ou D-Phe dans le but d'enlever cette activité agoniste sans nuire à l'affinité de l'analogue pour le récepteur. Les analogues [D-Phe^2, D-Phe^6, D-Phe^7] LH-RH, [D-Phe^2, Phe^3, D-Phe^6] LH-RH et [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH, quoiqu'ayant une activité antagoniste légèrement plus faible que [D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH inhibent de 50% l'action de la LH-RH à des rapports de molarité de 400, 100 et 75, respectivement (Tableau I). Ces analogues n'ont cependant que très peu d'activité agoniste. De ces trois analogues, les deux derniers peuvent inhiber l'ovulation.

Il devenait donc intéressant d'étudier *in vivo* les activités antagonistes de certains analogues de la LH-RH qui avaient démontré une action inhibitrice importante lors des études *in vitro* avec les cellules en culture de tissu.

Quelques modèles d'études *in vivo* ont été utilisés jusqu'à maintenant pour vérifier l'activité anti-LH-RH: des rats mâles immatures, des rats mâles adultes et des rats femelles ovariectomisés traités avec œstrogènes-progestérones. Ces animaux recevaient une infusion de l'analogue pendant 2 heures avant l'injection de la LH-RH et le taux de LH plasmatique était mesuré 20 minutes plus tard (Vilchez-Martinez et coll., 1974a; Vilchez-Martinez et coll., 1974b). L'inhibition de l'ovulation a aussi été utilisée pour évaluer l'activité d'antagonistes de la LH-RH (Vilchez-Martinez et coll., 1974a). Puisque la sensibilité de l'hypophyse à la LH-RH augmente de 7 à 10 fois au cours du cycle œstral chez le rat, la réponse maximale de LH se trouvant dans l'après-midi du prœstrus (Ferland et coll., 1975a), nous avons utilisé un modèle où les conditions se rapprochent le plus de celles qui prévalent au moment du pic spontané de LH.

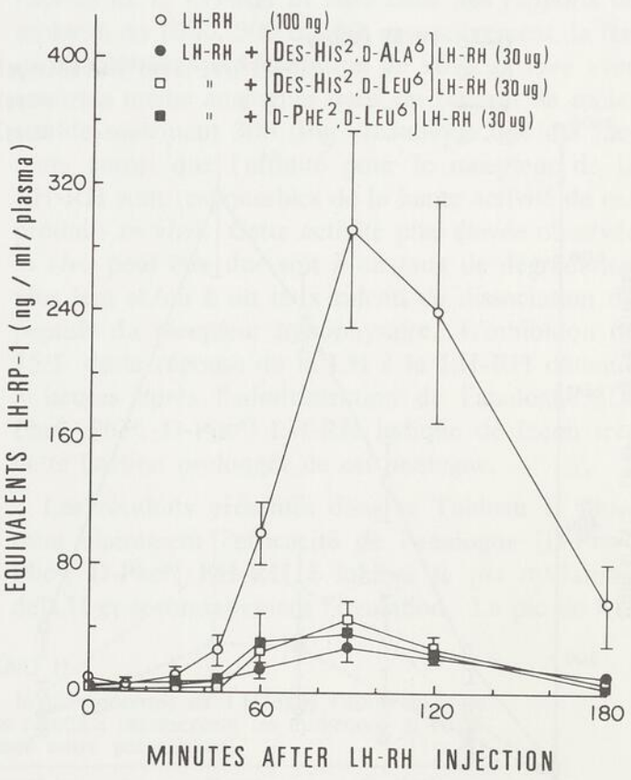


Fig. 3 — Effet de [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH, [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH ou [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH sur la réponse de la LH plasmatique à la LH-RH (100 ng) chez des rats femelles dans l'après-midi du prœstrus. Une quantité totale de 30μg d'analogue a été donnée de façon sous-cutanée en deux injections de 15 μg, la première étant donnée 20 minutes avant l'injection de la LH-RH et la deuxième en même temps que la LH-RH.

La Fig. 3 nous indique que 30 μg de [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH, [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH, ou de [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH administrés par voie sous-cutanée en deux quantités équivalentes 20 minutes avant et en même temps que l'injection de 100 ng de LH-RH produit une inhibition à environ 10% de la réponse de la LH induite par la LH-RH. Lorsque les analogues sont utilisés dans un rapport de 200 fois (analogue/LH-RH) plutôt que dans un rapport de 300 fois, les trois analogues utilisés produisent une inhibition approximative de 60% de la réponse de la LH plasmatique à la LH-RH exogène. Dans un rapport de 75 fois (analogue/LH-RH), l'analogue [Des-His^2, D-Ala^6, Des Gly-NH_2^{10}] LH-RH éthylamide n'a aucun effet significatif sur la réponse de la LH à la LH-RH (Ferland et coll., 1975b).

L'injection sous-cutanée de doses croissantes de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH (15, 40 et 100μg) en deux injections équivalentes 20 minutes avant et en même temps que l'injection de 200 ng de LH-RH conduit à des inhibitions respectives de 65%, 75% et 85% de la réponse de la LH à la LH-RH (Fig. 4).

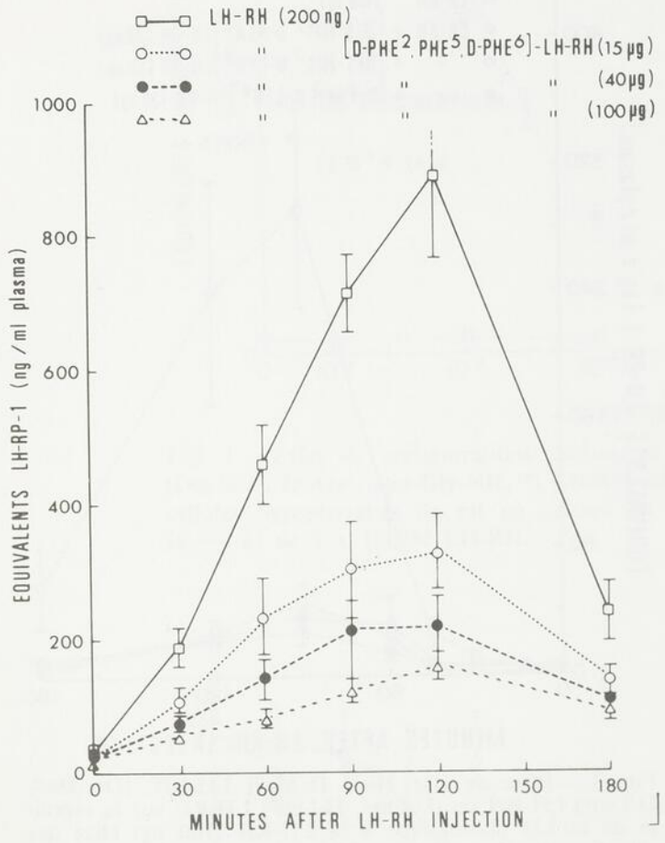


Fig. 4 — Effet de concentrations croissantes de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH sur la réponse de la LH plasmatique à la LH-RH (200 ng) chez des rats femelles dans l'après-midi du prœstrus. La procédure utilisée pour les injections est la même que celle décrite dans la légende de la Figure 3.

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier la durée d'action de ce puissant inhibiteur de l'action de la LH-RH. Pour une meilleure compréhension des résultats, les surfaces sous les courbes de réponse de la LH à la LH-RH ont été calculées et sont représentées sur la Fig. 5. D'après ces résultats, l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH possède un effet inhibiteur assez prolongé sur la réponse de la LH à la LH-RH. En effet on observe une inhibition de 80% de la réponse de la LH lorsque l'analogue est injecté en même temps que la LH-RH alors qu'une inhibition de 70% est obtenue lorsque le peptide est injecté 5 heures avant la LH-RH. L'effet inhibiteur de l'analogue disparaît entre 5 et 8 heures après son injection.

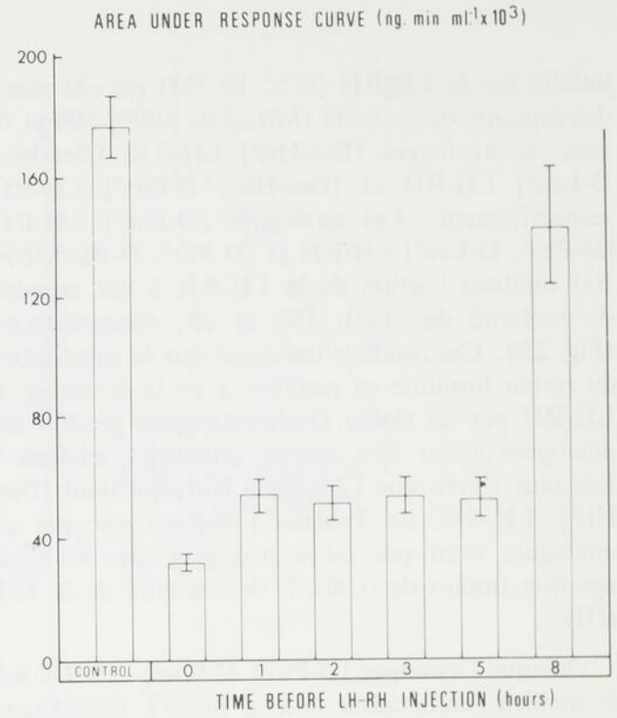


Fig. 5 — Temps d'action de l'effet inhibiteur de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH sur la réponse de la LH plasmatique à la LH-RH (400 ng) chez des femelles dans l'après-midi du prœstrus. Une quantité de 200 μg de l'analogue a été injectée de façon sous-cutanée, aux différents intervalles mentionnés, avant l'injection de la LH-RH.

Le Tableau II illustre l'étroite relation qui existe entre l'effet inhibiteur de l'analogue sur le pic spontané de LH en prœstrus et sur l'ovulation. Le % d'inhibition de l'ovulation passe de 50 à 86% lorsque des doses de 0.5 à 4.0 mg de [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH sont utilisées alors que les niveaux plasmatiques de LH sont inhibés de 80-85% à la suite d'injections de 0.5 à 2.0 mg de cet analogue.

DISCUSSION

Les peptides [Gly^2] LH-RH et [Des-His^2] LH-RH ont été les deux premiers analogues de la LH-RH présentés comme inhibiteurs de l'action de la LH-RH sur la sécrétion de LH *in vitro* (Vale et coll., 1972; Monahan et coll., 1974). Vale et coll. (1972) ont cependant observé que l'analogue [Gly^2] LH-RH a une certaine activité agoniste qui interfère avec ses propriétés antagonistes.

Une approche intéressante dans la synthèse d'antagonistes de la LH-RH ayant des activités inhibitrices élevées a été l'utilisation de certaines modifications structurales de la LH-RH qui ont préalablement conduit à des peptides plus actifs que la molécule naturelle. Ainsi, la substitution du résidu glycine en position 6 par un résidu D-acide aminé a fourni des analogues possédant une plus grande activité agoniste que la neurohormone naturelle. Cette observation a été utilisée par Monahan et coll. (1973) qui ont observé que l'analogue [Des-

His^2, D-Ala^6] LH-RH était un meilleur inhibiteur de l'action de la LH-RH que l'analogue [Des-His^2] LH-RH lui-même lorsque étudié dans un système *in vitro*. Les données de Monahan sont confirmées par nos résultats où l'on obtient une activité inhibitrice de l'analogue [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH trois fois supérieure à celle de l'analogue [Des-His^2] LH-RH.

Des exemples de cette catégorie d'inhibiteurs sont présentés sur la Fig. 2 et dans le Tableau I. La substitution du résidu glycine en position 6 de [Des-His^2] LH-RH par les résidus D-alanine, D-leucine ou D-phenylalanine conduit à des produits ayant une activité antagoniste environ trois fois plus grande que le dérivé correspondant [Des-His^2] LH-RH. En effet, alors que le dérivé [Des-His^2] LH-RH inhibe de 50% l'action de la LH-RH dans un rapport de molarité de 3000, l'analogue [D-Phe^2] LH-RH produit le même effet dans un rapport de molarité d'environ 1000 (Tableau I). Cette modification en position 2 a été suggérée pour la première fois par Rees et coll. (1974) qui avaient observé que le dérivé [D-Phe^2] LH-RH était un bon inhibiteur *in vitro* de la LH-RH. Les mêmes rapports d'activité s'appliquent aux analogues ayant un résidu D-leucine ou D-phénylalanine en position 6, les analogues [D-Phe^2] étaient approximativement trois fois plus puissants que les dérivés correspondants [Des-His^2] (Tableau I).

Quoique la modification éthylamide en position C-terminale améliore l'activité stimulatrice de la sécrétion de gonadotropines de quelques analogues de la LH-RH (Fujino et coll., 1974; Coy et coll., 1974; Vilchez-Martinez et coll., 1974c), nous avons auparavant trouvé que cette modification n'améliore pas l'activité antagoniste des analogues [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH et [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH (Labrie et coll., 1975). Les résultats présentés ici confirment cette observation. En effet, l'addition de la modification éthylamide en C-terminale à l'analogue [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH réduit son activité inhibitrice par un facteur d'au moins 200.

Alors que les résultats *in vitro* nous offrent des données précises sur l'efficacité des analogues à compétitionner avec la LH-RH sur les sites récepteurs hypophysaires, le métabolisme de ces analogues potentiellement intéressants doit par la suite être évalué *in vivo*. Puisque les analogues [Des-His^2, D-Ala^6] LH-RH, [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH et [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH inhibent de 50% l'action de la LH-RH *in vitro* dans des rapports de molarité de 1000, 500 et 150, respectivement, le fait qu'on obtienne une inhibition de 90% *in vivo* avec ces trois même analogues dans un rapport de molarité de seulement 300 (Fig. 4) indique que des facteurs autres que l'affinité pour le récepteur de la LH-RH sont responsables de la haute activité de ces produits *in vivo*. Cette activité plus élevée observée *in vivo* peut être due soit à un taux de dégradation plus lent et/ou à un taux ralenti de dissociation du peptide du récepteur hypophysaire. L'inhibition de 75% de la réponse de la LH à la LH-RH obtenue 5 heures après l'administration de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH indique de façon très nette l'action prolongée de cet analogue.

Les résultats présentés dans le Tableau II illustrent clairement l'efficacité de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH à inhiber le pic ovulatoire de LH et secondairement l'ovulation. Le pic de LH ainsi que l'ovulation sont inhibés de 85 et 75% par une injection de 2.0 mg de l'analogue à 12:15 heures en prœstrus. Une deuxième injection de 2.0 mg du peptide à 13:30 heures produit une inhibition plus complète de l'ovulation (86%).

TABLEAU II

Effet de l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] sur le pic spontané de LH dans l'après-midi du prœstus ainsi que sur l'ovulation chez le rat. Les résultats représentent les moyennes ± écart-type et le nombre de rats par groupe est indiqué entre parenthèses.

Dose (mg)	*Heure d'injection*	*LH plasmatique ng/ml*	*% inhibition*	*Nombre d'œufs*	*Ovulation % inhibition*
Control	—	1056 ± 54	—	10.8	0
0.5 × 1 (8)	12:15	221 ± 59	80	11.0	50
1.0 × 1 (16)	12:15	135 ± 24	87	8.6	62
2.0 × 1 (8)	12:15	152 ± 70	85	11	75
2.0 × 2 (7)	12:15 13:30	—	—	10	86

Les résultats obtenus *in vitro* démontrent bien la dissociation entre la liaison aux récepteurs hypophysaires et l'action biologique impliquant une sécrétion de gonadotropines. Les expériences *in vivo* indiquent que certains facteurs autres que la liaison au récepteur peuvent expliquer l'activité prolongée de certains analogues. En effet, l'analogue [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH est un puissant inhibiteur de l'action de la LH-RH au moins jusqu'à 5 heures après son injection. Les résultats obtenus avec ce

dernier analogue sur l'inhibition du pic ovulatoire de LH et l'ovulation indiquent la possibilité de développer une méthode de contraception basée sur des analogues antagonistes de la LH-RH.

Résumé

Les inhibiteurs efficaces de l'action de la LH-RH sont ceux qui, en plus de porter un résidu D-phénalanine en position 2 de la molécule de LH-RH au lieu du résidu histidine, comportent le remplacement de la glycine en position 6 par un résidu D-leucine, D-alanine ou D-phénylalanine. Lorsque étudiés dans les cellules adénohypophysaires de rat en culture primaire, [Des-His^2] LH-RH, [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH, [Des-His^2, D-Phe^6] LH-RH, [D-Phe^2] LH-RH, [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH et [D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH inhibent de 50% la libération de LH induite par LH-RH à des rapports de molarité (MR_{50}s) de 3000, 500, 60, 1000, 150 et 25, respectivement. [D-Phe^2, D-Phe^6, D-Phe^7] LH-RH, [D-Phe^2, Phe^3, D-Phe^6] LH-RH et [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH ont des valeurs de MR_{50} de 400, 100 et 75, respectivement. Lorsqu'évaluées *in vivo*, certaines molécules mentionnées plus haut inhibent l'action de la LH-RH à des rapports de concentration molaire plus bas que ceux mesurés *in vitro*. À un rapport de molarité de 500, [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH inhibe l'augmentation de LH induite par LH-RH de 75% jusqu'à 5 heures après son injection. Lorsqu'une dose de 2 mg de cet analogue est injectée à 12:00 heures, le pic spontané de LH plasmatique observé en prœstrus de même que l'ovulation sont inhibés de 85 et 75%, respectivement.

Summary

Potent inhibitors of LH-RH action are those which, beside replacement of the histidine residue at position 2 of LH-RH by D-phenylalanine include replacement of glycine at position 6 by D-leucine, D-alanine or D-phenylalanine. When assayed in rat pituitary cells in primary culture, [Des-His^2] LH-RH, [Des-His^2, D-Leu^6] LH-RH, [Des-His^2, D-Phe^6] LH-RH, [D-Phe^2] LH-RH, [D-Phe^2, D-Leu^6] LH-RH and [D-Phe^2, D-Phe^6] LH-RH inhibit 50% of LH release induced by LH-RH at molar ratios (MR_{50}s) of 3000, 500, 60, 1000, 150 and 25, respectively. [D-Phe^2, D-Phe^6, D-Phe^7] LH-RH, [D-Phe^2, Phe^3, D-Phe^6] LH-RH and [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH have MR_{50} values of respectively 400, 100 and 75. When evaluated *in vivo*, some of the mentioned structural modifications permit inhibition of LH-RH action at molar ratios lower than observed *in vitro*. At a 500 molar ratio, [D-Phe^2, Phe^5, D-Phe^6] LH-RH inhibits the plasma LH rise induced by LH-RH by 75% up to 5 hours after its injection. When administered at 12:00 hours at the dose of 2 mg, this analog inhibits the spontaneous proestrus LH surge and ovulation by 85 and 75%, respectively.

BIBLIOGRAPHIE

Coy, D.H., Coy, E.J., Schally, A.V., Vilchez-Martinez, J.A., Hirotsu, Y. et Arimura, A.: Synthesis and biological properties of D-Ala^6, Des-Gly-NH_2 ^{10}-LH-RH ethylamide, a peptide with greatly enhanced LH- and FSH-releasing activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **57**: 335-340, 1974.

Ferland, L., Borgeat, P., Labrie, F., Bernard, J., De Léan, A. et Raynaud, J.P.: Changes of pituitary sensitivity to LH-RH during the rat estrous cycle. *J. Mol. Cell. Endocrinol.*, **2**: 107-115, 1975a.

Ferland, L., Labrie, F., Coy, D.H., Coy, E.J. et Schally, A.V.: Inhibition of LH release by analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) *in vivo*. *Fertil. & Steril.*, **26**: 889-893, 1975.

Fujino, M., Kobayashi, S., Obayashi, M., Shinagawa, S., Fukuda, T., Kitada, C., Nakayama, R. et Yamazaki, I.: Structure-activity relationships in the C-terminal part of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **49**: 863-869, 1972.

Fujino, M., Fukada, T., Shinagawa, S., Kobayashi, S., Yamakazy, I., Nakagawa, R., Seely, J.H., White, W.F. et Rippel, R.H.: Synthetic analogs of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) substituted in position 6 and 10. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**: 406-413, 1974.

Labrie, F., Pelletier, G., Lemay, A., Borgeat, P., Barden, N., Dupont, A., Savary, M., Côté, J. et Boucher, R.: Dans Sixth Karolinska Symposium on Research Methods in Reproductive Endocrinology, édité par E. Diczfalusy, pp. 301-340.

Labrie, F., Savary, M., Coy, D.H., Coy, E.J. et Schally, A.V.: Inhibition of LH release by analogs of luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) *in vitro*. *Endocrinology*, **98**: 287-292, 1976.

Midgley, A.R. Jr: Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **27**: 295-299, 1967.

Monahan, M., Amoss, M., Anderson, H.A. et Vale, W.: Synthetic analogs of the hypothalamic luteinizing hormone releasing factor with increased agonist or antagonist properties. *Biochemistry*, **12**: 4616-4620, 1973.

Monahan, M., Rivier, J., Vale, W., Guillemin, R. et Burgus, R.: [Gly^2] LRF and [Des-His^2] LRF. The synthesis, purification and characterization of two LRF analogues antagonistic to LRF. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **47**: 551-556, 1974.

Odell, W.D., Rayford, P.L. et Ross, G.T.: Simplified partially automated method for radioimmunoassay of human thyroid-stimulating growth, luteinizing and follicle-stimulating hormones. *J. Lab. Clin. Med.*, **70**: 973-980, 1967.

Rees, R.W.A., Foell, T.J., Chai, S.Y. et Grant, N.: Synthesis and biological activities of analogs of the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) modified in position 2. *J. Med. Chem.*, **17**: 1016-1019, 1974.

Rodbard, D. et Lewald, J.E.: Computer analysis of radioligand assay and radioimmunoassay data. Dans "2nd Karolinska Symposium on Research Methods in Reproductive Endocrinology", édité par E. Diczfalusy, pp. 79-103.

Rodbard, D.: Apparent positive cooperative effects in cyclic AMP and corticosterone production by isolated adrenal cells in response to ACTH analogues. *Endocrinology*, **94**: 1427-1437, 1974.

Vale, W., Grant, G., Rivier, J., Monahan, M., Amoss, M., Blackwell, R., Burgus, R. et Guillemin, R.: Synthetic polypeptide antagonists of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor. *Science*, **176**: 933-934, 1972.

Vilchez-Martinez, J.A., Schally, A.V., Coy, D.H., Coy, E.J., Debeljuk, L. et Arimura, A.: *In vivo* inhibition of LH release by a synthetic antagonist of LH-releasing hormone (LH-RH). *Endocrinology*, **95**: 213-218, 1974a.

Vilchez-Martinez, J.A., Schally, A.V., Debeljuk, L., Coy, D.H., Coy, E.J., Arimura, A. et Yanaihara, N.: Development of a method to test anti-LH-RH activity in rats. *Neuroendocrinology*, **14**: 121-128, 1974b.

Vilchez-Martinez, J.A., Coy, D.H., Arimura, A., Coy, E.J., Hirotsu, Y. et Schally, A.V.: Synthesis and biological properties of D-Leu-6-LH-RH and D-Leu-6, Des-Gly-NH_2 ^{10}-LH-RH ethylamide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **59**: 1226-1232, 1974c.

MICRO-FILTRATION DU SANG POUR TRANSFUSION

Robert G. GUIDOIN [1], John AWAD [1] et Louis LEVASSEUR [1]

La conservation du sang selon les méthodes conventionnelles favorise la formation d'agrégats formés de plaquettes, de fibrine, le globules rouges et de globules blancs (non viables). La diamètre de ces agrégats peut atteindre 200 microns et plus. Il en résulte des altérations notables des propriétés physiques de ce sang [1]. La pression de filtration à travers un écran (« Screen filtration pressure ») augmente rapidement alors que la viscosité du sang augmente proportionnellement à sa durée de conservation.

McNamara [2] attribue ces changements à la formation de débris qui s'agglomèrent en masse amorphe. Toutefois, la quantité d'agrégats, ainsi présents dans un flacon de sang conservé, dépend de plusieurs facteurs parmi lesquels un mélange satisfaisant de sang et d'anticoagulant lors du prélèvement demeure très important. Des variations marquées ont été observées par Moseley dans des unités de sang pourtant conservé durant des périodes de temps identiques [3]. Nous avons obtenu des résultats similaires.

Jusqu'à ce jour, les modifications d'ordre métabolique survenant dans le sang conservé ont fait l'objet d'un grand nombre d'études. Actuellement, l'intérêt semble plutôt se concentrer sur la formation de coagulats et de débris et sur la microfiltration comme moyen d'extraire ces particules du sang transfusé.

Malgré certaines améliorations, telles que l'emploi du CPD comme anticoagulant, la formation de micro-agrégats n'en demeure pas moins encore un problème dont l'acuité se fait surtout ressentir lors des transfusions multiples [5]. Jenevein et Weiss furent les premiers à décrire cette formation de micro-agrégats dans le sang conservé, comme étant surtout constitués de plaquettes et de leucocytes [6]. Ils les retrouvèrent dans les artérioles et capillaires pulmonaires de sujets transfusés massivement.

Les observations de Moseley et Doty de deux patients morts très tôt après traumatismes graves subis au combat sont assez significatives [7]. Malgré les transfusions massives, 97 flacons chez l'un et 27 chez lautre, tous deux moururent en dedans de 50 heures après le traumatisme. En l'absence de toute lésion traumatique pulmonaire, tous deux n'en développèrent pas moins un tableau clinique d'insuffisance respiratoire irréversible. L'autopsie mettait en évidence la présence de multiples micro-embolies pulmonaires originant, selon ces auteurs, des coagulats déjà présents dans le sang conservé, avant transfusion.

Dans le but de vérifier cette hypothèse, McNamara a conçu le protocole expérimental suivant: 35 ml/kilo de sang étaient prélevés chez 18 chiens et remplacés par le lactate Ringer au taux de 70 ml/kilo. pds.; 16 survécurent à la saignée, qui durait 10 minutes. Cette même quantité de sang conservé à 4°C était ensuite transfusée avec ou sans filtre à ces mêmes chiens qui avaient survécu. Il utilisait le filtre en laine de Dacron (Swank 1L200) [8]. L'examen histologique des poumons des animaux après sacrifice mettait en évidence la présence de micro-embolies mais seulement chez ceux où le filtre n'avait pas été utilisé c.a.d. les témoins.

Malheureusement, le sang du chien ne développe pas lors de sa conservation d'agrégats au même rythme que le sang humain. Par contre, le sang des primates s'apparente beaucoup au sang humain, en ce qui a trait à ce phénomène concerné.

La nécessité d'une filtration efficace de ces micro-agrégats devint si évidente que les maisons commerciales s'y intéressèrent de plus en plus. C'est ainsi que la Pall Corporation (Glen Cove, N.Y.) mit sur le marché un filtre jetable après usage et spécialement préconisé lors des dérivations cardio-pulmonaires et des transfusions massives. Sous forme de cylindre de 9 cm. de hauteur et 6 cm. de diamètre, ce filtre est constitué de fibres de polyester tissées et disposées en accordéon. Le volume requis pour l'amorçage est de 160 ml et la surface de filtration 645 cm^2. En principe, le tamis réussit à bloquer tous les micro-agrégats de 40 microns [10, 11]. Il a cependant l'inconvénient de nécessiter un volume d'amorçage trop élevé pour les malades devant recevoir beaucoup de sang.

C'est pour obvier à ce désavantage qu'un nouveau filtre a été développé dont la surface globale est de 120 cm^2 et réduisant donc le volume d'amorçage. Constitué du même matériau, plié en accor-

[1] Laboratoire de chirurgie expérimentale, département de chirurgie, Université Laval, Québec G1K 7P4.

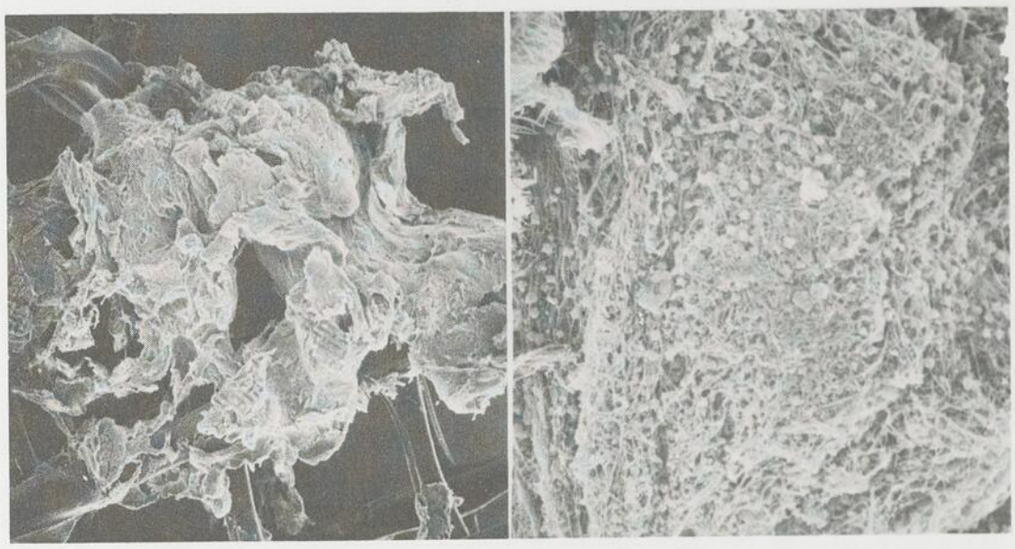


Fig. 1 — Filtre Pall: grille assurant le support du tamis. Celle-ci retient également les agrégats de taille supérieure à 300 microns (gauche: X 20; droite: X 200). Toutefois, des thrombi peuvent se développer au contact du support et du tamis.

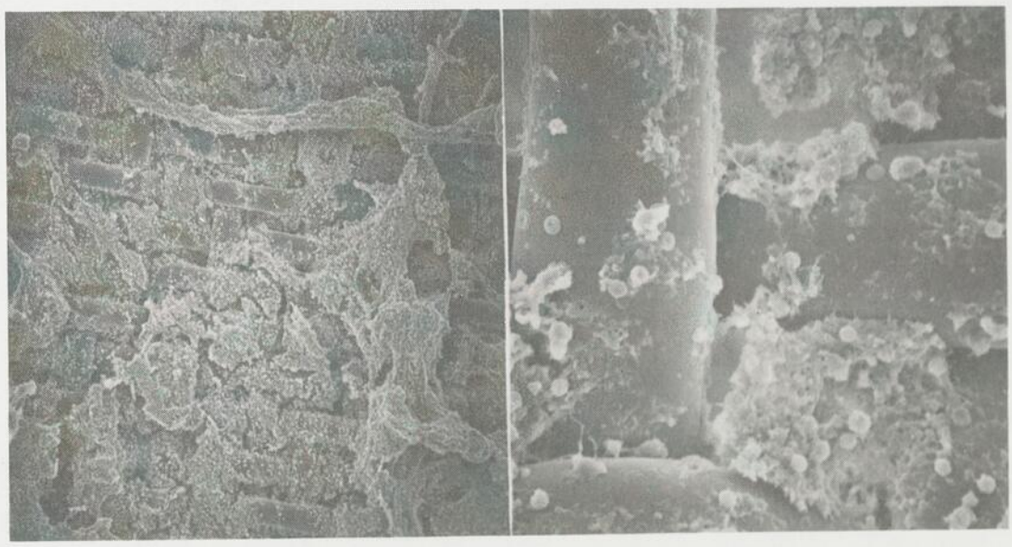


Fig. 2 — Filtre Pall: agrégats retenus sur le tamis dont les pores mesurent 40 microns et le diamètre des fibres atteint 100 microns (gauche: X 75; droite: X 500).

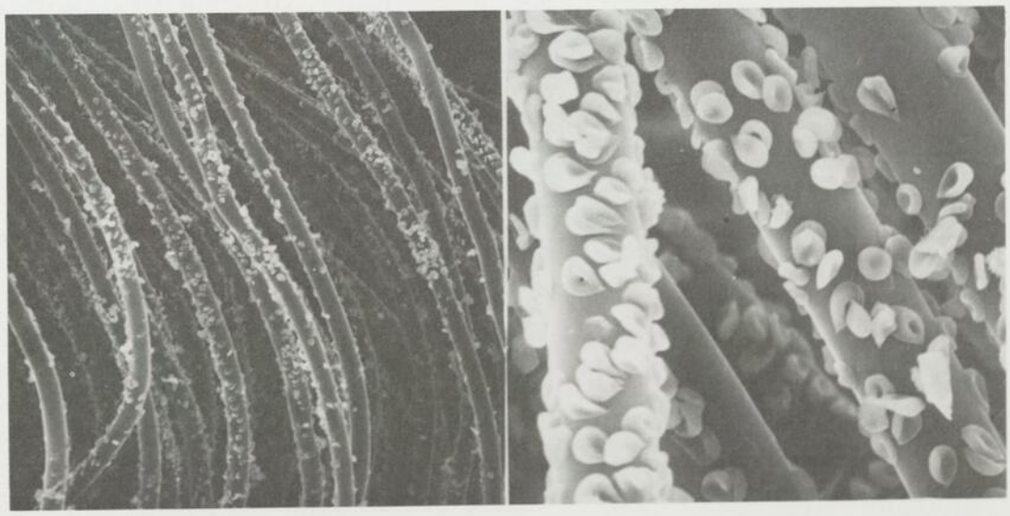


Fig. 3 — Filtre Swank 1L 200: hématies adsorbées à la surface des fibres (gauche: X 200; droite: X 1000).

déon et inséré dans un boîtier en polypropylène de 5 cm., ce filtre peut s'adapter aux dispositifs usuels de transfusion.

Depuis longtemps, Swank s'est penché sur ce problème des micro-agrégats et sur les moyens de les retenir. Avec Pionneer Filters (Beaverton, Oregon, U.S.A.) il en a conçu plusieurs prototypes non seulement pour circulation extracorporelle (CA 100 ligne de cardiotomie, 6000 ligne artérielle) mais aussi pour transfusion (Swanks IL 200). Ce dernier est muni d'une grille dont les pores mesurent 180 microns et de laine de dacron pressée de 2 densités différentes dont la dernière c.a.d. la plus dense est disposée à la sortie du filtre. En augmentant ainsi la surface de filtration, ce filtre peut assurer un débit de 80 à 300 ml/min. Les fibres de laine de dacron ont un diamètre de 12 microns.

L'action de ce filtre ne se base pas tellement sur une dimension précise des pores mais, plutôt sur l'adsorption des débris et agrégats sur les fibres, ainsi que l'a démontré Swank. Son adhésion aux fibres ne cède pas au passage d'une solution physiologique saline. Les éléments figurés traversent le filtre sans difficulté dans la mesure où ils sont intacts. Selon Swank, seuls les éléments figurés prématurément vieillis sont retenus.

Bentley Inc. (Santa Ana Californie) a développé plusieurs types de filtre utilisant la mousse de polyuréthane comme matériau de filtration.

La première version du filtre PF 127 comportait 3 couches de mousse dont les pores présentaient les dimensions respectives suivantes: 150, 73 et 27 microns. La surface de filtration atteignait 25000 cm^2. Malheureusement, la capacité totale de ce filtre se limitait à 500 ml. de sang [11]. Le second modèle comprenait 5 couches de la même mousse aux pores de dimensions suivantes: 150, 75, 50, 30 et 20 microns. Ce filtre était incapable de filtrer plus de 2 flacons de sang et de plus les 2 couches inférieures étaient responsables d'hémolyse [12].

Le troisième type de cette série se compose de 3 couches de mousse de polyuréthane (150, 73 et 27 microns) précédées d'un tamis de 180 microns. L'efficacité de ce filtre peut se maintenir jusqu'à 3 ou 4 unités de sang à un débit de 20 ml/mn et sous une pression inférieure à 300 mm de Hg [13]. Une quatrième version est annoncée...

Le filtre à transfusion Fenwall (Fenwall Lab, Morton Grove, Illinois) utilise la mousse de polyuréthane et la laine de nylon comme matériaux de filtration. Ceux-ci sont précédés d'un tamis ayant pour objectif d'enlever les coagulats [14].

Récemment, Johnson et Johnson (New Brunswick, New-Jersey, U.S.A.) réalisait un filtre à action mixte c.a.d. agissant par adsorption et par rétention mécanique et ce, en 3 étapes. En premier lieu, un tamis de nylon bloque le passage de toute particule dont le diamètre dépasse 170 microns. En deuxième lieu, une grille servant de support à un réseau de laine de dacron tressée permet l'adsorption des agrégats qui ont réussi à passer la première étape. Une autre unité de même nature complète la 3e étape de la filtration. Finalement, un tamis dont les pores ont un diamètre de 20 microns arrête les fibres de dacron qui pourraient se détacher.

Tous ces filtres à part le dernier mentionné (Johnson) ont été évalués et ont fait l'objet de plusieurs publications [15, 16, 17]. Leur efficacité est indéniable. Mais, encore faut-il qu'ils puissent assurer un débit suffisant et qu'ils n'endommagent pas le sang lui-même.

Toutes ces conditions préalables sont d'autant plus importantes lorsqu'il faut transfuser rapidement et de façon massive. Plusieurs études ont montré l'efficacité de ces filtres dans la prévention des micro-embolies pulmonaires chez le chien [18, 19, 20, 21]. Selon Reul [22, 23] la filtration sur tamis à 40 microns est tout aussi efficace et la nécessité d'un filtre additionnel par adsorption n'est pas justifiée. De son côté, Soeter estime que le filtre Swank (IL 200) demeure le plus efficace [24, 25].

Cependant, ces diverses études ont été poursuivies sur le chien dont les particularités « sanguines » ne permettent pas une transposition intégrale des résultats chez l'humain.

Le singe, plus particulièrement le babouin, est plus approprié pour ce genre d'étude [26, 27]. Cependant, il n'a guère été utilisé jusqu'à maintenant. Nous devons également souligner que le développement de la microscopie à balayage a permis de mieux illustrer ces phénomènes pulmonaires [28, 29, 30, 31]. Comme Schneider [32], nous avons nous-mêmes poursuivi quelques études sur ce même sujet [33] dont nous reproduisons ici quelques illustrations. Cependant cette méthode si intéressante soit-elle ne saurait suffire puisqu'il est difficile de différencier les agrégats retenus par rétention mécanique ou par adsorption, des coagulats qui se forment au contast du sang et de la surface des matériaux [34, 35].

Avant de choisir un filtre, il est nécessaire de bien identifier ses besoins: débit, efficacité, capacité. La sélection s'opère alors entre la filtration par rétention mécanique et adsorption (Johnson and

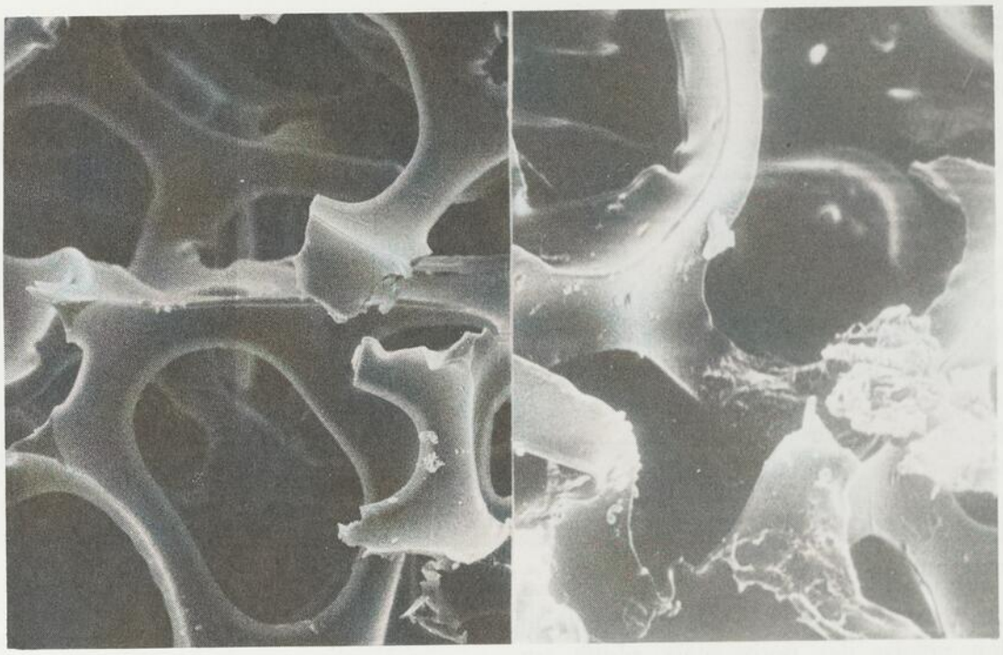


Fig. 4 — Filtre Bentley PF 127: mousse de polyuréthane de la couche médiane (modèle C). A gauche (X 250), prélèvement dans un filtre qui n'a pas été exposé au sang. A droite, agrégats retenus après filtration de 500 ml de sang conservé (X 300).

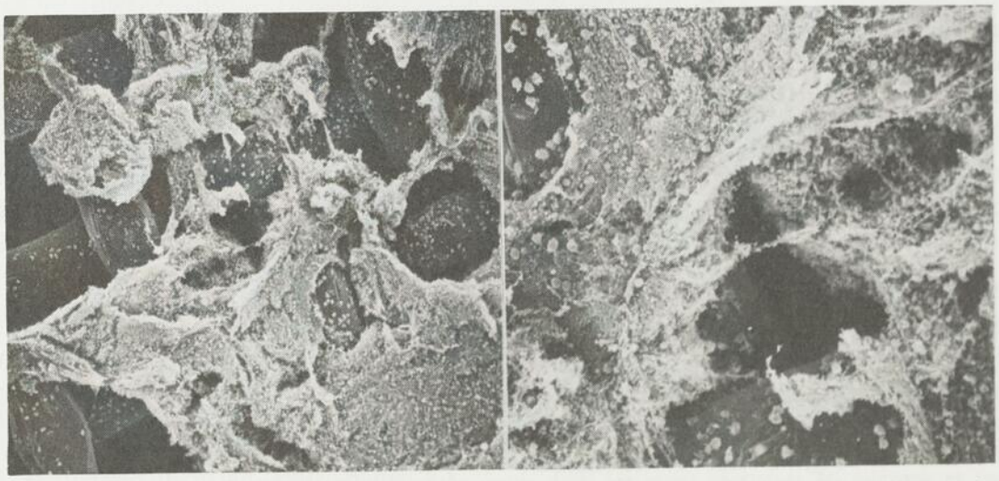


Fig. 5 — Filtre Johnson and Johnson (Intersept): gros agrégats retenus par le tamis dont les pores mesurent 170 microns (gauche: X 100; droite: X 500).

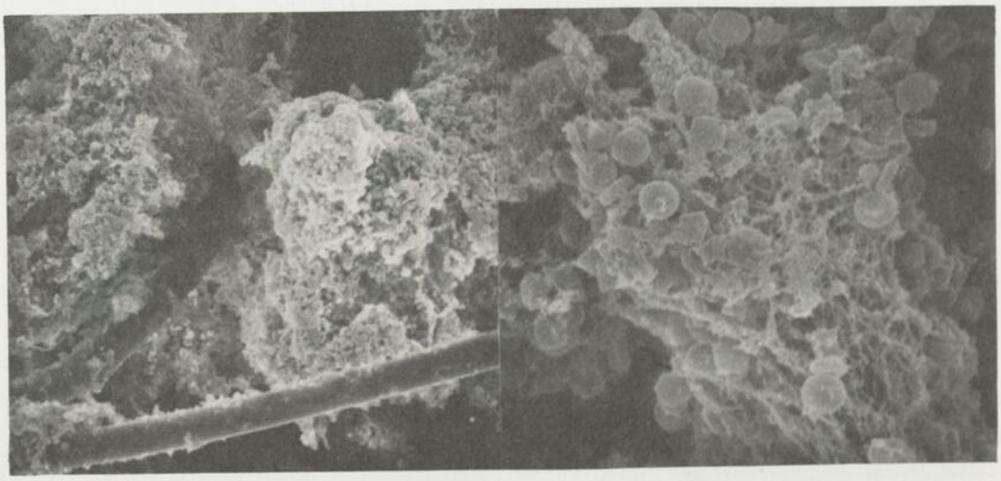


Fig. 6 — Filtre Johnson and Johnson (Intersept): agrégats retenus à la surface de la laine Dacron entrecroisée et adjacente au précédent tamis (gauche: X 100; droite: X 1000).

Johnson), par rétention mécanique seulement (Pall) ou par adsorption seulement (Swank IL 200).

Résumé

Durant la période de conservation en banque, le sang total subit diverses altérations, en particulier de ses éléments figurés et des protéines. Les plaquettes, les globules rouges et la fibrine forment des agrégats dont le nombre et le volume augmentent en fonction de la durée de conservation en banque. On peut concevoir les dangers que comportent ces micro-agrégats pour les poumons du receveur, surtout si ce dernier est transfusé massivement avec du sang de banque qui a été conservé plusieurs jours. Cette situation se présente de plus en plus fréquemment, compte tenu du nombre croissant des accidents de la route, de la fréquence des opérations complexes diverses, des opérations à cœur ouvert (etc.). Pour pallier à ces risques divers types de filtres ont été conçus et sont présentement offerts sur le marché.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre gratitude à tous ceux qui nous ont aidés dans nos études sur la filtration, en particulier les docteurs Jobin, Boulay et Wallace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Swank, R.L.: Alterations of blood on storage: measurement of adhesiveness of aging platelets and leucocytes and their removal by filtration. *New England J. Med.*, **265**: 72, 1961.
2. McNamara, J.J., Boatright, D., Burran, E., Molct, M., Summers, E. et Stremple, J.F.: Changes in some physical properties of stored blood. *Ann. Surg.*, **174**: 58, 1971.
3. Moseley, R.V. et Doty, D.B.: Changes in filtration characteristics of stored blood. *Ann. Surg.*, **171**: 329, 1970.
4. Collins, J.A.: Problems associated with the massive transfusion of stored blood. *Surgery*, **75**: 274, 1974.
5. Solis, R.T. et Gibbs, M.B.: Filtration of microaggregates in stored blood. *Transfusion*, **12**: 245, 1972.
6. Jenevein Jr, E.P. et Weiss, D.: Platelet microemboli associated with massive blood transfusion. *Am. J. Path.*, **45**: 313, 1964.
7. Moseley, R.V. et Doty, D.B.: Death associated with multiple pulmonary emboli soon after battle injury. *Ann. Surg.*, **171**: 336, 1970.
8. McNamara, J.J., Burran, E.L., Larson, E., Omiya, G., Suehiro, G. et Yamase, H.: Effect of debris in stored blood on pulmonary micro vasculature. *Ann. Thorac. Surg.*, **14**: 133, 1972.
9. McNamara, J.J., Molot, M.D. et Stremple, J.: Screen filtration pressure in combat casualties. *Ann. Surg.*, **172**: 334, 1970.
10. Swank, R.L., Connell, R.S. et Webb, M.C.: Platelet leukocyte emboli — Origins, effects and treatment. *J. Extra. Corp. Tech.*, **5**: 23, 1972.

Fig. 7 — Filtre Johnson and Johnson (Intersept): microagrégats retenus par la grille dont les mailles mesurent 25 microns. Celles-ci présentent un tissage parfaitement régulier et constituent une dernière chance pour la rétention des particules (gauche: X 200; droite: X 800).

Summary

Massive blood transfusions, especially of old banked blood result in bombardment of the small pulmonary arterioles with microaggregates which are mainly composed of cellular degradation products, damaged platelets and leucocytes, fibrin strands, portions of cellular membrane and protein precipitates. Such amorphous material can cause various degrees of respiratory insufficiency even without underlying chest trauma. This is because microaggregates invade and block the capillary network. Microaggregate blood filters have been developped to avoid such traumas, and several types are now commercially available.

11. Guidoin, R., Awad, J. et Laperche, Y.: Micro-filtration du sang: étude par microscopie électronique à balayage sur un filtre à transfusion en mousse de polyuréthane. *Rev. Fr. Transf. Imm. Hemat.* (sous presse).
12. Guidoin, R., Gaylor, J. et Borsanyi, J.P.: Banked blood micro filtration — I. Micro-filter composed of five polyurethane foam layers with graded pore size. *British J. Haemat.* (sous presse).
13. Guidoin, R., Park, B., Domurado, D. et Awad, J.: Banked blood micro filtration: microaggregate blood transfusion filter composed of three polyurethane foam layers. *Vox Sanguinis* (soumis pour publication).
14. Guidoin, R., Domurado, D., Poignant, S. et Awad, J.: Evaluation of microaggregate filter composed of polyurethane foam and nylon wool. *Res. Exp. Med.* (soumis pour publication).
15. Solis, R.T., Moon, G.P. et de Bakey, M.: Filtration characteristics of microemboli in stored blood and in auto transfused blood. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org.*, **20**: 499, 1974.

16. Dunbar, R.W., Price, K.A. et Cannarella, C.F.: Microaggregate blood filters: effects on filtration time, plasma hemoglobin, and fresh blood platelet counts. *Anesth. Analg.*, **53:** 577, 1974.
17. Cullen, D.J. et Ferrara, L.: Comparative evaluation of blood filters. A study *in vitro*. *Anesthesiology*, **41:** 568, 1974.
18. Swank, R.L., Fellman, J.H. et Hissen, W.W.: Aggregation of blood cells by 5 hydroxytryptamine (serotonin). *Circ. Res.*, **13:** 392, 1963.
19. Connell, R.S. et Swank, R.L.: Pulmonary micro-embolism after blood transfusions: an electron microscopic study. *Ann. Surg.*, **177:** 40, 1973.
20. Davidson, I., Barret, J.A., Miller, E. et Litwin, M.: Pulmonary micro-embolism associated with massive transfusion : I. Physiologic effects and comparison *in vivo* of standard and Dacron (Swank) blood transfusion filters in its prevention. *Ann. Surg.*, **181:** 51, 1975.
21. Barret, J., Davidson, I., Dhurandher, H.M., Miller, E. et Litwin, M. : Pulmonary micro-embolism associated with massive transfusion. *Ann. Surg.*, **182:** 56, 1975.
22. Reul Jr, G.J., Greenberg, S.D., Lafak, E.A., McCollum, W.B., Beall Jr, A.C. et Jordan Jr, G.L.: Prevention of post traumatic pulmonary insufficiency — Fine screen filtration of blood. *Arch. Surg.*, **106:** 386, 1973.
23. Reul Jr, G.J., Beall Jr, A.D. et Greenberg, S.D.: Protection of the pulmonary microvasculature by fine screen blood filtration. *Chest*, **66:** 4, 1974.
24. Soeter, J.R., Suehiro, G.T., Ferrin, S., Vakagawa, P. et McNamara, J.J.: Comparison of filtering efficiency of four new in line blood transfusion filters. *Ann. Surg.*, **181:** 114, 1975.
25. Hardy, J.D. et Bane, J.W.: Arterial injury and massive blood loss: a case report of management of pelvic gun shot injury with femoro subscrotal femoral by-pass and 116 units of blood. *Ann. Surg.*, **181**, 245, 1975.
26. Tobey, R.E., Kopriva, C.J., Homer, L.D., Soles, R.T., Dickson, L.G. et Herman, C.M.: Pulmonary gas exchange following hemorrhagic shock and massive blood transfusion in the baboon. *Ann. Surg.*, **179:** 316, 1974.
27. Bennett, S.M., Geelhoed, G.W., Aaron, R.K., Solis, R.T. et Hoye, R.C.: Pulmonary injury resulting from perfusion with stored bank blood in the baboon and dog. *J. Surg. Res.*, **13:** 295, 1972.
28. Kuhn, III C. et Finke, E.M.: The topography of the pulmonary alveolus: Scanning electron microscopy using different fixations. *J. Ultrat. Res.*, **38:** 161, 1972.
29. Wang, S. et Thurlbeck, W.M.: Scanning electron microscopy of the lung. *Human Path.*, **1:** 227, 1970.
30. Holma, B.: Scanning electron microscopic observation of particles deposited in the lung. *Arch. Environ. Health*, **18:** 330, 1969.
31. Kondo, Y., Turner, M.D., Sockard, V.G., Hallford, C. et Hardy, J.D.: Scanning electron microscopy of canine lung transplants. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **65:** 940, 1973.
32. Schneider, M.D.: Particulate emboli retained by by-pass blood filters. *Scand. J. Haemat.*, **12:** 185, 1974.
33. Guidoin, R., Laperche, Y., Martin, L., Awad, J. et Winchester, J.: Disposable filters for microaggregate removal during extra-corporeal circulation. *J. Thorac. Cardio. Vasc. Surg.* (accepté pour publication).
34. Guidoin, R.: Blood filtration. Dans "Plastics in Medicine and Surgery", coédité par The Plastic and Rubber Institute, London, and the University of Strathclyde, Glasgow, 1975, p. 20.1 à 20.16.
35. Guidoin, R.: Blood filter evaluation. Symposium on Fine Screen Filtration, London, 8 juin 1975 (sous presse).

L'INDEXATION DE L'UNION MÉDICALE DU CANADA DANS CURRENT CONTENTS/CLINICAL PRACTICE

La direction de CC/CP "confirms that we have been listing your journal's tables of contents on a regular basis in Current Contents/Clinical Practice. More medical schools and practitioners are turning to CC/CP instead of, or in additioon to, CC/LS for thorough coverage of the journals which relate primarily to new clinical research and information".

Lynn H. Parks
Journal Liaison

SPÉCIFICITÉ DE LA LIAISON DE LA 5α-DIHYDROTESTOSTÉRONE DANS LE CYTOSOL DE LA PROSTATE HUMAINE HYPERPLASIQUE [1]

Jean-Y. DUBÉ, D.Sc. [2], Roland-R. TREMBLAY, D.Sc. [3]
et Louis COULONVAL, C.S.P.Q., F.R.C.S.(C) [4]

Dans une publication précédente [1], nous avons souligné la difficulté à démontrer et à quantifier les récepteurs d'hormones androgéniques dans le cytosol de la prostate humaine hyperplasique. La cause de cette difficulté réside dans le fait que le cytosol prostatique est contaminé par une quantité non négligeable de TeBG (Testosterone-œstradiol Binding Globulin). Cette protéine plasmatique possède en commun avec les récepteurs cellulaires la propriété de lier avec une grande affinité plusieurs hormones androgéniques telles que la 5α-dihydrotestostérone (DHT) et la testostérone [2, 3]. Cependant chez le rat, où il n'existe pas de protéine analogue à la TeBG dans le plasma [4], le récepteur des androgènes dans la prostate ventrale démontre une spécificité beaucoup plus étroite que celle de la TeBG humaine. En effet, seuls les androgènes actifs (naturels ou synthétiques) peuvent se lier au récepteur prostatique [5, 6]. Il est permis de penser que l'hypothétique récepteur des androgènes dans la prostate humaine devrait se comporter comme celui de la prostate du rat et être capable de lier des androgènes synthétiques très actifs.

L'objectif de cette étude a consisté à inhiber sélectivement la TeBG [7] à l'aide de dithiothréitol dans le but de vérifier si des protéines du cytosol liant la dihydrotestostérone avaient alors des propriétés analogues à celles des récepteurs.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Les prostates humaines hyperplasiques ont été obtenues à la suite de prostatectomies transvésicales. Pour les besoins de cette étude, les tissus ont été congelés à —75°C aussitôt que possible après l'intervention chirurgicale et ils ont été utilisés de quelques jours à quelques semaines après la congélation. Nous n'avons noté aucune différence appréciable entre la capacité de liaison d'une portion de prostate fraîche et d'une autre portion de la même prostate après congélation et décongélation. Des prostates ventrales de rats castrés depuis une journée ont été utilisées dans quelques expériences de même que des utérus de rates immatures.

Les tissus ont été homogénéisés, tel que décrit précédemment [1], dans le tampon Tris-HCl 0.01 M contenant de l'EDTA 1.5 mM. Le surnageant cellulaire ou cytosol a été obtenu en centrifugeant l'homogénat à 30,000 × g pendant 30 minutes.

Le plasma sanguin provenant d'un homme normal a été dilué avec 19 volumes de tampon Tris EDTA.

Des aliquotes (0.2 ml) de cytosol prostatique ou de plasma dilué ont été incubées pendant une nuit à 0°C en présence de 100,000 cpm de ^{3}H-dihydrotestostérone (50 Ci/mmole). À la fin de l'incubation, l'hormone liée a été déterminée par la technique du charbon (5.0%) enrobé de dextran (0.5%) et de γ-globuline bovine (1%). À 200 microlites de cytosol ou de plasma dilué, on ajoute 100 microlites de la solution de charbon. On agite le mélange pendant une seconde sur un "Vortex" et on laisse reposer la suspension sur la glace pendant 7 minutes. Ensuite on centrifuge le tout à 2000 rpm pendant 5 minutes. Une aliquote du liquide surnageant est prélevée et la radioactivité est déterminée dans un scintillateur liquide, le Mark II de Nuclear Chicago. Dans certains cas, la radioactivité liée à la TeBG dans les plasmas a été déterminée après électrophorèse sur gel de polyacrylamide [8] ou après filtration sur gel de Séphadex G-25 [1].

L'effet du dithiothréitol sur la liaison de la ^{3}H-DHT à la TeBG a été étudié dans une expérience préliminaire en utilisant des concentrations de 0 à 64 mM de dithiothréitol (Fig. 1). Par la suite, pour les expériences de compétition dans le cytosol de la prostate humaine, nous avons utilisé une concentration de 64 mM de dithiothréitol que nous avons

[1] Travail subventionné par un octroi du Conseil de recherches médicales du Canada MT-4780).

[2] Professeur adjoint, département de médecine, Université Laval.

[3] Professeur agrégé, département de médecine, Université Laval. Membre du service d'endocrinologie du Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec.

[4] Professeur titulaire, département de chirurgie, Université Laval. Chef du service d'urologie de l'Hôtel-Dieu de Québec.

Tirés à part: Jean-Y. Dubé, Laboratoire d'endocrinologie et métabolisme, le Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, Canada G1V 4G2.

laissé agir sur le cytosol pendant 3 heures à 0°C et ceci après que l'activité maximale de liaison ait été atteinte.

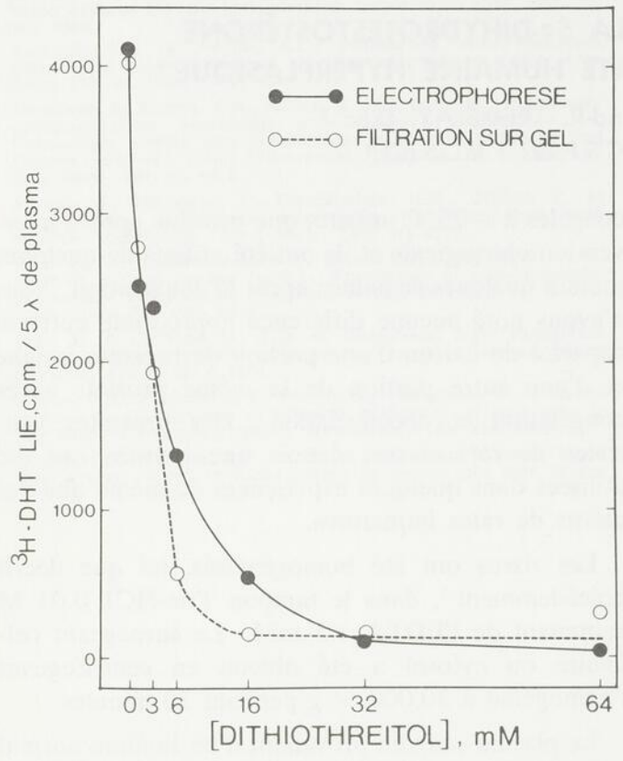


Fig. 1 — Effet de concentrations croissantes de dithiothréitol sur la liaison de la ^{3}H-DHT dans le plasma humain mâle.

Pour les études de compétition, nous avons utilisé pendant l'incubation une concentration constante de ^{3}H-DHT et des concentrations variables de substances compétitives non radioactives. Pour chaque substance étudiée, il y a eu 8 concentrations variant de 0 à 50 nanogrammes par 0.1 ml et dans d'autres cas de 0 à 250 nanogrammes par 0.1 ml. L'activité relative de compétition est égale au rapport multiplié par 100 de la quantité de DHT non radioactif nécessaire pour diminuer de moitié la liaison du ^{3}H-DHT sur la quantité de substance compétitive non radioactive pour diminuer de moitié cette même liaison. L'activité de compétition dans le cytosol de la prostate humaine a été mesurée 3 heures après l'addition de dithiothréitol 64 mM. Tous les stéroïdes naturels ont été achetés chez Sigma. Les stéroïdes synthétiques suivants ont été achetés chez Steraloids: 17α-méthyldihydrotestostérone, estr-4-ène-17β-ol-3-one, 5α-androstane-3-one-17β-carboxylique acide, 5α-androstane-17β-ol, 5α-androstane-17β-ol-3-oxime et 5α-androstane-2α-bromo-17β-ol-3-one. La fluoxymestérone et l'acétate de médroxyprogestérone ont été fournis gracieusement par la compagnie Upjohn. La médrogestone est un don de la compagnie Ayerst McKenna. Le RU-2956 provient de la compagnie Roussel et le flutamide de la compagnie Schering. Les composés L586.659 et L578.229 nous ont été donnés généreusement par le docteur Alcide Chapdelaine. Le Tableau I indique les noms chimiques et commerciaux des différents composés chimiques utilisés dans notre étude ainsi que leur activité biologique.

TABLEAU I

ACTIVITÉ BIOLOGIQUE * DES COMPOSÉS CHIMIQUES UTILISÉS COMME COMPÉTITEURS DE LA DHT POUR LA LIAISON AU CYTOPLASME DE LA PROSTATE HUMAINE

No	*Désignation chimique*	*Désignation commerciale*	*Activité biologique*	*Réf.*
I	5α-Dihydrotestostérone		A	5
II	Testostérone		A	5
III	5α-Androstane-3α,17β-diol		A	5
IV	5α-Androstane-3β,17β-diol		A	
V	5β-Dihydrotestostérone		A	
VI	5α-Androstane-3,17-dione		A	5
VII	17α-Méthyl dihydrotestostérone		A	5
VIII	Estr-4-ène-17β-ol-3-one		A	5
IX	Androst-4-ène-11β,17β-dihydroxy-9α-fluoro-17α-méthyl-3-one	fluoxy-mestérone	A	9
X	Pregn-4-ène-17α-acetoxy-6α méthyl-3,20-dione	acétate de médroxy-progestérone	H	10
XI	Prégna-4,6-diène-6,7-diméthyl-3,20-dione	médro-gestone	C	11
XII	Estra-4,9,11-triène-17β-ol 2,2,17α-triméthyl-3-one	RU-2956	E	12
XIII	α,α,α-Trifluoro-2-méthyl-4′-nitro-m-proprionotoluidide	flutamide	E	13
XIV	2′,3′-α-tétrahydrofurane-2′-17 (androst-4-ène-3-one)	L586.659	C	14
XV	2′,3′-α-tétrahydrofurane-2′-17 (5α-androstane-3-one)	L578.229	D	14
XVI	5α-Androstane-3-one-17β carboxylique acide		C	15
XVII	5α-Androstane-17β-ol		F	—
XVIII	5α-Androstane-17β-ol-3-oxime		G	—
XIX	5α-Androstane-2α-bromo-17β-ol-3-one		G	—
XX	Estradiol-17β		B	—

* Activité biologique:
A — Androgène
B — Œstrogène
C — Inhibiteur de la testostérone 5α-réductase
D — Inhibiteur de la 3α-hydroxystéroïde déshydrogénase
E — Compétiteur de la 5α-DHT pour la liaison au récepteur cytosolique de la prostate ventrale du rat
F — Aucune activité androgénique
G — Activité biologique inconnue
H — Augmente le catabolisme de la testostérone

RÉSULTATS

La figure 1 montre que si on ajoute du dithiothréitol à des concentrations de 32 ou 64 mM dans le plasma dilué, la TeBG est presque totalement inhibée par ce traitement. Les résultats sont semblables avec les 2 méthodes de mesure de la TeBG soit l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide ou la fil-

tration sur gel de Séphadex G-25. Pour toutes les expériences subséquentes, nous avons utilisé la méthode du charbon-dextran-γ-globuline pour déterminer la concentration d'hormone liée aussi bien dans le plasma que dans les échantillons de cytosols tissulaires. Dans l'expérience suivante, nous avons vérifié si le dithiothréitol affectait la liaison des hormones stéroïdiennes à leur récepteur cytosolique dans l'utérus de la rate (œstradiol), dans la prostate ventrale du rat (dihydrotestostérone) et dans la prostate hyperplasique humaine (Fig. 2). Une incubation de

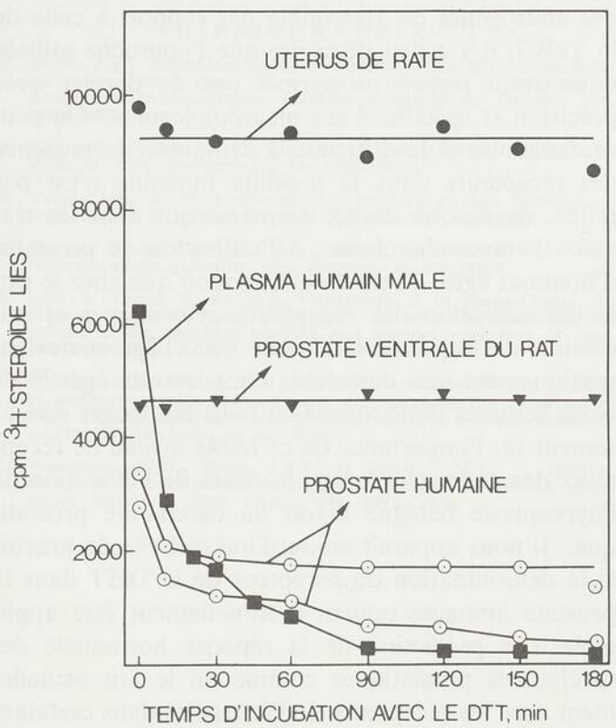


Fig. 2 — Effet du temps d'incubation avec le dithiothréitol (DTT) 64 mM sur la liaison de l'œstradiol dans l'utérus de la rate et sur la liaison de la dihydrotestostérone dans le plasma humain, dans la prostate ventrale du rat et dans la prostate hyperplasique humaine.

3 heures à 0°C avec une concentration de 64 mM de dithiothréitol inhibe complètement la TeBG plasmatique humaine mais n'affecte pas les récepteurs cytosoliques dans les tissus du rat. Par contre avec la prostate humaine, dans certains cas la liaison de la ³H-dihydrotestostérone disparaît presque complètement alors que dans d'autres cas une quantité importante de la liaison demeure après le traitement par le dithiothréitol. Nous avons d'abord cru que cette liaison restante était due à un véritable récepteur et non à la TeBG. Afin de démontrer ce point, nous avons entrepris de vérifier la spécificité de cette liaison restante et de la comparer à celle de la TeBG plasmatique. Nous avons utilisé pour cette étude 19 stéroïdes naturels et synthétiques ayant des activités androgéniques et antiandrogéniques diverses ainsi qu'un antiandrogène non stéroïdien, le flutamide. La Fig. 3 montre un exemple de ces

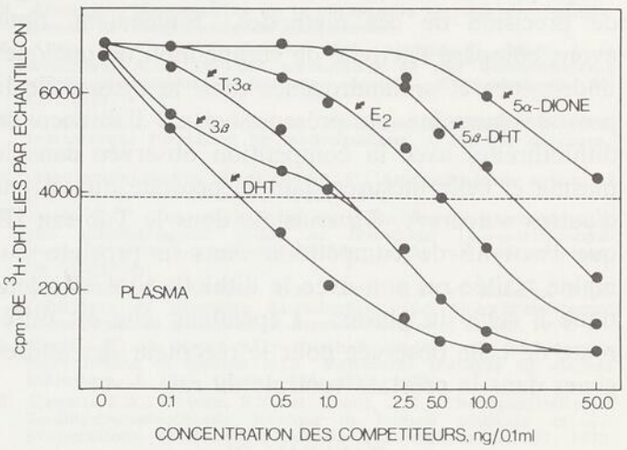


Fig. 3 — Effet de concentrations croissantes de quelques androgènes sur la liaison de la dihydrotestostérone dans le plasma humain. La ligne pointillée indique une inhibition de 50% de la liaison spécifique.
Abréviations : DHT = 5α-dihydrotestostérone. 3β = 5α-androstane-3β,17β-diol. T = testostérone. 3α = 5α-androstane-3α,17β-diol. E_2 = œstradiol-17β. 5β-DHT = 5β-dihydrotestostérone. 5α-Dione = 5α-androstane-3,17-dione.

études de compétition dans le plasma humain mâle avec quelques stéroïdes androgéniques. De telles courbes de compétition ont été obtenues pour chacun des 20 compétiteurs à la fois avec le plasma humain et avec le cytosol prostatique traité au dithiothréitol. Le Tableau II indique que la liaison obtenue dans le cytosol prostatique après traitement au dithiothréitol a une spécificité très voisine de celle que l'on observe dans le plasma. Ceci est vrai

TABLEAU II

ACTIVITÉ RELATIVE DE COMPÉTITION DE DIFFÉRENTS COMPOSÉS POUR LA LIAISON DE LA 5α-DHT AU CYTOSOL DE LA PROSTATE HUMAINE HYPERPLASIQUE ET AU PLASMA HUMAIN MÂLE

Composé	*Prostate* *	*Plasma*
I	100	100
II	28	21
III	6.0	21
IV	8.2	15
V	0.6	1.8
VI	0.7	0.4
VII	32	42
VIII	2.6	1.3
IX	0.6	0.8
X	1.2	0
XI	0.2	0
XII	0.2	0.1
XIII	0	—
XIV	2.1	0.6
XV	8.2	2.1
XVI	< 0.1	< 0.1
XVII	< 0.1	1.0
XVIII	3.7	0.8
XIX	7.3	6.2
XX	2.1	5.2

* Le cytosol de la prostate préincubé avec la ³H-DHT pendant une nuit a été incubé pendant 3 heures à 0°C en présence de dithiothréitol 64mM.

pour tous les composés utilisés bien que l'on observe dans certains cas une différence légère qui peut s'expliquer assez facilement compte tenu du degré de précision de ces méthodes. Finalement, nous avons comparé l'activité de compétition de quelques androgènes et antiandrogènes dans le cytosol de la prostate humaine en présence et en l'absence de dithiothréitol avec la compétition observée dans le plasma et celle mesurée dans la prostate du rat par d'autres auteurs [5]. On constate dans le Tableau III que l'activité de compétition dans la prostate humaine traitée ou non avec le dithiothréitol est identique à celle du plasma. Cependant, elle est différente de celle observée pour le récepteur des androgènes dans la prostate ventrale du rat.

TABLEAU III

ACTIVITÉ RELATIVE DE COMPÉTITION DE QUELQUES ANDROGÈNES ET ANTIANDROGÈNES DANS LE CYTOSOL DE LA PROSTATE HUMAINE EN PRÉSENCE ET EN L'ABSENCE DE DITHIOTHRÉITOL ET COMPARAISON AVEC LA COMPÉTITION OBSERVÉE DANS LE PLASMA HUMAIN ET DANS LE CYTOSOL DE LA PROSTATE RU RAT

Compétiteur	*Prostate humaine*		*Plasma*	*Prostate de rat* *
	+ DTT	*— DTT*		
Dihydrotestostérone	100	100	100	100
17α-Méthyl dihydrotestostérone	49	32	42	110
Estr-4-ène-17β-ol-3-one	1.6	2.6	1.3	90
RU-2956	0.2	<0.1	0.1	—
Médrogestone	<0.1	0.2	<0.1	—
Flutamide	<0.1	<0.1	—	—

* D'après la référence 5.

DISCUSSION

Les résultats de la présente étude appuient fortement les conclusions d'un travail initial que nous avons publié récemment [1]. En effet, la TeBG représente une fraction importante des protéines androphiliques du cytosol de la prostate humaine et la liaison des androgènes dans la prostate montre une spécificité tout à fait semblable à celle de la TeBG même après traitement avec le dithiothréitol. On pourrait donc penser que ce traitement n'est pas toujours suffisant pour inhiber complètement la TeBG présente dans l'homogénat de prostate (Fig. 2). De plus, en admettant que l'activité biologique d'un stéroïde doit être parallèle à son affinité pour le récepteur, on doit conclure à la présence d'un nombre limité de récepteurs dans la prostate humaine hyperplasique, car la 19-nortestostérone (composé VIII), androgène aussi puissant que la DHT, n'a qu'une activité de compétition très faible dans la prostate humaine. L'activité de compétition de ce composé dans la prostate du rat est semblable à celle de la DHT [5]. Les résultats de notre étude de compétition sont en accord avec ceux de Cowan et coll. [16] et ceux de Steins et coll. [17] qui ont utilisé un nombre beaucoup plus réduit de compétiteurs. Mainwaring et Milroy [18] ont pu démontrer avec succès par centrifugation sur gradient de sucrose la présence d'un récepteur de la ^{3}H-DHT dans la prostate humaine. Ce récepteur avait un coefficient de sédimentation égal à 8 S. Par contre, la spécificité de ce récepteur a été très peu étudiée. Ces résultats ne sont pas irréconciliables avec les nôtres. En effet, si on admet que la concentration de véritables récepteurs des androgènes est très faible par rapport à celle de la TeBG, il y a lieu de croire que l'approche utilisée dans notre travail ne permet pas de déceler avec précision et spécificité ces macromolécules. On peut se demander si la difficulté à démontrer la présence des récepteurs dans la prostate humaine n'est pas reliée, dans notre étude, de même que dans les travaux d'autres chercheurs, à l'utilisation de prostates d'hommes âgés. Il est en effet connu que chez le rat, la concentration des récepteurs cytosoliques et nucléaires de la prostate diminue avec l'âge et devient pratiquement non détectable chez les rats âgés [19, 20]. Nous sommes donc amenés à nous interroger sérieusement sur l'importance de ce faible niveau de récepteurs des androgènes dans le cours de l'évolution de l'hyperplasie bénigne et/ou du carcinome prostatique. Il nous apparaît aujourd'hui difficile de prévoir si la détermination du récepteur de la DHT dans la prostate humaine pourra éventuellement être appliquée à la prédiction de la réponse hormonale des carcinomes prostatiques comme on le fait actuellement avec les récepteurs de l'œstradiol dans certaines formes de cancer du sein [21, 22].

Résumé

Nous avons cherché à inhiber la TeBG présente dans le cytosol prostatique humain sans affecter le récepteur cytoplasmique des androgènes. Nous avons démontré que le dithiothréitol diminue significativement, mais partiellement la capacité de liaison de la TeBG présente dans la prostate humaine. Cette méthode n'affecte pas les récepteurs cytosoliques chez le rat. Cependant la liaison de la ^{3}H-dihydrotestostérone dans la prostate humaine possède une spécificité de liaison tout à fait semblable à celle de la TeBG plasmatique même en présence de dithiothréitol. Ces résultats suggèrent que si de véritables récepteurs des hormones androgéniques existent dans la prostate humaine, ils le sont à des concentrations très faibles par rapport à celle de la TeBG qui contamine le tissu.

Summary

We have tried to inhibit specifically TeBG contaminating the human prostate cytosol without affecting cytoplasmic receptors. The addition of dithiothreitol to the human prostate cytosol inhibits at least partially TeBG. This procedure does not affect cytosolic receptors in rat tissues. However in the human prostate, even in the presence of dithiothreitol, the binding of ^{3}H-dihydrotestosterone shows a specificity which is essentially similar to that of TeBG. These findings suggest that true androgen receptors in the human prostate, if they exist at all, must be present at very low concentrations relatively to that of contaminating TeBG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dubé, J.Y., Tremblay, R.R. et Coulonval, L.: Protéines liant les androgènes dans la prostate humaine hyperplasique. Aspects méthodologiques. *L'Union Médicale du Canada*, **104**: 1224, 1975.
2. Kato, T. et Horton, R.: Studies of testosterone binding globulin. *J. Clin. Endocrinol.*, **28**: 1160, 1968.
3. Vermeulen, A. et Verdonck, L.: Studies on the binding of testosterone to human plasma. *Steroids*, **11**: 609, 1968.
4. Corvol, P. et Bardin, C.W.: Species distribution of testosterone-binding globulin. *Biol Reprod.*, **8**: 277, 1973.
5. Liao, S., Liang, T., Fang, S., Castaneda, E. et Tsang-Cheng, S.: Steroid structure and androgenic activity. Specificities involved in the receptor binding and nuclear retention of various androgens. *J. Biol. Chem.*, **248**: 6154, 1973.
6. Shain, S.A. et Boesel, R.W.: Saturation analysis of the binding of androgens, antiandrogens and estrogens by the cytoplasmic high affinity androgen receptor of the rat ventral prostate. *J. Steroid Biochem.*, **6**: 43, 1975.
7. Pearlman, W.H., Fong, I.F.F. et Jen-Sie, H.T.: A further study of a testosterone-binding component of human pregnancy serum. *J. Biol. Chem.*, **244**: 1373, 1969.
8. Corvol, P.L., Chrambach, A., Rodbard, D. et Bardin, C.W.: Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol-binding globulin in human plasma, determined by polyacrylamide gel electrophoresis. *J. Biol. Chem.*, **246**: 3435, 1971.
9. Anonyme: Monographie de la compagnie Upjohn sur l'utilisation de la fluoxymestérone (Halotestin).
10. Albin, J., Vittek, J., Gordon, G.G., Altman, K., Olivo, J. et Southren, A.L.: On the mechanism of the antiandrogenic effect of medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology*, **93**: 417, 1973.
11. Givner, M.L. et Jagarinec, N.: Inhibition of prostatic dihydrotestosterone formation by medrogestone. *J. Steroid Biochem.*, **5**: 352, 1974.
12. Azadian-Boulanger, G. et Bonne, C.: Antiandrogenic action of R2956. *J. Steroid Biochem.*, **5**: 352, 1974.
13. Peets, E.A., Henson, M.F. et Neri, R.: On the mechanism of the antiandrogenic action of flutamide (α-α-α-trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-proprionotoluidide) in the rat. *Endocrinology*, **94**: 532, 1974.
14. Chapdelaine, A., Dupuy, G.M., Arth, G.E. et Roberts, K.D.: Inhibitors of prostatic 5α-reductase and 3α-hydroxysteroid dehydrogenase activities. *J. Steroid Biochem.*, **5**: 353, 1974.
15. Voigt, W. et Hsia, S.L.: Further studies on testosterone 5α-reductase of human skin. Structural features of steroid inhibitors. *J. Biol. Chem.*, **248**: 4280, 1973.
16. Cowan, R.A., Cowan, S.K. et Grant, J.K.: The specificity of 5α-dihydrotestosterone binding in human prostate cytosol preparations. *Biochemical Society Transactions*, **3**: 537, 1975.
17. Steins, P., Krieg, M., Hollmann, H.J. et Voigt, K.D.: In vitro studies of testosterone and 5α-dihydrotestosterone binding in benign prostatic hypertrophy. *Acta Endocr.*, **75**: 773, 1974.
18. Mainwaring, W.I.P. et Milroy, E.J.C.: Characterization of the specific androgen receptors in the human prostate gland. *J. Endocr.*, **57**: 371, 1973.
19. Shain, S.A. et Axelrod, L.R.: Reduced high affinity 5α-dihydrotestosterone receptor capacity in the ventral prostate of the aging rat. *Steroid*, **21**: 801, 1973.
20. Shain, S.A., Boesel, R.W. et Axelrod, L.R.: Aging in the rat prostate. Reduction in detectable ventral prostate androgen receptor content. *Arch. Biochem. Biophys.*, **167**: 247, 1975.
21. Leung, B.S., Krippaehne, W.W. et Fletcher, W.S.: Prognostic value of estrogen receptor to endocrine ablation in cancer of the breast. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **139**: 525, 1974.
22. Jensen, E.V., Block, G.E., Smith, S., Kyser, K. et De Sombre, E.R.: Estrogen receptors and breast cancer response to adrenalectomy. Prediction of response in cancer therapy. *N.C.I. Monograph*, **34**: 55, 1971.

BLOQUEUR ADRÉNERGIQUE BÊTA 1 (ACÉBUTOLOL) DANS LES ARYTHMIES AIGUËS

Louis FOURNIER, M.D., F.R.C.P.(C), Henri DESMEULES, M.D., F.R.C.P.(C),
Paul-René TREMBLAY, M.D., F.R.C.P.(C) et Bernard PARADIS, M.D., C.R.C.P.(C)

L'apparition subite d'arythmie survient fréquemment chez les malades infectés, intoxiqués, débalancés au point de vue électrolytique, stressés, hypoxiques et chez les patients anesthésiés.

Le traitement initial de l'arythmie dans ces cas consiste à corriger la cause, mais il arrive fréquemment que cette correction soit impossible à appliquer ou qu'elle soit trop lente à agir. Il nous faut alors avoir recours aux médicaments anti-arythmiques.

A l'heure actuelle le propranolol est le seul bloqueur adrénergique bêta que nous puissions utiliser contre l'arythmie, et son action anti-arythmique s'accompagne parfois d'une dépression myocardique sévère [10] et d'une bronchoconstriction [9]. Ces effets secondaires font que l'on utilise le propranolol avec circonspection et dans des circonstances spéciales [11, 12].

Pour éviter quelques-uns des effets secondaires du propranolol, on a mis au point des bloqueurs bêta qui ont une action spécifique sur les récepteurs adrénergiques bêta du cœur et qui épargnent les récepteurs bêta du poumon.

L'acébutolol est un de ces bloqueurs bêta 1 ayant une action spécifique sur le cœur. Il fut mis à notre disposition par la firme Poulenc et nous avons pu étudier l'action anti-arythmique de ce médicament chez les patients anesthésiés qui présentaient subitement un trouble du rythme en cours d'opération.

PHARMACOLOGIE

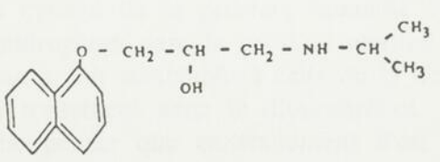
La formule chimique des bloqueurs bêta se rapproche beaucoup de celle de l'épinéphrine (Fig. 1).

L'action pharmacologique de l'acébutolol comparée à celle du propranolol nous donne les différences suivantes (Tableau I).

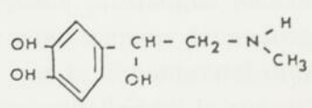
L'acébutolol est sélectif sur les récepteurs bêta 1 [5, 6, 8] alors que le propranolol bloque les récepteurs B1 et B2. L'acébutolol aurait de 1/7 à 1/2 fois la puissance pharmacologique du propranolol [7, 8]. Tout comme le propranolol, l'acébutolol a une action anesthésique locale pouvant agir au même titre que la lidocaïne sur certaines arythmies qui ne répondent pas au bloc des récepteurs bêta.

Il est à noter que le practolol [9] tout comme l'acébutolol, bloque les récepteurs bêta d'une façon sélective sur le cœur. Les propriétés antiarythmiques de l'acébutolol semblent cependant plus grandes, probablement à cause de son effet anesthésique local, effet que ne possède pas le practolol [5].

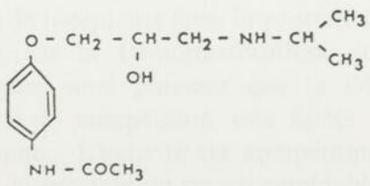
PROPRANOLOL



EPINEPHRINE



PRACTOLOL



ACEBUTOLOL

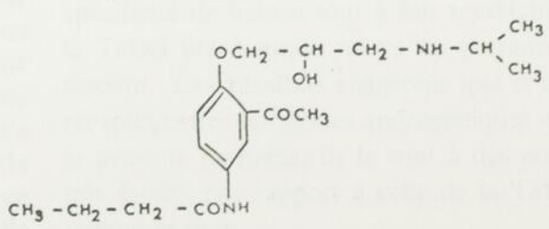


Fig. 1 — Formule chimique.

TABLEAU I

BLOQUEURS ADRÉNERGIQUES BÊTA

	Blocage		*Anesthésie locale*	*Puissance*	*Introduit*
	B_1	B_2	*Action quinidinique*		*par*
Propranolol	Oui	Oui	Oui	1	Black — 1965
Alprénolol	Oui	Oui	Oui	1	Ablad — 1967
Oxprénolol	Oui	Oui	Oui	2	Meier — 1968
Practolol	Oui	Non	Non	0.2-0.5	Dunlop — 1968
Acébutolol	Oui	Non	Oui	0.2-0.5	Maxwell — 1968

TABLEAU II

ARYTHMIES CHEZ 25 PATIENTS TRAITÉS À L'ACÉBUTOLOL

No de code	*Arythmies*	*Conversion* *	*Dose (mg)*	*Latence (sec)*	*Pouls*		*Pression art. (mmHg)*		*Durée*
					Avant	*Après*	*Avant*	*Après*	
1	Nodale	1	12.5	60	80	65	110	110	>2 h 15
2	Nodale	1	12.5	15	92	72	150	140	>1 h
3	Nodale	1	12.5	40	63	60-88	115	115	>2 h
4	Nodale	1	12.5	45	95	72-96	120	120	>1 h
6	Nodale	0	37.5	—	90	75	80	80	—
7	Nodale	1	12.5	90	65	68	130	130	>30 min
10	Nodale	1	12.5	45	80	60	110	110	>1 h
11	Nodale	1	12.5	30	68	68	130	130	>1 h 30
14	Nodale	1	12.5	20	98	78	140	140	>2 h
19	Nodale	1	12.5	35	80	58	120	120	>1 h
23	Nodale	1	12.5	30	90	70	90	90	>2 h
12	Tachycardie sinusale	1	12.5	180	130	98	130	130	>1 h
13	Tachycardie sinusale	0	5	—	150	140	120	120	—
16	Tachycardie sinusale	0	37.5	—	100	110	110	110	—
21	Tachycardie sinusale	1	12.5	30	130	80	200	120	>5 h
22	Tachycardie sinusale	1	5	30-120	170	90-75	140	120	>3 h
15	Bloc A-V	1	12.5	27	75	80	110	110	>4 h
23	Bloc A-V	1	12.5	30	90	70	90	90	>2 h
7	Extrasystole auriculaire	1	12.5	300	60	70	130	130	>30 min
17	Extrasystole auriculaire	1	12.5	60	75	65	130	110	>5 h 30
18	Extrasystole auriculaire	1	12.5	300	60-130	80	120	120	>2 h
23	Tachycardie supra-ventriculaire	1	12.5	75	90	70	90	90	>2 h
8	Extrasystole ventriculaire	0	12.5	0	75	75	110	110	—
9	Extrasystole ventriculaire	1	2.5	15	140	120	95	95	>1 h
24	Extrasystole ventriculaire	1	5	30	120	80	120	125	>2 h
5	Bigéminisme	1	12.5	35	150	105	100	110	>2 h 40
13	Bigéminisme	1	2.5	33	135	130	120	130	>2 h
24	Bigéminisme	1	5	30	120	80	120	125	>2 h
20	Trigéminisme	0	12.5	0	75	65	170	170	—
25	Trigéminisme	0	25	0	60	60	110	100	—

* 1 = Conversion en rythme normal — 0 = pas de conversion.

MÉTHODE

Le protocole suivi pour cette expérimentation fut le suivant :

1. en présence de toute arythmie, l'anesthésiste devait tout d'abord, comme à l'accoutumée, essayer de corriger la cause ;

2. si malgré tous ces efforts l'arythmie persistait, il pouvait faire de deux choses l'une :

a) soit injecter une substance anti-arythmique de son choix, suivie de l'acébutolol si le rythme ne devenait pas normal dans les cinq minutes suivantes ;

b) soit injecter l'acébutolol comme premier médicament anti-arythmique ;

3. les doses d'acébutolol à utiliser étaient de 12.5 mg en injection intraveineuse pour un adulte, dose qui pouvait être répétée à intervalle de 3 à 5 min jusqu'à un maximum de 50 mg. Pour les enfants, 2.5 à 5 mg intraveineuse d'acébutolol furent injectés ;

4. dès le début de l'arythmie jusqu'à 3-5 mn après l'injection de l'acébutolol, l'ECG fut enregistré. Après quoi l'activité cardiaque était surveillée sur oscilloscope et enregistrée à intervalle irrégulier de 10 à 30 min suivant les modifications du rythme ;

5. la tension artérielle, le rythme cardiaque et la résistance du poumon à l'insufflation étaient notés par l'anesthésiste avant et après l'injection de l'acébutolol ;

6. tous les tests biochimiques usuels faits en période préopératoire furent répétés 24 heures après l'opération. Aucune perturbation de ces tests n'a pu être imputée à l'acébutolol et ces examens ne seront pas énumérés ici.

RÉSULTATS

Sur les 25 premiers patients chez lesquels nous avons employé l'acébutolol, il y a eu 30 troubles du rythme, quelques patients présentant plus d'un type d'arythmie (Tableau II).

Six femmes, seize hommes et trois enfants ont nécessité l'injection d'acébutolol pour traiter leur arythmie. L'âge moyen des adultes était de 39 ans ; deux enfants étaient âgés de 5 ans et un de 9 ans.

Parmi les 30 arythmies rencontrées au cours de cette étude, 24 se sont converties en rythme sinusal après l'injection d'une dose moyenne de 13 mg d'acébutolol (Tableau III).

Si nous comparons l'action de l'acébutolol sur les arythmies ventriculaires et supraventriculaires, l'analyse statistique par le chi-deux ne nous donne aucune différence significative. Cependant le nombre limité d'arythmies ventriculaires ne permet pas de tirer de conclusion définitive de cette analyse statistique.

TABLEAU III

ANALYSE STATISTIQUE DE 30 ARYTHMIES TRAITÉES À L'ACÉBUTOLOL

Arythmies	*Nombre*	*Réponse*		*Dose (mg)*	*Latence (sec)*	*Pouls*			*Pression artérielle (mmHg±E.S.)*		
		oui	*non*	*(± E.S.)*	*(± E.S.)*	*Avant*	*Après*	*t-test*	*Avant*	*Après*	*t-test*
Supra-ventriculaire											
Nodale	11	10	1	14.8±6.9	41 ±6.9	82±3.7	67±2.2	H.S.	118±6.2	117±5.7	N.S.
Tachycardie sinusale	5	3	2	14.5±5.9	80 ±50	136±11	103±10	—	140±15.8	120±3	—
Bloc A-V	2	2	0	14.5±0	28.5±1.5	825±7.5	825±7.5	—	100±10	100±10	—
Extrasystole	3	3	0	12.5±0	220 ±80	65±5	72±4	—	127±3.3	120±5.7	—
Tachycardie supra-ventriculaire	1	1	0	12.5	75	90	70	—	90	90	—
Total supra-ventriculaire	22	19	3	14 ±1.7	75.9±20	92±6.2	81±5	N.S.	121±5.3	115±3.4	N.S.
Ventriculaire											
Extrasystole	3	2	1	6.7±3	22.5±7.5	112±19	91±14	—	108±	110±8	—
Bigéminisme	3	3	0	6.7±3	33 ±1.5	135±8.7	105±14	—	113±7	122±6	—
Trigéminisme	2	0	2	18.8±6.3	—	70±5	62±2	—	140±30	135±35	—
Total ventriculaire	8	5	3	10 ±2.7	28.6±35	109±12	89±9	S	118±8	120±8	N.S.
Toutes arythmies	30	24	6	13 ±1.5	66 ±16	97±5.6	80±4	H.S.	120±4.5	116±3.3	N.S.

Aucune différence statistique dans l'action de l'acébutolol entre les arythmies ventriculaires ou supra-ventriculaires ($X^2 = 2.45$ $P > 0.05$)
H.S.: hautement significatif
S : significatif
N.S.: non significatif
E.S.: erreur standard

La période d'attente entre l'administration de l'acébutolol et l'obtention de l'effet désiré a été de 66 secondes dans l'ensemble. Cette période fut très longue pour l'obtention de la disparition des extrasystoles auriculaires (220 secondes) et très courte pour l'abolition du rythme nodal (41 secondes).

La durée d'action de l'acébutolol n'a pas été établie dans la présente série, car il n'y a pas eu de récidive de l'arythmie durant la période d'observation de l'ECG. Cette surveillance de l'ECG s'est poursuivie en moyenne deux heures après l'injection de l'acébutolol.

L'acébutolol ralentit le rythme cardiaque d'une façon significative. La moyenne du pouls passe de 97/min à 80/min. Cependant cette baisse du pouls n'a aucune influence significative sur la tension artérielle. Celle-ci passe d'une moyenne de 120 mmHg à 116 mmHg. Il faut noter que malgré la baisse significative du pouls, il n'y a eu aucun cas de bradycardie sévère, le pouls minimum enregistré étant de 58/min.

Si nous faisons la dissection des différentes arythmies rencontrées, nous voyons que dix arythmies nodales ont été converties en rythme sinusal sur onze cas traités par l'acébutolol. Cette conversion s'est faite en 41 secondes sans aucune répercussion néfaste sur les signes vitaux. La Fig. 2 nous donne un exemple de ces résultats.

Par contre sur les cinq cas de tachycardie sinusale, nous avons eu deux échecs, ce qui peut paraître surprenant pour une substance où l'action se manifeste d'une façon significative sur la diminution du pouls. Nous attribuons ces échecs à de trop faibles doses d'acébutolol. La Fig. 3 nous montre le tracé d'une personne de 63 ans ayant fait une tachycardie sinusale importante à 170/min. L'injection de 12.5 mg d'acébutolol a été suffisante pour ramener le rythme autour de 120/min. en 30 secondes. Deux minutes plus tard le rythme était de 72/min.

Sur la dissociation a.v., les extrasystoles auriculaires et la tachycardie supra-ventriculaire, l'acébutolol a ramené un rythme normal chez la totalité des cas (Fig. 4).

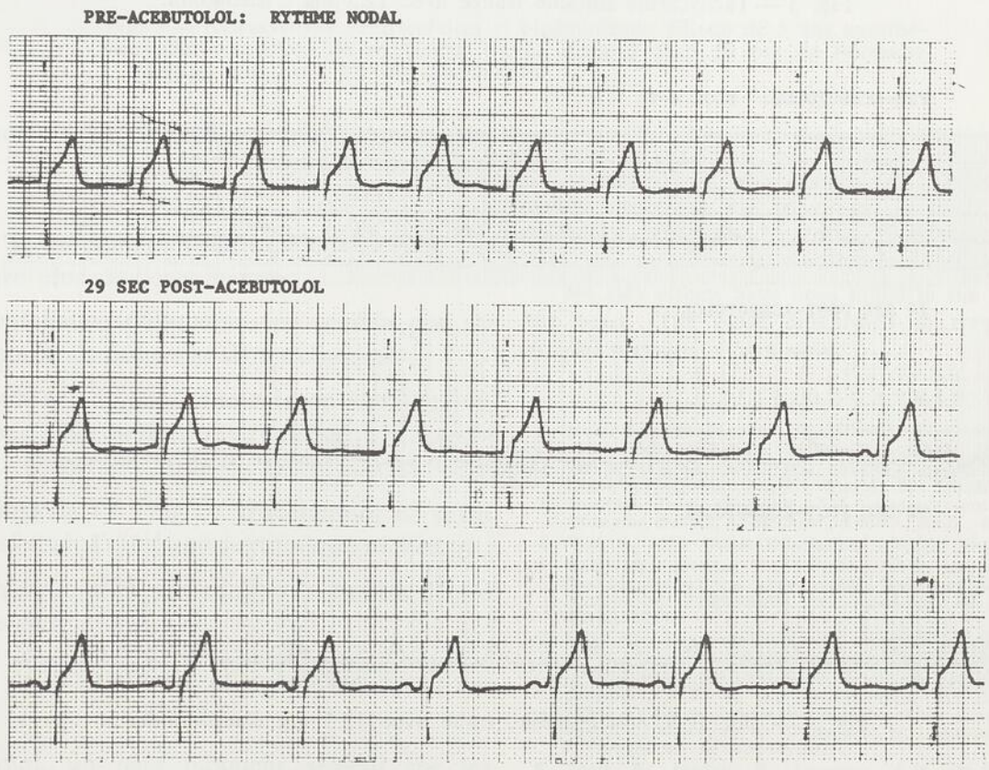


Fig. 2 — Rythme nodal traité avec 12.5 mg d'acébutolol.

Aucune complication n'a été notée au cours de cette étude. Même la compliance pulmonaire est demeurée stable. Cependant il faut savoir que l'appréciation de la compliance pulmonaire s'est faite au point de vue clinique et n'a pas été mesurée directement.

Sur les arythmies ventriculaires l'acébutolol a été efficace dans cinq cas sur huit, les échecs survenant surtout dans le trigéminisme où aucun des deux cas n'a pu être converti en rythme sinusal. Les trois

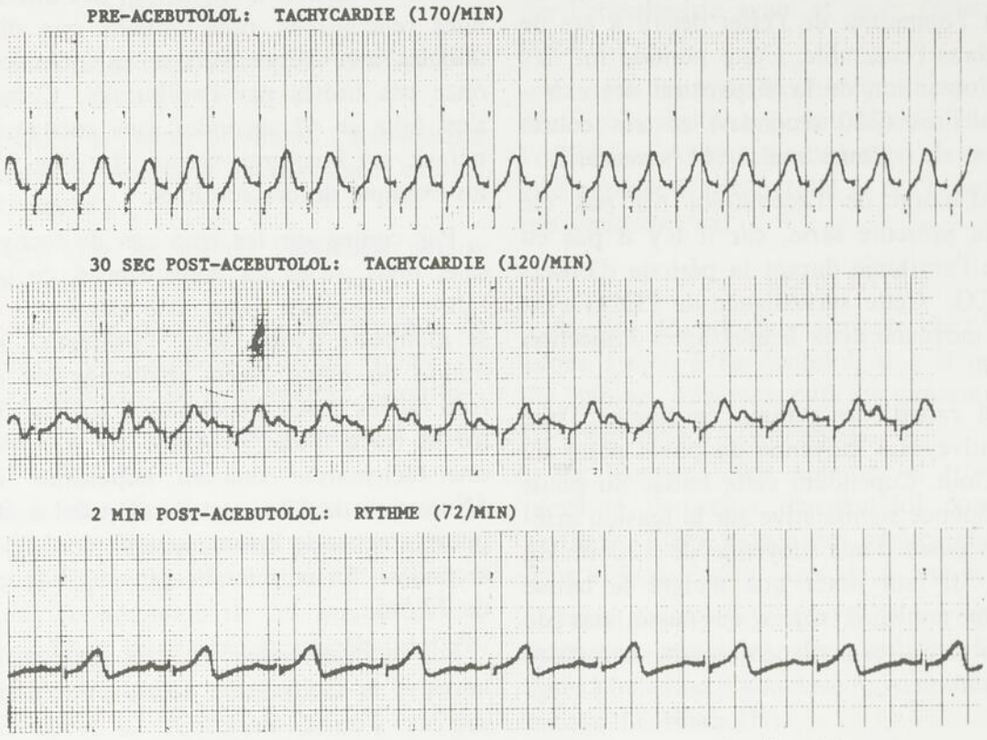


Fig. 3 — Tachycardie sinusale traitée avec 12.5 mg d'acébutolol.

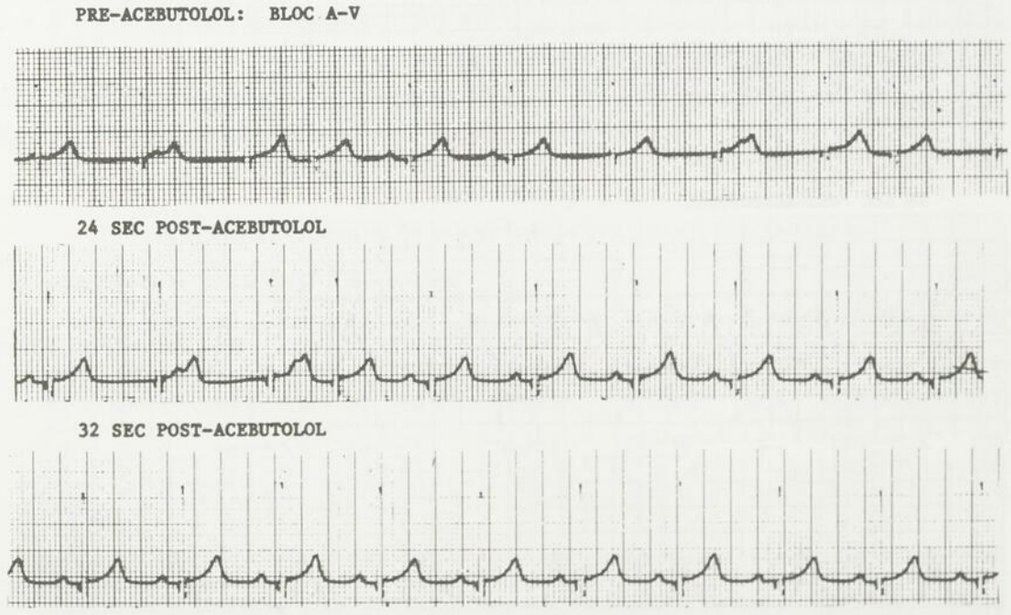


Fig. 4 — Bloc A-V peranesthésie, traité avec 12.5 mg d'acébutolol.

patients en bigéminisme ont été ramenés en rythme sinusal. Un seul cas d'extrasystoles ventriculaires isolé, sur les trois traités, a résisté au traitement.

La Fig. 5 nous montre le tracé d'un jeune patient de cinq ans qui au début de l'opération a présenté des extrasystoles fréquentes mais isolées. Traitées par la lidocaïne (l mg/kg) ces extrasystoles se sont transformées en bigéminisme. Il a suffi de 2.5 mg d'acébutolol pour obtenir un rythme sinusal en l'espace de 30 secondes.

CONCLUSION

A la lumière de ces résultats nous pouvons conclure que :

1. l'acébutolol est efficace comme agent antiarythmique sur un grand nombre d'arythmies aiguës

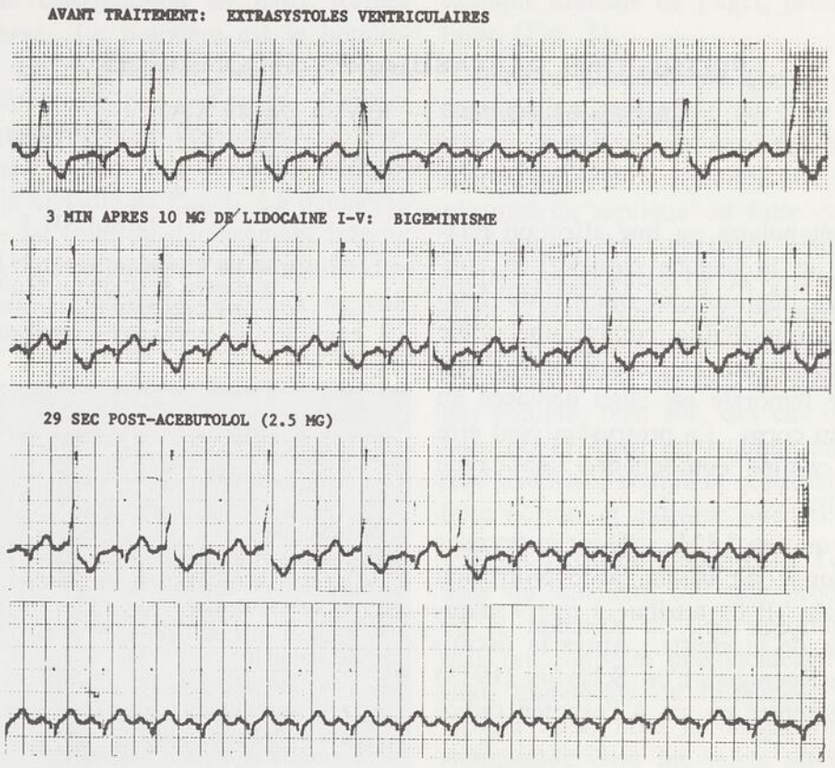


Fig. 5 — Extrasystoles ventriculaires et bigéminisme: fillette de 5 ans anesthésiée pour correction de strabisme, traitée d'abord avec 10 mg de lidocaïne (1 mg/kg), puis avec 2.5 mg d'acébutolol.

qui se présentent en cours d'anesthésie et sera probablement aussi efficace chez le patient non anesthésié ;

2. cette action se manifeste rapidement (une minute) et dure plus de deux heures ;

3. la compliance pulmonaire ne semble pas affectée, si nous nous fions aux signes cliniques ;

4. le pouls est diminué d'une façon significative, mais sans perturber la tension artérielle qui demeure stable ;

5. une dose de 12.5 mg i.v. d'acébutolol est suffisante pour obtenir l'effet anti-arythmique recherché ;

6. aucun autre effet secondaire n'a pu être décelé au cours de cette étude.

Résumé

L'acébutolol, un bêta bloqueur sélectif sur les récepteurs cardiaques, fut employé dans 30 arythmies décelées chez des patients anesthésiés. Le rythme est devenu normal chez 24 de ces trente (30) dysrythmies. Aucun effet secondaire n'a pu être noté tant au point de vue pulmonaire que cardiaque. La fréquence du pouls diminue d'une façon significative, mais sans abaissement de la tension artérielle.

Summary

Acebutolol, a beta blocker with selective action on cardiac receptors, has been used in thirty arrythmias occurring in anesthetised patients. The dysrythmia has been converted to normal sinus rythm in 24 of those cases.

No side effects have been noted in the lung neither on the heart. The pulse diminished in frequency but the arterial pressure remain stable.

BIBLIOGRAPHIE

1. Katz, R.L. et Bigger, J.T.: Cardiac Arrythmias during anesthesia and Operation. *Anesthesiology*, **33**:: 193-213, 1970.
2. Vanik, P.E. et Davis, H.S.: Cardiac Arrythmias during Halothane Anesthesia. *Anesth. Analg.*, **47**: 299-307, 1968.
3. Morrow, D.H. et Logic, J.R.: Management of Cardiac Arrythmias during Anesthesia. *Anesth. Anal.*, **48**: 748-54, 1968.
4. Winnie, A.P.: Guest Discussion. *Anesth. Analg.*, **48**: 753, 1968.
5. Basil, B., Jordan, R., Loveless, A.G. et Maxwell, D.R.: A Comparison of the experimental anti-arrythmic properties of Acebutolol, Propranolol and Practolol. *Br. J. Pharmac.*, **50**: 323-33, 1974.
6. Levy, B.: The Selective beta receptor blocking properties of d1-1 (2-acetyl-4-n-Butyramitophenoxy)-2-Hydroxy-3-isopropylanimopropane HCI (M.B. 17803-A) in the Anesthetized Dog.
7. Cuthbert, M.F. et Ouriku-Ankomau, K.: Effect of M & B 17803 A, a new B-adrenoceptor blocking agent, on the cardiovascular responses to tilting and to isoprenaline in man. *Br. J. Pharmacol.*, **43**: 639-48, 1971.
8. Basil, B., Jordan, R., Loveless, A.H. et Maxwell, D.R.: B adrenoceptor blocking properties and cardioselectivity of M & B 17803 A. *Br. J. Pharmac.*, **48**: 198-211, 1973.
9. Johnstone, M.: Cardiac dysrythmias during anesthesia with special reference to Practolol (ERALDIN). *Acta Cardiol.*, Supp. x, **V**: 293-300, 1972.
10. Sprague, D.H.: Severe Bradycardia after Neostigmine in a patient taking Propranolol to Control Paroxysmal Atrial Tachycardia. *Anesthesiology*, **42**: 208-10, 1975.
11. McClish, A., Andrew, D., Moisan, A. et Morin, Y.: Intravenous Propranolol for Cardiac Disturbance in Relation to Halothane Anesthesia for Cardiovascular Surgery. *Canad. Med. Ass. J.*, **99**: 388-395, 1968.
12. Merin, R.G.: Anesthetic Management Problems posed by Therapeutic Advances: III. Beta-Adrenergic Blocking Drugs. *Anesth. Analg.*, **51**: 617-24, 1972.

PROTUSIONS ACÉTABULAIRES SECONDAIRES

CAUSES ET FORMES — REVUE DE 26 CAS

E. MICHEL AZOUZ, F.R.C.P.(C) [1]

La protrusion acétabulaire est une affection relativement fréquente de la hanche caractérisée anatomiquement par un déplacement interne du fond du cotyle. Elle peut être définie comme une saillie de la ligne de l'arrière-fond, en dedans de la ligne innominée. La tête fémorale est aussi déplacée en dedans, vers l'axe du corps. La protrusion peut être considérable avec comme conséquence une cavité pelvienne très étroite.

C'est A.W. Otto qui, en 1824, a décrit le premier spécimen pathologique : un bassin, avec protrusion acétabulaire bilatérale. Il l'a attribué à une « manifestation anormale » de la goutte. Après la découverte des rayons de Roentgen, c'est Schertlin (1911) qui le premier a démontré un cas à l'examen radiologique.

La forme héréditaire et bilatérale prédominante chez la femme, est actuellement désignée sous le nom de bassin d'Otto. A l'inverse de cette anomalie de développement du fond du cotyle, il y a l'enfoncement acétabulaire acquis.

MATÉRIEL

139 cas de lésions pathologiques diverses ont été étudiés. Ceux-ci ont été sélectionnés parmi les causes connues, fréquentes ou rares, de protrusion acétabulaire. Chaque cas inclus a au moins une radiographie standard en antéro-postérieur du bassin, incluant les deux hanches. 26 cas de protrusion acétabulaire secondaire ont été décelés et ceux-ci font l'objet de la présente communication. (Tableau I).

DISCUSSION

Quand elle est symptomatique, la protrusion acétabulaire cause des douleurs et une limitation des mouvements de la hanche. Les symptômes, par ailleurs, dépendent de la cause. Les signes cliniques sont la limitation de l'abduction et le raccourcissement de l'extrémité affectée. La protrusion sévère peut causer une masse globulaire palpable à l'examen abdominal, rectal ou vaginal. Dans les cas de déformation acétabulaire, la complication à considérer est l'ostéo-arthrose secondaire de la hanche. Une fracture spontanée peut aussi survenir à la paroi amincie du cotyle enfoncé [6].

TABLEAU I

ÉTUDE DE 139 CAS SÉLECTIONNÉS DE PATHOLOGIES DIVERSES SUSCEPTIBLES DE DONNER UNE PROTUSION ACÉTABULAIRE
(par ordre alphabétique)

		N° de cas choisis	*N° de cas de protursion acétabulaire*
1	Arthrite psoriasique	6	1
2	Arthrite rhumatoïde (type adulte)	34	2
3	Arthrite rhumatoïde (type juvénile)	10	2
4	Arthrite infectieuse et destructive de la hanche (d'étiologie septique et tuberculeuse)	4	0
5	Cancer métastatique avec atteinte acétabulaire	4	1
6	Maladie de Morquio	8	2
7	Fracture acétabulaire (récente ou ancienne) avec ou sans luxation centrale de la tête fémorale	7	3 avec déformité résiduelle
8	Hyperparathyroïdie (primaire et secondaire)	5	1 avec ostéomalacie associée
9	Maladie de Paget du bassin	14	6
10	Maladie de Pyle	1	1
11	Ostéogénèse imparfaite	7	2
12	Ostéoporose sévère: sénile, post-ménopause et maladie de Cushing	16	2
13	Rachitisme et ostéomalacie avancée (avec signes radiologiques)	12	2
14	Spondylite ankylosante	11	1
	Total	139	26

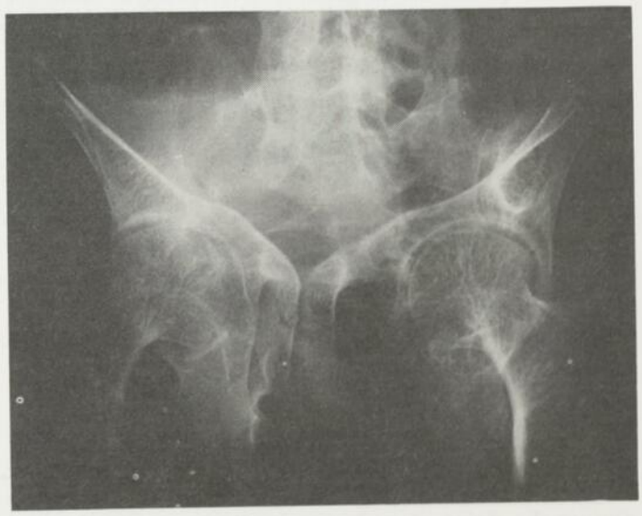


Fig. 1 — Déformations pelviennes sévères secondaires à l'ostéomalacie. Femme de 38 ans. Bombement interne extrême des parois latérales du bassin. Raréfaction du squelette.

[1] Service de radiologie, C.H.U.L., 2705, boulevard Laurier, Québec, P.Q. G1V 4G2.

On propose une classification en deux formes radiologiques de base. La première est le bombement interne des parois latérales du bassin, par enfoncement centripète des zones d'appui. Celle-ci se rencontre typiquement dans l'ostéomalacie (Fig. 1) mais aussi dans l'ostéoporose sévère, l'ostéogénèse imparfaite et la maladie de Paget. La deuxième forme radiologique est celle du déplacement interne du fond du cotyle accompagné d'un approfondissement de la cavité acétabulaire. Celle-ci se voit dans les cas d'arthrites (Fig. 2) et aussi dans les

Fig. 2 — Arthrite rhumatoïde. Femme de 45 ans. Protrusion acétabulaire bilatérale avec érosions osseuses des têtes fémorales et des cotyles, pincement sévère des articulations coxo-fémorales et arthrose dégénérative secondaire.

protrusions acétabulaires primitives. Il s'agit d'une sorte de « luxation » interne de la tête fémorale, et dans ce sens, cette deuxième forme peut inclure les cas post-fracture acétabulaire. Elle englobe aussi les légères « protrusions » juvéniles normales [3], qu'on peut voir jusqu'à l'âge de 12 ans. Il existe aussi des formes combinées où les hanches présentent une déformation de type morphologique I et II, par exemple maladie de Paget, protrusion post-traumatique (Fig. 3).

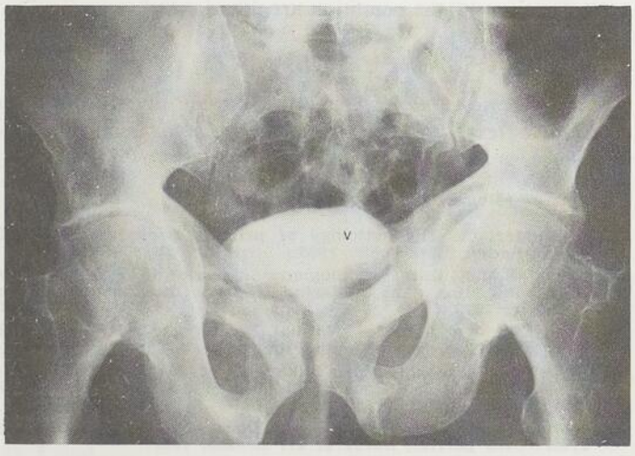


Fig. 3 — Protrusion bilatérale, prost-traumatique. Homme de 50 ans. Multiples fractures anciennes du bassin. Arthrose secondaire des hanches. V = Vessie opacifiée.

Il n'y a aucun doute que la protrusion acétabulaire peut être causée par une grande variété de lésions pathologiques osseuses ou articulaires. Les lésions peuvent se localiser aux hanches, par exemple arthrite septique ou faire partie d'une maladie généralisée du squelette comme l'ostéomalacie. L'effet responsable de la production de l'enfoncement acétabulaire est la présence d'un acétabulum « mou » qui ne peut résister adéquatement à la pression normale de la tête fémorale. Ceci ne tient pas compte, bien sûr, des cas de fracture acétabulaire où la force du traumatisme transmise par la tête fémorale, rompt la résistance d'un os acétabulaire normal et entraîne une protrusion.

Dans l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoporose généralisée du squelette est, très probablement, la cause de la faiblesse de l'os acétabulaire. McEwen et coll. ont rapporté une incidence de 5% de protrusion, unilatérale ou bilatérale, dans cette entité [4]. Ils ont aussi noté la longue durée de la maladie rhumatoïde chez les sujets atteints de cette déformation protrusive. Le diagnostic radiologique étiologique est facile à poser grâce aux érosions de la tête fémorale et du cotyle (Fig. 2). Le fond du cotyle est irrégulier et très aminci. Il bombe vers l'intérieur et vers le haut. Le même aspect peut se rencontrer également dans la spondylite ankylosante et dans l'arthrite psoriasique.

La maladie de Paget (Fig. 4), est une cause bien connue de déformations osseuses ; celles-ci sont dues à l'altération de la structure de l'os. Les travées osseuses sont épaissies, mais leur nombre est fortement diminué. Ces changements surviennent sur un fond de décalcification, ce qui fait que tous

Fig. 4 — Maladie de Paget. Homme de 76 ans. Travées osseuses denses et floues avec aspect feuilleté de la corticale. Atteinte généralisée du bassin et de la tête fémorale gauche. Bombement interne des parois latérales du bassin.

les facteurs sont là pour rendre l'os moins résistant. Ceci explique les fractures spontanées, la déformation du tibia en lame de sabre, les tassements vertébraux, l'impression basilaire, ainsi que la protrusion acétabulaire qu'on rencontre dans cette maladie. La déformation du cotyle résulte de son enfoncement par la tête fémorale. La cavité acétabulaire s'approfondit *(coxa profunda)* et à un degré de plus, le cotyle fait saillie à l'intérieur de la cavité pelvienne (protrusion acétabulaire). Ceci peut aussi s'accompagner d'un enfoncement général de l'os iliaque rappelant la silhouette du bassin ostéomalacique, c'est-à-dire la déformation en cœur de carte à jouer.

L'ostéoporose sévère est une cause relativement importante de protrusion acétabulaire. Les cas d'ostéogénèse imparfaite et d'arthrite rhumatoïde devraient être inclus dans cette catégorie car, histologiquement, une composante d'ostéoporose existe.

Dans le rachitisme et l'ostéomalacie il y a histologiquement dans la structure osseuse, une abondance de tissu ostéoïde, non calcifié. Ce tissu n'est pas aussi résistant que les travées osseuses bien minéralisées et c'est ainsi qu'on rencontre, dans ces lésions pathologiques, un bombement interne de la partie moyenne des os iliaques et la déformation typique du bassin en cœur de carte à jouer. Les pseudo-fractures, les incurvations diaphysaires, les déformations métaphysaires ainsi que les protrusions acétabulaires sont donc secondaires à la raréfaction minérale de l'os et à son ramollissement. Dans les neuf cas de rachitisme avancé qu'on a étudiés, aucun ne présentait de déformation acétabulaire protrusive. Ceci est probablement dû au retard à la marche que présentent souvent ces enfants, c.à.d. à l'absence de pression de la tête fémorale sur le fond du cotyle. Par contre, sur trois cas d'ostéomalacie sévère, on en a trouvé deux de protrusion acétabulaire, dont un (Fig. 1) est particulièrement grave.

Dans les fractures transcotyloïdiennes (Fig. 3), un traitement énergique doit être installé pour éviter une protrusion acétabulaire permanente et une coxarthrose engainante, secondaire. Des cas de petites fractures du fond de l'acétabulum ont été suivis et ont donné des protrusions secondaires (Sinn-1932).

À notre avis, il est douteux que la coxarthrose, même sévère, soit une cause de protrusion. Dans les cas d'ostéo-arthrose de la hanche avec protrusion acétabulaire, le processus dégénératif est déclenché par la mécanique anormale de l'articulation et il est donc secondaire. Il existe une certaine confusion dans la littérature à propos de l'association d'arthrose dégénérative de la hanche et de protrusion acétabulaire.

La protrusion acétabulaire a été décrite dans la dysplasie métaphysaire de Pyle [2] et dans d'autres dysplasies osseuses telle l'onycarthrose héréditaire de Touraine [7] et dans la maladie de Morquio. Elle a aussi été mentionnée dans diverses lésions de l'os acétabulaire comme le myélome, le cancer métastatique [5], l'échinococcose osseuse [7], l'hémangiomatose du bassin, la tumeur à cellules géantes... Logiquement, elle peut être le résultat final de toutes les causes de fracture pathologique de l'acétabulum, ou de son ramollissement.

En conclusion, il est clair que la protrusion acétabulaire n'est pas une entité pathologique, mais plutôt une observation radiologique pour laquelle il faut essayer de trouver le facteur étiologique responsable.

Faute d'espace, on a évité de parler dans cette courte communication des mensurations radiologiques du bassin déformé ainsi que des multiples théories de la formation des protrusions primitives [1].

Résumé

Après une définition de la protrusion acétabulaire, cette affection relativement fréquente est analysée sous les deux angles de l'étiologie et des types radiologiques. Quelques causes telles l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Paget, le traumatisme, l'ostéoporose et l'ostéomalacie sont étudiées. Deux types de base sont décrits du point de vue radiologique et enfin la clinique et les complications à considérer sont mentionnées.

Summary

Intrapelvic protrusion of the acetabulum is defined and the causes as well as the radiological forms of this rather common condition are analyzed. Rheumatoid arthritis, Paget's disease, acetabular fracture-dislocation, osteoporosis and osteomalacia are studied as etiologic factors. From the roentgen view point, two basic types are described and finally the clinical signs and symptoms and the major complications of the condition are mentionned.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le docteur A. Slomic pour avoir lu et corrigé le texte et Mlle Sylvie Alain pour avoir dactylographié le manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alexander, C.: The aetiology of primary protrusio acetabuli. *Brit. J. Radiol.*, **38**: 567-580, 1965.
2. Azouz, E.M.: "Quiz" radologique: Maladie de Pyle. Accepté pour publication dans *Médecine Moderne du Canada*, approx. en février 1976.
3. Keats, T.: An Atlas of Normal Roentgen Variants, p. 172. Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1973.
4. McEwen, C., Poppel, M.H., Poker, N. et Jacobson, H.G.: Protusio Acetabuli in Rheumatoid Arthritis. *Radiol.*, **66**: 33-40, 1956.
5. Scandalis, R., Ghormley, R.K. et Dockerty, M.B.: Arthrokatadysis (Otto pelvis). *Surgery*, **29**: 255-259, 1951.
6. Taylor, R.T., Huskisson, E.C., Whitehouse, G.H. et Dudley Hart, F.: Spontaneous Fractures of Pelvis in Rheumatoid Arthritis. *Brit. Med. J.*, **4**: 663-664, 1971.
7. Trial, R.: Traité de radiodiagnostic, Tome X, Os: pathologie générale. Masson & Cie, Paris, 1969.

ÉTUDE DE LA RÉSERVE HYPOPHYSAIRE EN GONADOSTIMULINES DANS L'AZOOSPERMIE ET L'OLIGOSPERMIE SÉVÈRE. CORRÉLATION AVEC L'IMAGE HISTOLOGIQUE DES BIOPSIES TESTICULAIRES [1]

Guy-C. OLIVIER [2], Jean MAILHOT [3] et Roland-R. TREMBLAY [2]

Département d'endocrinologie
Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec

Les concentrations sanguines de FSH dans les cas d'azoospermie ou d'oligospermie sévère sans évidence clinique ou biochimique d'hypogonadisme peuvent être élevées ou normales [1, 2, 3, 4, 5] chez l'homme. Pour beaucoup d'auteurs, toutefois, la corrélation entre l'importance de l'oligospermie et les niveaux circulants de FSH n'est pas évidente. C'est pourquoi l'étude de la réserve hypophysaire de LH et de FSH, à la suite de l'administration de la LH-RH synthétique, nous a semblé un paramètre intéressant à vérifier chez ces malades. De plus, afin de mieux comprendre les implications cliniques de la mesure des gonadostimulines chez ces hommes infertiles, il nous a semblé nécessaire de mettre en corrélation l'image histologique des testicules et la réserve hypophysaire en LH et en FSH.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Sujets étudiés

Chez dix-neuf hommes, âgés de 25 à 35 ans, souffrant d'oligospermie sévère (< 15 millions/cc) ou d'azoospermie, une épreuve de stimulation par la LH-RH synthétique a été pratiquée au cours de l'investigation de leur problème d'infertilité. Ces malades (Tableaux I et II) ne présentaient pas de signes cliniques ou d'évidence biochimique de déficience androgénique. Ils ont été divisés en deux groupes selon que les concentrations de base en FSH étaient élevées (groupe I: 10 sujets) ou normales (groupe II: 9 sujets). Neuf hommes normaux du même âge forment le groupe III, et 6 malades atteints d'un hypogonadisme hypergonadotrophique forment le groupe IV (Tableau III).

Détermination de la FSH et de la LH

Les niveaux sériques de FSH et de LH ont été mesurés par radio-immuno-étalonnage en utilisant la réaction à double anticorps. La LH et la FSH humaines purifiées, utilisées pour le marquage à l'iode 125, de même que les antisérums anti-LH et anti-FSH, nous ont été fournis par le Comité sur les hormones hypophysaires humaines du Conseil de la Recherche du Canada. L'hormone de référence (LER-907) utilisée a été gracieusement fournie par l'Endocrine Study Section, National Institute of Health, U.S.A. Les résultats sont exprimés en ng de LER-907/ml.

TABLEAU I
GROUPE I: OLIGOSPERMIE OU AZOOSPERMIE AVEC FSH DE BASE ÉLEVÉES

Sujets	*Age*	*Karyotype*	*Sperme**	*FSH ng/ml*	*LH ng/ml*	*T ng%*	*Commentaires*
1	25	—	3 (5)+	623 (3)	231 (3)	833 (1)	Varicocèle grade II
2	28	—	< 1 (3)	692 (3)	96 (3)	750 (1)	Varicocèle grade I Hypospadias
3	34	XY	< 1 (4)	553 (2)	59 (2)	346 (2)	
4	30	—	0 (3)	810 (3)	108 (3)	857 (1)	
5	28	—	3 (3)	380 (2)	67 (3)	462 (2)	
6	26	XY	0 (5)	1238 (4)	294 (4)	495 (2)	Selle turcique: volume ↗
7	25	XY	0 (3)	895 (4)	120 (5)	783 (3)	Orchidectomie gauche
8	28	—	0 (2)	540 (1)	61 (1)	500 (1)	
9	30	XY	0 (4)	325 (1)	45 (3)	540 (3)	Cryptorchidie bilatérale
10	30	XY	9 (2)	353 (3)	68 (4)	527 (3)	Epreuve au HCG: normale

* millions/cc
\+ ( ) nombre d'échantillons étudiés.

[2] Professeur adjoint, département de médecine, Université Laval.

[3] Professeur agrégé, département de médecine, Université Laval.

[1] Demande de tirés à part: Guy-C. Olivier.

TABLEAU II

GROUPE III: OLIGOSPERMIE OU AZOOSPERMIE AVEC FSH DE BASE NORMALES

Sujets	*Age*	*Karyotype*	*Sperme**	*FSH ng/ml*	*LH ng/ml*	*T ng%*	*Commentaires*
1	35	—	13 (3)+	87 (2)	73 (3)	404 (2)	
2	30	—	< 1 (3)	110 (3)	53 (3)	385 (2)	
3	27	XY	0 (3)	136 (2)	37 (4)	445 (3)	Blocage des canaux déférents
4	29	XY	4 (3)	17 (3)	98 (3)	328 (1)	
5	32	—	0 (2)	< 20 (2)	19 (2)	470 (2)	
6	29	—	3 (4)	149 (2)	55 (2)	490 (2)	Anorchie dr. Varicocèle gauche grade IV
7	33	—	5 (5)	180 (1)	80 (1)	485 (2)	
8	29	XY	0 (3)	< 20 (2)	21 (3)	414 (2)	
9	26	—	15 (4)	148 (5)	156 (3)	310 (2)	

* millions/cc

\+ ( ) nombre d'échantillons étudiés.

TABLEAU III

GROUPE IV: HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPHIQUE

Sujets	*Age*	*Karyotype*	*FSH ng/ml*	*LH ng/ml*	*T ng%*	*Commentaires*
1	25	—	625 (6)+	146 (6)	148 (4)	Atrophie testiculaire post orchidopexie
2	23	XY	905 (2)	302 (2)	139 (3)	Anorchie
3	18	XY	753 (3)	201 (3)	124 (2)	Anorchie
4	22	XY	1253 (4)	266 (3)	107 (3)	Anorchie
5	47	—	534 (5)	141 (6)	151 (3)	Atrophie testiculaire post orchite
6	37	XY	678 (3)	204 (3)	173 (3)	Cryptorchidie gauche, atrophie droite

\+ ( ) nombre d'échantillons étudiés.

Détermination de la testostérone

La testostérone plasmatique totale a été mesurée selon la méthode originale de Tremblay et coll. [6] modifiée par Tremblay et Dubé [7] en 1974. Cette méthode implique une étape chromatographique pour séparer la testostérone des autres stéroïdes plasmatiques.

Analyse du liquide séminal

L'étude du liquide séminal a été pratiquée sur un aliquot de l'éjaculat, et ce en moins de 2 heures après la production du spécimen. La numération des spermatozoïdes a été effectuée par la technique habituelle de dilution utilisant un hémocytomètre. Le diagnostic d'azoospermie n'a été porté que lorsque deux spécimens démontraient l'absence de spermatozoïde après centrifugation du liquide séminal.

Épreuve de stimulation par la LH-RH

L'effet de la LH-RH synthétique (AY 24-301)* sur les taux sériques de LH et de FSH a été évalué après l'administration de 100 mcg de cette neurohormone par voie sous-cutanée. Les prélèvements pour le dosage des gonadostimulines se sont échelonnés sur une période de 2 à 3 heures.

* Gracieusement fournie par le docteur Guy Rochefort (Lab. Ayerst).

RÉSULTATS

I — *Niveaux de base*

a) *FSH.* Conformément à notre subdivision initiale, les concentrations de FSH (Fig. 1) chez les sujets du groupe I sont élevées (641 ± 283 ng/ml, moyenne ± écart-type). Elles ne sont pas significativement différentes de celles observées chez les patients atteints d'un hypogonadisme hypergonadotrophique (groupe IV: 791 ± 259 ng/ml). Dans le groupe II, les niveaux de base en FSH (96 ± 64 ng/ml) ne sont pas différents de ceux retrouvés chez les sujets normaux (groupe III: 98 ± 70). Les données de ces deux derniers groupes sont significativement plus basses ($p < 0.001$) que celles des groupes I et IV.

b) *LH.* Les niveaux de base en LH (Fig. 1) chez les hommes normaux sont significativement plus bas que ceux des 3 autres groupes. Également, les patients souffrant d'un hypogonadisme hypergonadotrophique ont des valeurs de base significativement plus élevées que celles des 3 autres groupes. La

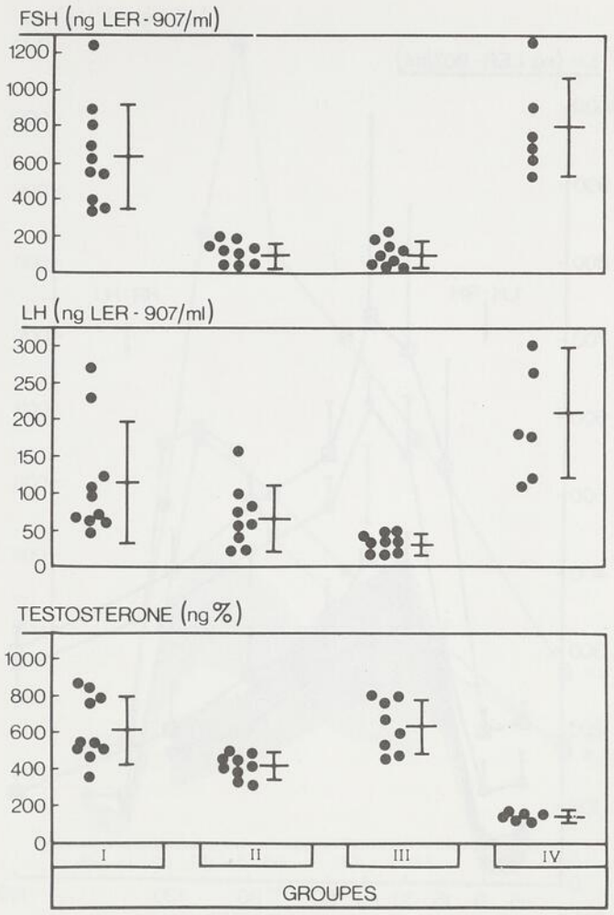


Fig. 1 — Concentrations de base en FSH, en LH et en testostérone chez les patients du groupe I (azoospermie et oligospermie sévère avec des niveaux de FSH élevés), du groupe II (azoospermie et oligospermie sévère avec des niveaux de FSH normaux), du groupe III (sujets normaux) et du groupe IV (sujets avec un hypogonadisme hypergonadotrophique).

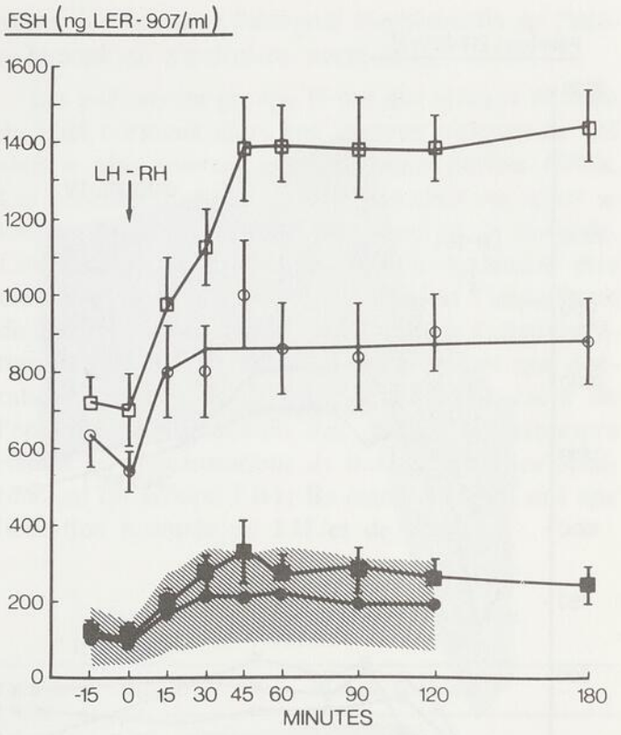


Fig. 2 — Effet de la LH-RH (100 mcg s/c) sur les niveaux sériques de FSH chez 9 adultes mâles normaux • M ± ET \\\\\\\\\, chez des patients présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère avec des concentrations de base en FSH normales ■ (N = 9) et élevées ○ (N = 10) et chez 6 patients souffrant d'hypogonadisme hypergonadotrophique □ , (M ± E.T.M.).

différence entre les moyennes des groupes I et II n'est cependant pas significative.

c) *Testostérone.* Les concentrations de testostérone (Fig. 1) dans les groupes I et II sont dans les limites de la normale. Cependant dans le groupe II, ont peut constater que les valeurs moyennes (415 ± 65 ng%) sont significativement plus basses ($p < 0.01$) que celles observées chez les hommes normaux (634 ± 143 ng%) et chez les sujets du groupe I (609 ± 179 ng%). Les patients souffrant d'un hypogonadisme hypergonadotrophique ont des taux plasmatiques de testostérone (140 ± 23 ng%) qui confirment l'hypoandrogénie.

II — *Réponse à la LH-RH*

a) *FSH.* Chez les patients du groupe II, la libération de FSH, à la suite de l'administration de la LH-RH, est de même amplitude que celle observée chez les hommes normaux (Fig. 2). Cependant, 3 sujets de ce groupe ont une réponse supérieure à celle du groupe III (Fig. 3). Nous démontrerons ultérieurement que ces 3 sujets ont également une réserve hypophysaire en LH plus importante que la moyenne de leur groupe. Chez les patients avec une azoospermie ou une oliogospermie sévère avec des niveaux de base élevés de FSH, la libération de cette gonadostimuline est significativement moins marquée après 45 minutes que celle observée dans les cas d'hypogonadisme hypergonadotrophique (Fig. 2). Il faut signaler que 2 malades du groupe I ont eu une amplitude de réponse en FSH du même ordre de grandeur que celle du groupe IV (Fig. 3). Il s'agit des 2 patients (# 4 et # 7) qui avaient des concentrations de base en FSH les plus élevées si l'on fait exception du sujet # 6 qui présente un élargissement de la selle turcique.

b) *LH.* Chez les patients du groupe II, la libération de LH, à la suite de l'administration de la LH-RH, n'est pas significativement différente de celle observée chez les hommes normaux (Fig. 4). Si l'on exclut de ce groupe les 3 sujets qui ont une réserve hypophysaire augmentée en LH et de FSH (Fig. 5), les deux courbes se superposent. Les deux tiers des patients du groupe II ont donc une réponse à la LH-RH normale Chez les individus avec une azoospermie ou une oligospermie sévère, avec des niveaux de base élevés en FSH, la libération de LH

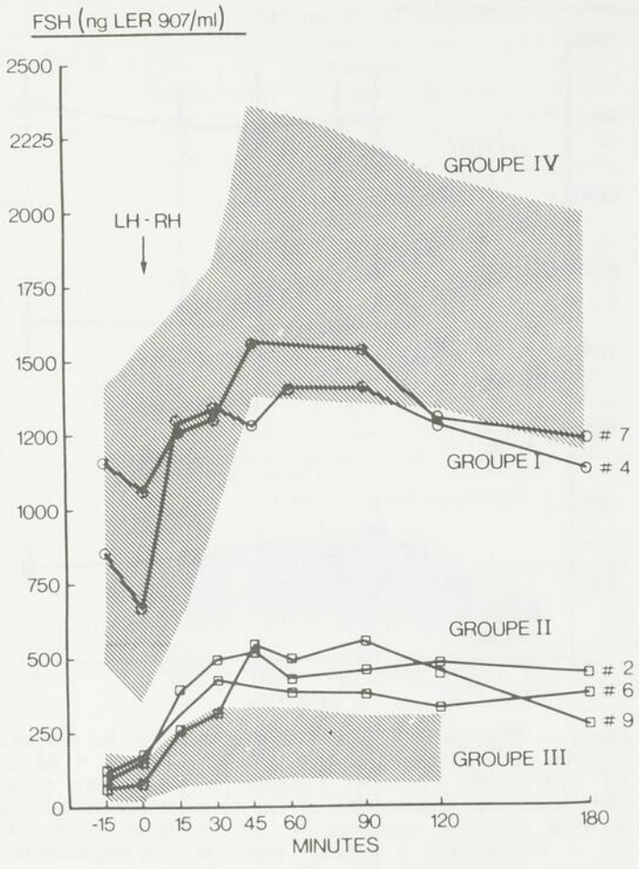


Fig. 3 — Concentrations en FSH obtenues après administration de 100 mcg de LH-RH s/c chez les patients #4 et #7 du groupe I et chez les sujets #2, #6 et #9 du groupe II. Les zones grises représentent la moyenne ± 1 écart-type de la réponse observée chez 9 sujets normaux (groupe III) et chez 6 cas d'hypogonadisme hypergonadotrophique (groupe IV).

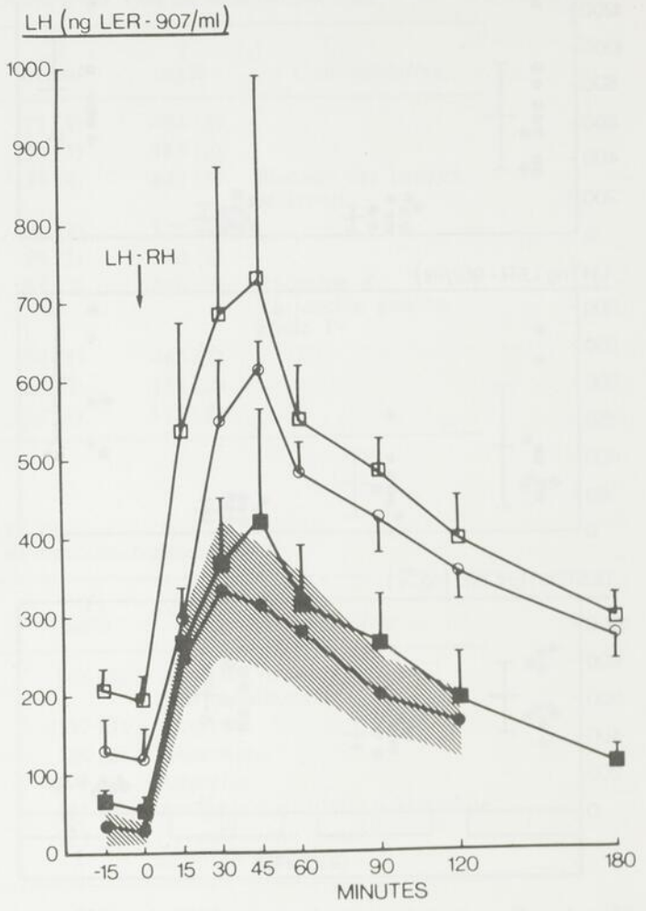


Fig. 4 — Effets de la LH-RH (100 mcg s/c) sur les niveaux sériques de LH chez 9 adultes mâles normaux ●——●
M ± ET \\\\\\\\\\ chez 9 patients présentant une azoospermie ou une oligospermie sévère avec des concentrations de base en FSH normales ■——■ et élevées ○——○ et chez 6 patients souffrant d'hypogonadisme hypergonadotrophique □——□ (M ± E.T.M.).

n'est pas significativement différente de celle observée chez les cas d'hypogonadisme hypergonadotrophique (Fig. 4). Par ailleurs, elle est significativement plus importante ($p < 0.001$), sauf à 15 minutes, que la réponse au LH-RH chez les hommes normaux. Un sujet du groupe I (# 6) a présenté une réponse en LH qui n'a pas les caractéristiques des autres patients. La LH qui au départ était à 180 et 157 ng/ml s'est élevée rapidement à 1060 ng/ml à 60 minutes et les concentrations ont continué d'augmenter graduellement jusqu'à 1460 ng/ml à 240 minutes. Cette réponse inhabituelle n'a pas été incluse dans le calcul des moyennes pour ce groupe.

III — *Épreuve à la LH-RH vs biopsie testiculaire*

En résumé, les patients du groupe I ont une FSH de base élevée, une LH de base qui est soit normale soit élevée, une testostérone normale et une libération exagérée de LH après administration de LH-RH. Les sujets de ce groupe peuvent être divisés en sous-groupes A et B selon l'importance de leur réponse en FSH, A étant ceux qui ont une libération

TABLEAU IV

RÉSULTATS DE LA BIOPSIE TESTICULAIRE CHEZ LES PATIENTS DU GROUPE I

Groupe	*Sujets*	*Biopsie testiculaire*
I-A	#4	Membrane basale épaissie et hyalinisée. Cellules de Sertoli présentes. Cellules germinales non mises en évidence de façon définitive
	#7	Sertoli only cell syndrome
I-B	#1	Hypospermatogénèse importante avec scléro-hyalinisation tubulaire
	#2	Idem sujet #1
	#3	Hypospermatogénèse
	#5	—
	#6	Selle turcique augmentée de volume
	#8	Hypospermatogénèse importante avec épaississement de la membrane basale des tubules. Fibrose interstitielle
	#9	—
	#10	Cryptorchidie bilatérale. Epreuve au HCG: normale

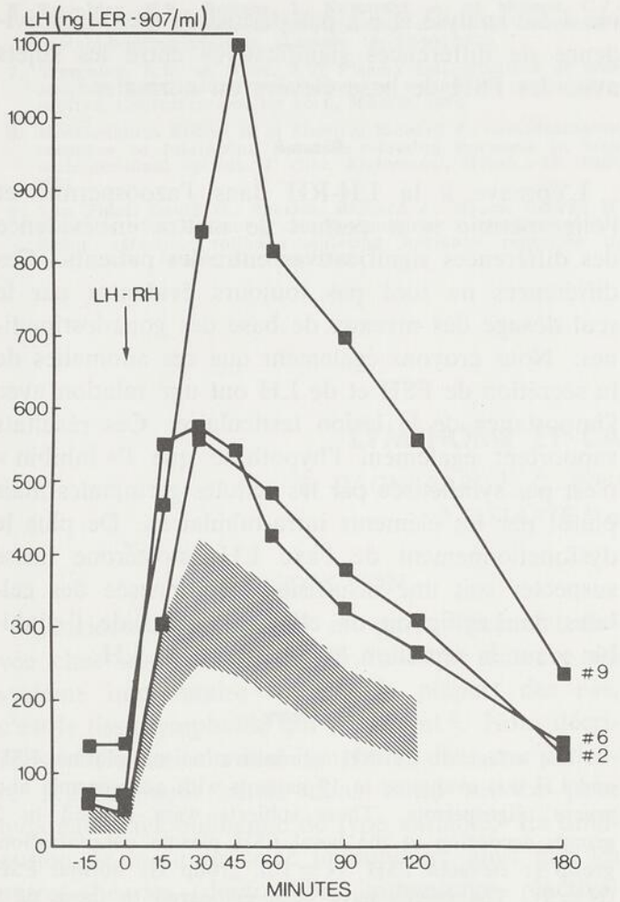


Fig. 5 — Concentrations de LH obtenues après administration de 100 mcg de LH-RH s/c chez les patients #2, #6 et #9 du groupe II. La zone grise représente la réponse des sujets normaux (moyenne ± E.T.).

de FSH comparable à celle du groupe de patients souffrant d'hypogonadisme hypergonadotrophique; B, étant ceux dont la libération de FSH est supérieure à celle des sujets normaux mais inférieure à celle du groupe IV.

Dans le Tableau IV, on peut constater que les 2 patients appartenant au groupe I-A ont un déficit complet de la spermatogénèse; les cellules germinales sont absentes et seules les cellules de Sertoli sont présentes. Parmi les 8 sujets du groupe I-B, 4 ont eu jusqu'à maintenant une biopsie testiculaire: 3 avaient une hypospermatogénèse importante touchant la majorité des tubules laquelle s'accompagnait d'une sclérohyalinisation tubulaire et/ou d'un épaississement de la membrane basale. Chez le quatrième sujet, l'hypospermatogénèse n'était pas aussi marquée et ne touchait pas plus de 50% des tubules. Parmi les autres patients de ce groupe, 1 souffrait de cryptorchidie bilatérale; l'épreuve au HCG indiquait une activité normale des cellules de Leydig; chez un autre malade, la selle turcique était augmentée de volume mais les différentes épreuves dynamiques visant à démontrer l'intégrité fonctionnelle de l'adénohypophyse s'avéraient normales.

Les patients du groupe II ont des niveaux de base de FSH normaux alors que les taux sériques de LH sont le plus souvent normaux mais parfois élevés. Les concentrations de testostérone chez ces sujets se situent toutes à la limite inférieure de la normale. Les patients de ce groupe peuvent également être divisés en sous-groupes A et B selon l'importance de leur réponse en LH et en FSH après l'administration de la LH-RH. A: étant ceux qui ont une libération exagérée de LH et de FSH au cours de l'épreuve de stimulation des cellules gonadotropes (seules les concentrations de base en FSH les différencient du groupe I-B); B: étant ceux qui ont une libération normale de LH et de FSH.

TABLEAU V
RÉSULTATS DE LA BIOPSIE TESTICULAIRE
CHEZ LES SUJETS DU GROUPE II

Groupe	*Sujets*	*Biopsie testiculaire*
II-A	#2	—
	#6	Hypospermatogénèse
	#9	—
II-B	#1	—
	#3	Biopsie testiculaire normale. Blocage des canaux déférents
	#4	Hypospermatogénèse avec épaississement de la membrane basale des tubules
	#5	Hypospermatogénèse
	#7	Anorchie droite, varicocèle droit très important, spermatogénèse complète
	#8	Biopsie testiculaire normale. Vasographie normale

Dans le Tableau V on peut constater que dans le groupe II-B les anomalies testiculaires sont beaucoup moins marquées si l'on fait exception de l'observation # 4. En effet, la biopsie testiculaire de 3 des 5 malades ne montre aucune anomalie histologique.

DISCUSSION

Il est actuellement reconnu que les concentrations sanguines de FSH dans l'azoospermie ou l'oligospermie sévère peuvent être normales ou élevées [1, 5]. Les études chez l'homme démontrent qu'en l'absence de cellules germinales, les taux de FSH sont élevés [1, 4, 9, 10] et la libération de FSH après administration de LH-RH est exagérée [8]. Nos deux patients du groupe 1-A concordent avec les observations de Mecklenburg et Sherins [8]. Les concentrations de base élevées de LH et la libération exagérée de LH après stimulation des cellules gonodotropes constituent également des arguments en faveur de l'hypothèse de ces auteurs, à savoir qu'il existe chez ces sujets une certaine insuffisance des cellules de Ley-

dig; elle est apparemment compensée si l'on se réfère aux concentrations normales de testostérone. Ce dernier paramètre est d'ailleurs le seul qui différencie nos patients avec aplasie germinale de ceux présentant un hypogonadisme hypergonadotrophique. Les anomalies de la sécrétion de LH chez ces sujets pourraient également s'expliquer par la disparition de l'« inhibin », si l'on accepte que ce principe actif d'origine tubulaire exerce une action inhibitrice non seulement au niveau de la sécrétion de FSH mais également au niveau de la sécrétion de LH.

Dans le groupe 1-B, et II-A, la libération de FSH après administration de LH-RH se situe à un niveau intermédiaire entre les sujets normaux et les patients souffrant d'hypogonadisme hypergonadotrophique. Les anomalies histologiques constatées sur la biopsie testiculaire sont moins marquées que chez les patients avec une aplasie germinale, même si cette évaluation n'est que qualitative, ces constatations vont à l'encontre de l'hypothèse voulant que l'« inhibin » soit sécrétée par les cellules germinales. Si les éléments tubulaires contribuent à la synthèse de cette substance, on peut alors expliquer nos observations par une simple diminution de ce facteur de rétro-régulation. Chez ces patients la réponse au LH-RH, pour ce qui a trait à la LH, est toujours plus importante que celle des sujets normaux. Cette hypersécrétion de LH a été constatée non seulement chez les sujets avec aplasie germinale [8] mais également chez les garçons présentant une hypertrophie testiculaire compensatrice [12] et chez les patients souffrant de la dystrophie myotonique de Steinert [13]. L'hypothèse d'une simple diminution de l'« inhibin » peut expliquer cette observation si l'on accepte que cette hormone puisse avoir un effet de rétro-régulation au niveau de la sécrétion hypophysaire de LH.

Franchimont et coll. [11] rapportent également que certains patients avec azoospermie ou oligospermie peuvent avoir une réponse exagérée à la LH-RH, quoique la majorité de leurs sujets se situent dans les limites de la normale tant pour la FSH que pour la LH. Parmi nos patients, 6 avaient une libération normale de FSH et de LH après administration de LH-RH. Parmi ces sujets on retrouve, tel que prévu, ceux ayant un blocage des canaux déférents. Par ailleurs la spermatogénèse peut être tout à fait normale, tel que noté dans deux cas. L'hypospermatogénèse observée chez les patients # 4 et # 5 démontre qu'une étude quantitative des éléments tubulaires pourra possiblement mieux différencier les patients considérés dans cette étude comme ayant une diminution de la spermatogénèse. Il est à noter cependant que cet aspect du problème a été analysé et n'a pas permis de mettre en évidence de différences significatives entre les sujets avec des FSH de base élevées ou normales [2].

Résumé

L'épreuve à la LH-RH dans l'azoospermie et l'oligospermie nous permet de mettre en évidence des différences significatives entre les patients. Ces différences ne sont pas toujours évidentes par le seul dosage des niveaux de base des gonadostimulines. Nous croyons également que ces anomalies de la sécrétion de FSH et de LH ont une relation avec l'importance de la lésion testiculaire. Ces résultats supportent également l'hypothèse que l'« inhibin » n'est pas synthétisée par les cellules germinales mais plutôt par les éléments intra-tubulaires. De plus le dysfonctionnement de l'axe LH-testostérone laisse suspecter soit une insuffisance compensée des cellules de Leydig ou un effet inhibiteur de l'« inhibin » sur la sécrétion hypophysaire de LH.

Summary

The effect of LH-RH administration on plasma FSH and LH was evaluated in 19 patients with azoospermia and severe oligospermia. These subjects were divided in 2 groups according to the basal FSH plasma concentration; group I: elevated FSH (N = 10); group II: normal FSH (N = 9). The results have been compared to those of 9 normal men (group III) and to 6 patients with hypergonadotrophic hypogonadism (group IV). In group I, 2 cases of germinal aplasia demonstrated a response to LH-RH similar to the one of patients with hypergonadotrophic hypogonadism. In group II, 6 cases responded normally to LH-RH. Other patients have shown an exagerated release of FSH and LH compared to normal men. Those abnormalities of FSH and LH secretion seems to have a relationship to the spermatogenesis as evaluated on testicular biopsy. These results support the hypothesis that inhibin is not synthetised by the germinal cells but by the intra-tubular elements. The abnormalities of the LH-testosterone axis support the concept that a slight but compensated Leydig cell failure exists or that the inhibitory effect of inhibin is also exerted on pituitary LH secretion. Finally we think that the LH-RH stimulation test can be usefull in evaluating the degree of testicular damage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rosen, S.W. et Weintraub, B.D.: Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **32**: 410, 1971.
2. Leonard, John M., Leach, Robert B., Couture, Margaret et Paulsen, Alvin C.: Plasma and urinary follicle-stimulating hormone levels in oligospermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 209, 1972.
3. Kretser, D.M. de, Burger, H.G., Fortune, D., Hudson, B., Long, A.R., Paulsen, C.A. et Taft, H.P.: Hormonal, histological and chromosomal studies in adult males with testicular disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **35**: 392, 1972.
4. Franchimont, P., Millet, D., Vendrely, E., Letawe, J., Legros, J.J. et Netter, A.: Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**: 1003, 1972.
5. Hunter, W.M., Edmond, P., Watson, G.S. et McLean, N.: Plasma LH and FSH levels in subfertile men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **39**: 740, 1974.

6. Tremblay, R.R., Beitens, I., Kowarski, A. et Migeon, C.J.: Measurement of plasma dihydrotestosterone by competitive protein-binding analysis. *Steroids*, **16**: 29-40, 1970.

7. Tremblay, R.R. et Dubé, J.Y. Plasma concentration of free and non TeBG bound testosterone in women on oral contraceptive. *Contraception*, **10**: no 6, 599-606, 1974.

8. Mecklenburg, Robert S. et Sherins, Richard J.: Gonadotrophin response to luteinizing hormone-releasing hormone in men with germinal aplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38**: 1005, 1974.

9. Van Thiel, David H., Sherins, Richard J., Myers, George H. Jr et De Vita, Vincent T. Jr: Evidence for a specific tubular factor affecting follicle-stimulating hormone secretion in man. *J. Clin. Invest.*, **51**: 1009, 1972.

12. Pennisi, Alfred J., Grushkin, Carl M. et Lieberman, Ellin: Gonadal function in children with nephrosis treated with cyclophosphamide. *Am. J. Dis. Child.*, **129**: 315, 1975.

11. Franchimont, P., Valke, J.C., Schellens, A.M.C., Dumoulin, A. et Legros, J.J.: Action de la LH-RH sur le taux des gonadotrophines dans différentes affections endocriniennes. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, **34**: no 5, 491, 1973.

12. Laron, Z., Dickerman, R., Prager-Lewin, R., Keret, R. et Halabe, E.: Plama LH and FSH response to LRH in boys with compensatory testicular hypertrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**: 977, 1975.

13. Sagel, Julius, Distiller, Larry A., Morley, John E. et Hyam, Isaac: Myotonia dystrophica: studies on gonadal function using luteinizing hormone-releasing hormone (LRH). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**: 1110, 1975.

LYMPHOME ET CARENCE IMMUNITAIRE

F. DAGUILLARD [1], C. ROUSSEAU [2], Y. LACOURCIÈRE [3], P. LETARTE [3] et M. TREMBLAY [4]

INTRODUCTION

L'incidence des cancers est particulièrement élevée chez les individus souffrant d'une carence du système immunitaire [1]. Dans la plupart des cas, c'est le tissu lymphoïde qui est atteint [2]. Nous décrirons ici l'apparition d'un lymphome chez une patiente régulièrement suivie dans notre service pour hypogammaglobulinémie de type variable. La diminution de la surveillance immunitaire ainsi que les autres théories (déséquilibre immunitaire, réactivation virale) qui tentent d'expliquer l'apparition d'une telle complication seront ensuite discutées.

PRÉSENTATION DU CAS

M.B., jeune fille de 22 ans, a été hospitalisée le 23 décembre 1974 pour hyperthermie, sudations nocturnes, asthénie, œdème douloureux à la joue gauche, douleurs thoraciques, dyspnée, toux et expectorations purulentes. Ces symptômes sont apparus au cours des jours précédant l'admission et ont continué à évoluer en dépit des antibiotiques administrés par son médecin de famille.

L'histoire du cas situe rapidement le problème: sans aucun antécédent familial notable, on reconnaît que la patiente présente une agammaglobulinémie symptomatique depuis l'âge de 5 ans, et diagnostiquée à l'âge de 19 ans. Son passé médical est chargé: oto-mastoïdites, sinusites, broncho-pneumonies, pneumonies, infections urinaires à répétition. L'éventail des mesures thérapeutiques utilisées depuis lors n'a pas été moins vaste, bien que d'une relative efficacité: antibiotiques, aérosols, drainages posturaux, gammaglobulines, lavages de sinus, Caldwell-Luc, myringotomies, etc. Les complications ont aussi été nombreuses: bronchiectasies et fibrose pulmonaire, hypersensibilité aux antibiotiques et aux gammaglobulines, émergence de souches bactériennes résistantes, infections mycotiques secondaires.

La patiente a donc été admise pour ce qui semblait être, de prime abord, une problème infectieux toxique: elle est pâle, amaigrie, fébrile, dyspnéique; elle présente des douleurs à l'hémiface gauche et des douleurs thoraciques diffuses. L'examen a révélé les points suivants: myringotomie bilatérale, œdème douloureux à la joue gauche, nombreuses adénopathies douloureuses et indurées (1 — 3 cm) situées dans les régions cervicale bilatérale, sous-mandibulaire, sous-claviculaire, axillaire et inguinale. Le rythme cardiaque est régulier à 140/mn. L'auscultation est normale. La tension artérielle est à 110/70. Il existe un léger tirage intercostal et l'auscultation pulmonaire laisse entendre de nombreux râles principalement d'origine bronchique. La rate est palpable à 4 cm sous le rebord costal (ligne médio-claviculaire). Les doigts sont en baguettes de tambour. Le reste de l'examen est sensiblement normal.

Les examens sanguins montrent une anémie microcytaire (Hb 8.9, vgm 68) avec déviation à gauche de la formule blanche. La sédimentation est très accélérée (58 mm/h).

La radiographie des sinus met en évidence une sinusite maxillaire gauche. Quant à la radiographie pulmonaire, non seulement elle laisse voir des signes de bronchiectasies mais elle montre de plus la présence d'un gros nodule de forme ovale occupant l'angle trachéo-bronchique droit (Fig. 1). La scintigraphie pan-corporelle (Ga^{67}) vient aussi confirmer

Départements d'immunologie [1], d'hématologie [2], de médecine [3] et de pathologie [4], Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur Fritz Daguillard, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boulevard Laurier, Québec G1V 4G2.

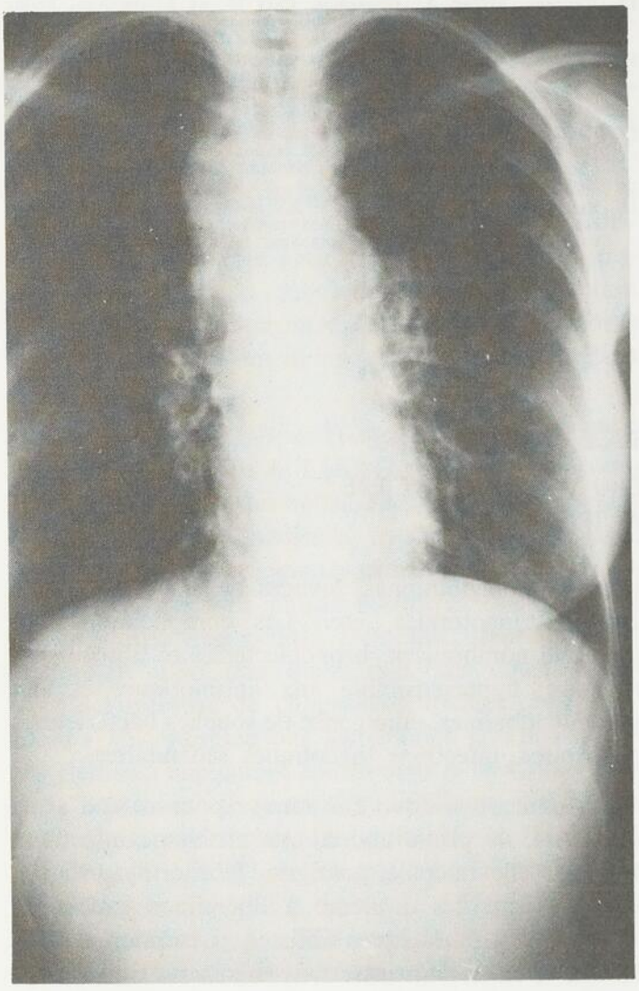


Fig. 1 — Radiographie pulmonaire (décembre 1974) montrant une importante masse médiastinale qui devait disparaître complètement après deux traitements de chimiothérapie.

cette masse et montre des zones d'hypercaptation diffuse au niveau de toutes les aires ganglionnaires, des deux épaules, des os iliaques et des deux têtes fémorales. Le foie et la rate sont aussi plus volumineux (Fig. 2).

Sous l'effet d'un traitement anti-infectieux intensif, l'état général de la patiente s'est amélioré suffisamment pour permettre de procéder à la biopsie ganglionnaire et médullaire. Les ganglions et la moelle osseuse sont infiltrés par un processus lymphomateux malin de type histiocytaire diffus.

Considérant l'extension de la maladie, une polychimiothérapie de type M.O.P.P. a été entreprise et au cours des semaines qui ont suivi, l'état de santé de la patiente s'est amélioré considérablement avec cependant une tolérance médicamenteuse difficile.

Après trois mois de chimiothérapie et disparition des signes cliniques d'évolution lymphomateuse, les épisodes infectieux ont recommencé à se succéder (otites, pneumonies) et ont obligé la patiente à de longs séjours hospitaliers. Progressivement, l'état général s'est détérioré et elle est décédée le 19 août 1975 dans un état toxi-infectieux et cachectique avancé.

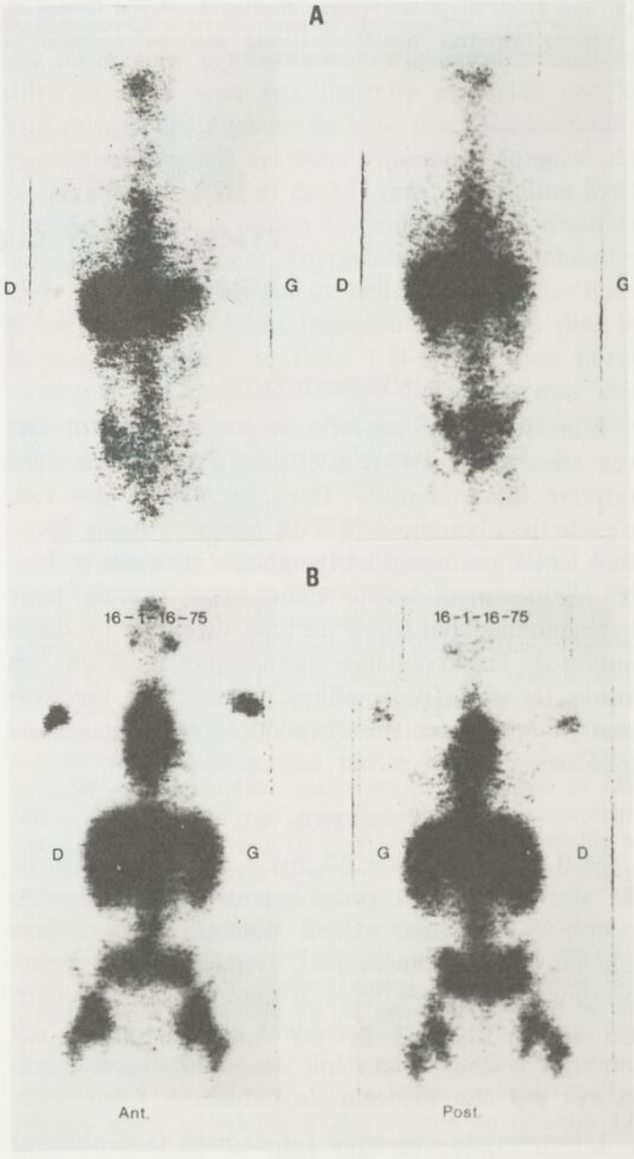


Fig. 2 — A) Scintigraphie pan-corporelle avec Gallium^{67} chez un témoin. Elle montre une activité intense mais normale au niveau du nasopharynx, sternum, foie, rate et bassin.

B) Scintigraphie du malade. Elle montre une hypercaptation au niveau des ganglions cervicaux, des deux épaules, du médiastin antérieur, des ganglions para-aortiques, du foie, de la rate, du bassin et des deux têtes fémorales. Ces foyers d'hypercaptation suggèrent la présence d'une atteinte lymphomateuse disséminée.

L'autopsie pratiquée le même jour a révélé la présence d'une septicémie à *pseudomonas;* elle a confirmé la présence du processus néoplasique généralisé et celle de bronchiectasie compliquée d'une pneumonie.

ÉTUDES IMMUNOLOGIQUES

Le taux des gammaglobulines par électrophorèse était extrêmement bas. Le dosage des différentes classes d'immunoglobulines (Ig) par immunodiffusion (Immunoplates, Hyland Labs) révéla des taux d'IgG à 300 mg%, d'IgA à 12 mg% et d'IgM à 10 mg%. Les isoagglutinines étaient absentes du sérum.

Après plusieurs injections d'anatoxine tétanique, la malade se montre incapable de produire des anticorps contre cet antigène.

Les réponses prolifératives des lymphocytes en présence de mitogènes polyclonaux (PHA, PWM) et d'antigènes spécifiques (candida, varidase), étudiées par une méthode précédemment décrite [3], étaient nettement inférieures à la normale (Tableau I).

TABLEAU I

RÉPONSES PROLIFÉRATIVES DES LYMPHOCYTES

Stimulants	*Incorporation de la thymidine tritiée (cpm)*			
	1971		*1972*	
	Patient	*Témoin*	*Patient*	*Témoin*
Nil	89	1,121	1,687	2,290
PHA	15,126	41,951	11,609	36,832
PWM	4,672	24,520	12,931	20,536
Varidase	10,210	26,668	—	—
Candida	155	16,210	1,755	5,412

Le nombre de cellules T, estimé par le test des rosettes naturelles avec hématies de mouton (méthode de Stjernsward) [4], était normal. Le pourcentage de cellules B décelé par la présence d'Ig de membrane se situait dans les limites inférieures de la normale

L'examen histopathologique du ganglion révélait une infiltration diffuse de cellules contenant un ou deux nucléoles souvent très visibles (Fig. 3).

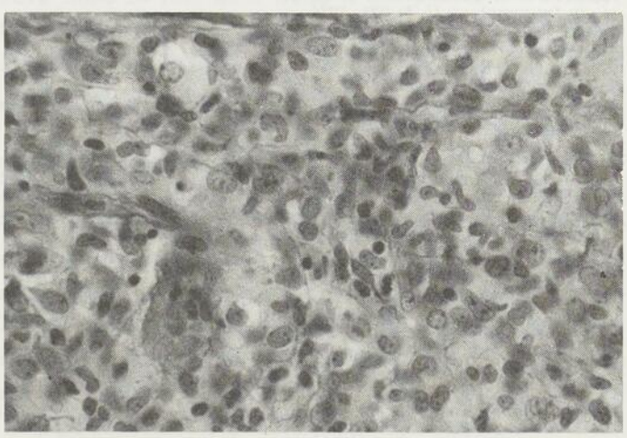


Fig. 3 — Ganglion: au fort grossissement, on note que le tissu lymphatique normal est remplacé par des plages de cellules à noyaux vésiculeux contenant généralement un ou deux nucléoles plus ou moins proéminents. Ces noyaux légèrement encochés reposent dans un cytoplasme faiblement acidophile, à limites imprécises.

DISCUSSION

En attribuant une fonction de « surveillance » au système immunitaire, Thomas et Burnet laissaient clairement entendre que le rôle essentiel de cette surveillance était d'éliminer les cellules cancéreuses [5, 6]. Cette théorie a paru trouver une confirmation dans les cancers qui frappent fréquemment les malades souffrant d'une carence du système immunitaire [1]. Cependant une étude plus attentive révèle que tous les types de cancers ne frappent pas indistinctement ces malades. Quand un cancer apparaît chez un individu immunodéficient, il atteint, dans près de 80 pour cent des cas, le système lymphoïde [2].

Cette observation a nécessité une réévaluation de la théorie de Thomas et Burnet. Elle suggère notamment que l'apparition puis la multiplication de cellules cancéreuses au sein du tissu lymphoïde doivent être attribuées non à la diminution de la surveillance immunitaire mais plutôt à la prolifération incontrôlée des cellules immunocompétentes soumises à une stimulation antigénique excessive [7].

On connaît actuellement deux types de lymphocytes, les T et les B, ces derniers pouvant se transformer en plasmocytes qui sécrètent des anticorps. La cellule T exerce un contrôle qui augmente ou diminue la production d'anticorps par les cellules B [8]. Récemment, notre laboratoire ainsi que d'autres centres ont démontré que les cellules T pouvaient également inhiber la prolifération lymphocytaire induite par des stimulants polyclonaux [9, 10].

Chez notre malade, on retrouvait des cellules B mais qui semblaient incapables d'accéder au stade de sécrétion ou d'excrétion des anticorps. Les lymphocytes T étaient également atteints comme en témoignent la diminution de la réponse aux mitogènes et l'absence de réactions cutanées d'hypersensibilité retardée. Dans ce cas, l'absence de l'effet régulateur des cellules T pourrait expliquer la prolifération maligne.

La morphologie du ganglion correspondait à celle du lymphome malin histiocytaire bien différencié, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé. Cependant, d'après Lukes et Collins [11], le lymphome malin histiocytaire est très rare. Dans la plupart des cas, on serait en présence d'une prolifération d'immunoblastes. Récemment d'ailleurs, Stein et Coll. [12] ont montré que des cellules sarcomateuses ayant l'apparence de réticulocytes, contenaient souvent des immunoglobulines, ce qui suggère que ce type de lymphome provient plutôt des cellules B. Chez notre malade, de nombreuses cellules ganglionnaires dotées de nucléoles très visibles, faisaient

penser à des lymphocytes stimulés. En utilisant donc la classification de Lukes et Collins, le cas que nous venons de décrire serait de préférence un sarcome immunoblastique, résultant possiblement d'une prolifération anormale des cellules B bloquées à un stade de leur différenciation.

Le rôle des virus du groupe herpès dans l'apparition des cancers chez les individus immunodéficients mérite également d'être considéré. Un virus de ce groupe, le virus E.B., est étroitement associé à un cancer fréquent dans certaines régions d'Afrique centrale, le lymphome de Burkitt. On ne peut encore affirmer que le virus E.B. soit l'agent causal du lymphome de Burkitt, mais on sait que les virus du groupe herpès sont responsables de cancers et de leucémies chez l'animal [13].

Au contraire des virus de la poliomyélite, de la rubéole et de la rougeole, les virus du groupe herpès ne sont pas éliminés mais persistent dans l'organisme sous une forme latente (provirus). A la faveur de certaines circonstances, le provirus déjà incorporé au noyau peut perturber les mécanismes de division cellulaire. La circonstance la plus favorable au réveil du provirus semble l'hyperstimulation d'un système immunitaire déficient comme le démontre l'apparition de certains cancers ou l'excrétion de virus chez les femmes enceintes, les greffés et les individus immunodéficients [13, 14]. Chez le greffé, l'atteinte immunitaire est secondaire à l'administration d'immunosuppresseurs; chez la femme enceinte, elle résulte vraisemblablement d'un état physiologique propre à la grossesse Dans les deux cas, l'hyperstimulation est due à la présence de tissus génétiquement différents (fœtus ou organe greffé).

La réactivation des virus du groupe herpès présente un risque certain chez les individus immunodéficients. Des travaux suggèrent que l'IgG antivirale peut empêcher la réactivation d'un virus latent [15]. Si ces travaux sont confirmés, des injections de gammaglobulines ayant un fort taux d'anticorps dirigés contre les virus du groupe herpès se révéleront peut-être bénéfiques aux malades souffrant de carence immunitaire. En attendant, les gammaglobulines ordinaires devraient être administrées régulièrement à ces malades, car les anticorps qu'elles contiennent neutralisent en partie les stimulations antigéniques responsables sans doute du réveil viral.

Résumé

Nous décrivons l'apparition d'un lymphone chez une malade souffrant d'hypogammaglobulinémie. Les critères histopathologiques définis par l'Organisation Mondiale de la Santé permettent de ranger ce lymphome parmi ceux de type histiocytaire. Cependant la présence dans le ganglion de cellules dotées de nucléoles très visibles fait penser à l'existence de lymphocytes stimulés. Nous discutons du rôle du déséquilibre immunitaire et de la réactivation d'un virus oncogène dans l'étiologie d'une prolifération maligne qui aurait pour origine des cellules B anormales soumises à une stimulation antigénique permanente.

Summary

We have described the appearance of a lymphoma in a patient with hypogammaglobulinemia. Although the ordinary criteria (WHO classification) led us to characterize this tumor as a histiocytic sarcoma, we nonetheless noticed the presence in the lymph node of cells with prominent nucleoli and which resembled stimulated lymphocytes. We have discussed the role of immune imbalance and of the reactivation of oncogenic viruses in the etiology of a malignant cell proliferation which possibly began in abnormal B cells subjected to chronic antigenic stimulation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dent, P.B., Peterson, R.D.A. et Good, R.A.: The relationship between immunologic function and oncogenesis. *In Birth Defects*, **4**: 443, 1968.
2. Schwartz, R.S.: Immunoregulation, oncogenic viruses and malignant lymphomas. *Lancet*, **1**: 1266, 1972.
3. Daguillard, F., Heiner, D.C., Richter, M. et Rose, B.: The response of leucocytes of agammaglobulinemia subjects to phytohebagglutinin and anti-immunoglobulin serum. *Clin. exp. Immunol.*, **4**: 203, 1969.
4. Stjernsward, J., Jondal, M., Vanky, F., Wigzell, H. et Sealy, R.: Lymphopenia and change in distribution of human T and B lymphocytes in peripheral blood induced by irradiation of mammary carcinoma. *Lancet*, **i**: 1352, 1972.
5. Thomas, L.: Discussion in Cellular and Humoral aspects of the Hypersensitivity States, éd., H.S. Lawrence, p. 529, Cassell, London, 1959.
6. Burnet, F.M.: Immunological recognition of self. *Science*, **133**: 307, 1961.
7. Schwartz, R.S.: Immunosuppression and neoplasia. *Progress in Immunology II*, **5**: 231, 1974.
8. Dutton, R.W.: T-cell factors in the regulation of the B-cell response. In The Immune system: genes, receptors, signals. (Edit.: E.E. Sercarz, A.R. Williamson, C.F. Fox), Academic Press, New York, 1974.
9. Tardieu, M. et Daguillard, F.: Fractionated T lymphocytes can inhibit mitogenic responses through dialysable factors. *Cell. Immunol.*, **19**: 148, 1975.
10. Folch, H. et Waksman, B.H.: Regulation of lymphocyte responses *in vitro*. V. Suppressor activity of adherent and nonadherent rat lymphoid cells. *Cell. Immunol.*, **9**: 12, 1973.
11. Lukes, R.J. et Collins, R.D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer*, **34**: 1488, 1974.
12. Stein, H., Lennert, K. et Parwaresch, M.R.: Malignant lymphomas of B cell type. *Lancet*, **2**: 855, 1972.
13. Matas, A.J., Simmons, R.L. et Najarian, J.S.: Chronic antigenic stimulation, herpesvirus infection, and cancer in transplant recipients. *Lancet*, **i**: 1277, 1975.
14. Congenital cytomegalovirus infection — more problems. *Lancet*, **i**: 845, 1974.
15. Stevens, J.G. et Cook, M.L.: Maintenance of latent herpetic infections. An apparent role for anti-viral IgG. *J. Immunol.*, **113**: 1685, 1974.

DIABÈTE SUCRÉ INSULINO-DÉPENDANT ASSOCIÉ À UN PHÉOCHROMOCYTOME ASYMPTOMATIQUE

Colette ST-YVES [1], André NADEAU [2], Guy SAUCIER [2], Michel E. AZOUZ [3], Michel TREMBLAY [4] et Roland-R. TREMBLAY [2]

Centre Hospitalier de l'Université Laval

INTRODUCTION

Les effets métaboliques des catécholamines sont nombreux et variés [1]; en particulier l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline est bien connu et s'explique principalement par une augmentation de la glycogénolyse par activation du système adényl cyclase-AMP cyclique [2], mais aussi par une action inhibitrice directe de l'adrénaline sur la sécrétion de l'insuline [3]. Aussi, l'intolérance au glucose est un phénomène fréquent dans les états d'hypersécrétion de catécholamines, même si le diabète insulino-dépendant n'est pas retrouvé fréquemment dans les cas de phéochromocytome [4]. Récemment, nous avons pu recueillir l'observation d'un malade opéré pour un phéochromocytome bilatéral asymptomatique et qui nécessitait, depuis plusieurs années, des soins médicaux pour l'équilibre d'un diabète insulino-dépendant. La découverte de cette tumeur, vraisemblablement associée à un cancer médullaire de la thyroïde, avait été faite dans le cadre de l'évaluation des membres d'une famille où on avait précédemment découvert d'autres cas de syndrome de Sipple [5], maladie héréditaire probablement transmise selon un mode autosomal dominant [6] et appartenant à un spectre de six syndromes familiaux décrits par Schimke [7]. L'intérêt de cette observation réside principalement dans l'évolution du diabète après résection du phéochromocytome, mais plus spécialement encore dans le fait qu'il nous a été possible d'évaluer la réponse insulinique endogène au tolbutamide avant et après chirurgie.

OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur R.G., 50 ans, est un diabétique insulino-dépendant depuis l'âge de 41 ans, bien contrôlé avec une dose d'insuline quotidienne moyenne de 40 unités. En mars 1974, l'évolution d'une rétinopathie diabétique nécessite une photocoagulation des vaisseaux de l'œil. L'anamnèse familiale (syndrome de Sipple) justifie, à cette occasion, une évaluation endocrinienne, même si le malade ne présente aucun symptôme ou signe physique évocateur d'une tumeur à cellules chromaffines. L'excrétion de l'acide vanilmandélique (AVM) se chiffre alors à 47 mg/24 heures (N: 1.8 à 7.1 mg/24 h) et la scintigraphie thyroïdienne révèle une zone d'environ 1 cm ne fixant pas l'iode radioactif. Suggestifs, ces résultats préliminaires méritent d'être confirmés. En juillet 1975, alors que le malade reçoit une diète appropriée, l'excrétion urinaire de l'AVM, de l'adrénaline et de la noradrénaline est mesurée à 3 reprises. Tel qu'indiqué dans le Tableau I, les 3 paramètres sont

TABLEAU I

EXCRÉTION URINAIRE DE L'ACIDE VANILMANDÉLIQUE (AVM), DE L'ADRÉNALINE (A) ET DE LA NORADRÉNALINE (NA) EN PÉRIODE PRÉOPÉRATOIRE CHEZ UN MALADE PORTEUR DE PHÉOCHROMOCYTOMES

Date	*Volume urinaire cc/24 hres*	*Créatinine g/vol.*	*AVM mg/24 hres*	*A µg/24 hres*	*NA µg/24 hres*
15-07-75	2700	1.2	113.0	123.0	2475.0
16-07-75	2200	1.2	106.0	254.0	2038.0
22-07-75	1800	1.0	97.0	1135.0	455.0

Valeurs normales: AVM: 1.8 à 7.1 mg/24 hres
A: 9 à 26 µg/24 hres
NA: 0 à 105 µg/24 hres

compatibles avec l'existence d'un phéochromocytome. Parallèlement, dans le plasma, l'adrénaline (1.23 et 1.34 µg/l) et la noradrénaline (2.73 et 2.86 µg/l) se situent à des niveaux habituellement rencontrés en présence de tumeurs médullaires fonctionnelles. Cette hypersécrétion de catécholamines n'entraîne toutefois pas d'hypertension artérielle soutenue; on notera, à 2 reprises seulement, au cours de cette hospitalisation, des chiffres tensionnels de l'ordre de 180/100 mm Hg tout à fait asymptomatiques pour le malade. Quinze mois après la première scintigraphie thyroïdienne, l'image de la glande demeure inchangée. Le calcium total et ionisé varie dans les limites de la normale, mais la calcitoninémie plasmatique est très élevée, 3 à 5 ng/ml (N: < 0.10 à 0.35). Au cours d'une infusion de gluconate de calcium (15 mg/kg dans 500 ml de soluté salin) d'une durée de 4 heures, la calcitonine s'élève à 9.3 et 7.2 ng/ml respectivement après 120 et 240 minutes. Une épreuve i.v. au tolbutamide (1 g), pratiquée dans le but d'apprécier la capacité résiduelle du

[1] Résidente en endocrinologie, C.H.U.L.
[2] Professeur agrégé, département de médecine.
[3] Membre du département de radiologie.
[4] Professeur adjoint, département de pathologie.

Demande de tirés à part: Roland-R. Tremblay, Département d'endocrinologie, Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Québec G1V 4G2.

pancréas à sécréter de l'insuline, s'avère intéressante avant de procéder à l'exérèse du tissu tumoral: au cours de l'épreuve, l'insuline totale, mesurée après dissociation des complexes insuline-anticorps anti-insuline et extraction au polyéthylène glycol, s'élève discrètement sans répercussion sur les niveaux de glycémie (Fig. 1). Finalement, l'exploration des

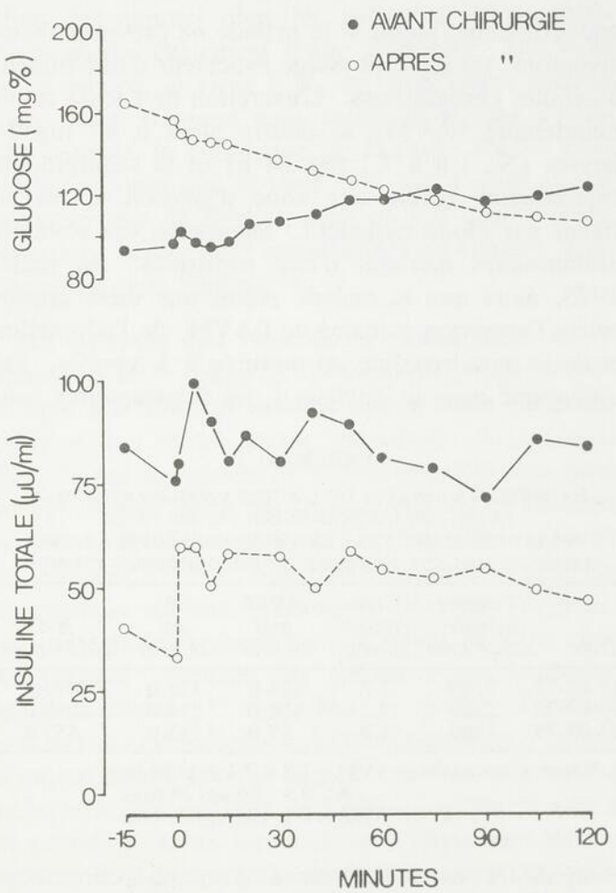


Fig. 1 — Variation de la glycémie et de l'insulinémie totale au cours du test au tolbutamide (1 g I.V. au temps 0') avant et après exérèse du phéochromocytome.

loges suprarénales est réalisée à la suite d'une urographie par perfusion du produit de contraste: les coupes tomographiques montrent un abaissement du rein droit et laissent suggérer que cette anomalie est attribuable à une masse d'environ 10 à 12 cm de diamètre. La région contralatérale est d'apparence normale (Fig. 2).

Après une période de traitement conventionnel à la phénoxybenzamine et à l'acétate de cortisone, on procède à une aortographie abdominale immédiatement avant l'étape chirurgicale. L'aortographie révèle la présence de deux énormes masses suprarénales (Fig. 3). Lors de la chirurgie, les tumeurs gauche et droite pèsent respectivement 600 et 279 g; à la coupe, leur aspect est blanchâtre, elles sont parsemées de traînées hémorragiques et renferment

Fig. 2 — Urographie intraveineuse. L'incidence oblique, à 9 minutes, montre du côté droit un rein dont le pôle supérieur est aplati (flèches) par une masse en position suprarénale et à l'hypocondre gauche une calcification curvilinéaire (tête de flèche). Le rein gauche n'est pas déplacé.

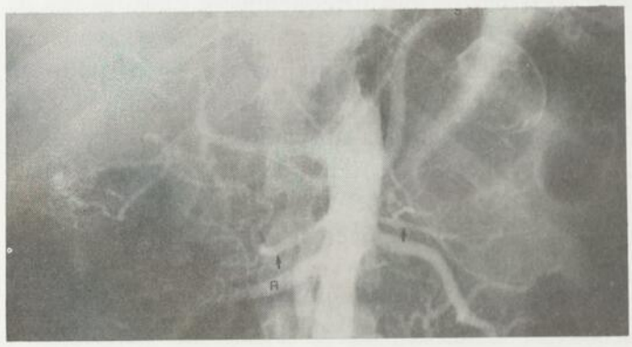


Fig. 3 — Aortographie abdominale. Le film de face en phase artérielle montre deux énormes masses suprarénales bien vascularisées, avec hypertrophie des artères surrénaliennes moyennes (flèches). La masse droite abaisse l'artère rénale (R) dès son origine et la gauche, qui est moins vascularisée, soulève l'artère splénique (S). La calcification à gauche fait partie de la tumeur.

plusieurs foyers de dégénérescence kystique. L'histologie montre que l'ensemble des cellules tumorales a les caractéristiques tinctoriales des granules chromaffines. De plus, l'ultrastructure révèle la présence de grandes cellules à cytoplasme clair renfermant de nombreux granules de sécrétion entourés d'une membrane limitante (Fig. 4). Le contenu en noradrénaline de 2 fragments, prélevés au hasard, de chacune des tumeurs s'avère relativement constant (2 à 4 mg/g de tissu), alors que l'adrénaline se retrouve à des niveaux significativement plus élevés dans la surrénale gauche (6.2 mg/g) que droite (1 mg/g). Ces concentrations sont largement supérieures à celles retrouvées dans du tissu surrénalien normal où les catécholamines totales varient entre 0.25 et 1.0 mg/g de tissu; dans ces circonstances, le rapport adrénaline/noradrénaline est de 4:1, ce qui n'est pas le cas ici.

Fig. 4 — Ultrastructure des tumeurs: caractérisée par une grande quantité de grains de sécrétion entourés d'une membrane limitante. Ces grains sont arrondis, souvent ovales et parfois incurvés. Deux types ont pu être identifiés. L'un formé de grains denses, opaques, varie de 1420 à 4200 A (moyenne 2850 A) et peut correspondre aux grains de sécrétion de la noradrénaline. L'autre grain généralement plus volumineux est non opaque et finement granulaire. Son diamètre varie de 1700 à 4800 A avec une moyenne de 3500 A. Ce dernier peut correspondre aux grains de sécrétion de l'adrénaline. La proportion des grains denses par rapport aux grains granuleux semble à peu près égale quoiqu'elle peut varier d'une cellule à l'autre. La présence de ces grains de sécrétion apparentés à de la médullaire normale confirme le diagnostic de phéochromocytome.

Au cours de la période postopératoire, la tension artérielle du malade demeure stable et la glycémie varie entre 90 et 150 mg% pendant la première semaine, sans insulinothérapie. La reprise de l'épreuve au tolbutamide permet de mettre en évidence une réponse insulinique rapide, modérée sans doute, prolongée, et compatible avec une certaine réserve insulinique mais de toute façon améliorée par rapport au test préopératoire, surtout si l'on remarque la chute glycémique enregistrée. Par ailleurs, les catécholamines plasmatiques et urinaires (Tableau II) se normalisent.

TABLEAU II

EXCRÉTION URINAIRE DE L'ACIDE VANILMANDÉLIQUE (AVM), DE L'ADRÉNALINE (A) ET DE LA NORADRÉNALINE (NA) APRÈS L'EXÉRÈSE DES 2 TUMEURS SURRÉNALIENNES

Date	*Volume urinaire cc/24 hres*	*Créatinine g/vol.*	*AVM mg/24 hres*	*A µg/24 hres*	*NA µg/24 hres*
01-08-75	1500	0.7	7.8	6.0	46.0
02-08-75	1800	1.0	8.2	1.0	67.0
03-08-75	2800	1.0	8.8	7.0	37.0
04-08-75	2400	0.9	4.6	4.0	44.0

Valeurs normales: AVM: 1.8 à 7.1 mg/24 hres
A: 9 à 26 µg/24 hres
NA: 0 à 105 µg/24 hres

DISCUSSION

Cette observation, remarquable par l'apparente simplicité du problème clinique, illustre toutefois l'importance de prendre en considération l'anamnèse familiale des malades; en effet, le diabète sucré se retrouve, en l'occurrence, associé à deux énormes tumeurs surrénaliennes et, vraisemblablement, à un cancer médullaire de la thyroïde avec hypercalcitoninémie chez un homme de 50 ans. Il est intéressant de noter que l'hypersécrétion de catécholamines ne s'est extériorisée tout au plus que sur le plan métabolisme glucidique, le malade ne se plaignant que peu de symptômes suggestifs d'une hypertonie adrénergique, si l'on excepte une agressivité mal contenue.

L'influence des catécholamines sur le métabolisme du glucose fut rapportée initialement par Wilenko en 1912 [8]. Ultérieurement, Porte et coll. démontrèrent l'effet inhibiteur de l'adrénaline et de la noradrénaline sur la sécrétion insulinique [3]. Selon ces auteurs, les catécholamines suppriment la réponse insulinique à des stimuli comme le glucose ou le tolbutamide, inhibition médiée par un récepteur adrénergique au niveau du pancréas et supprimée par un bloquant alpha-adrénergique (phentolamine) [9]. L'adrénaline et la noradrénaline agiraient de façon similaire à une dose équivalente, mais les effets de la noradrénaline seraient moindres [10].

Dans le phéochromocytome, on observe un trouble de glycorégulation dans 25% des cas. On signale un diabète permanent dans 3% des cas [11]. L'effet hyperglycémiant des catécholamines s'expliquerait par 4 mécanismes principaux: 1° diminution de la sécrétion insulinique au niveau du pancréas; 2° augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire; 3° diminution de la captation du glucose par le muscle; 4° augmentation de la lipolyse [12].

Dans une étude de Vance et coll. [13] chez des malades porteurs d'un phéochromocytome, on a remarqué un retard de sécrétion insulinique lors de l'hyperglycémie orale; cette anomalie s'est corrigée après l'exérèse de la tumeur. Une épreuve au tolbutamide faite chez un malade faisant partie de cette étude a montré une réponse insulinique très faible avec une chute retardée de glucose. La résection du phéochromocytome améliora de façon dramatique la réponse du glucose et de l'insuline lors de la reprise du test.

L'épreuve au tolbutamide pratiquée chez notre malade en période préopératoire n'a pas entraîné de diminution de la glycémie et la réponse insulinique fut faible quoique suggestive d'une capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline chez ce malade diabétique depuis 9 ans. Après la résection du phéochromocytome, le tolbutamide fit diminuer modérément et progressivement la glycémie; parallèlement, la sécrétion insulinique fut rapide, modérée et pro-

longée. Nous avons inscrit cette amélioration dans le contexte de la diminution des catécholamines circulantes. De plus, les besoins en insuline du patient sont passés progressivement de 32 unités en période préopératoire à 12 unités au cours de sa convalescence. Par la suite, malgré la normalisation des catécholamines plasmatiques, le malade est demeuré insulino-dépendant.

Y a-t-il une relation entre le phéochromocytome et le diabète sucré de ce patient ? Ayant toujours été asymptomatique d'une hypersécrétion de catécholamines, il est difficile de préciser le moment de l'apparition de la tumeur. Celle-ci a pu précéder de quelques années le début du diabète. Par contre, dans la plupart des études, le diabète noté était chimique, avec normalisation après la chirurgie. Cependant, 3% des malades demeurent diabétiques de façon permanente.

En bref, le diabète sucré de monsieur R.G. peut être simplement le résultat du déterminisme génétique; dans ce cas, l'extériorisation de la maladie a pu être accélérée par l'hypersécrétion de catécholamines. Ce diabète peut être imputé également à des lésions pancréatiques irréversibles ou partiellement réversibles à long terme, lésions causées par le phéochromocytome: l'évolution du diabète sucré nous orientera possiblement vers l'une ou l'autre des hypothèses mentionnées.

Résumé

Un phéochromocytome asymptomatique a été mis en évidence chez un malade âgé de 50 ans connu comme diabétique insulino-dépendant depuis plusieurs années. Cet homme était membre d'une fratrie où de nombreux cas de syndrome de Sipple étaient connus. La résection du tissu chromaffinien fut accompagnée d'une diminution significative des besoins en insuline (32 à 12 unités) du malade. Avant la chirurgie, la réponse insulinique au tolbutamide était de faible amplitude et sans effet sur la glycémie; à la suite de la chirurgie, cette réponse fut plus importante et associée à une chute de la glycémie. Cette observation met donc en relief l'effet des catécholamines sur la sécrétion insulinique et le métabolisme glucidique.

Summary

An asymptomatic pheochromocytoma has been observed in a well-known 50 years old insulin-dependent diabetic patient. He was a member of a large kindred affected by the Sipple syndrome. The resection of the chromaffin cells was followed by a significant decrease in the insulin requirements (32 to 12 units) of the patient. Prior to surgery, the insulin response to talbutamide infection was of slight amplitude and without effect on glycemia; after surgery, this response was higher and associated with a decrease of glycemia. This observation illustrates the effect of catecholamines on the insulin secretion and the glucose metabolism.

BIBLIOGRAPHIE

1. Himms-Hagen, J.: Effects of catecholamines on metabolism, in Catecholamines, Blaschko, H. et Muscholl, E., éditeurs, Springer-Verlag, 1972.
2. Sutherland, E.W. et Robinson, G.A.: The role of cyclic 3′-5′-AMP in responses to catecholamines and other hormones. *Pharmacol. Rev.*, **18**: 145-161, 1966.
3. Porte, D. Jr, Graber, A.L., Kuzuya, T. et Williams, R.H.: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J. Clin. Invest.*, **45**: 228-236, 1966.
4. Hazard, J. et Lafitte, A.: Les phéochromocytomes avec diabète sucré. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, **75**: 408-411, 1959.
5. Sipple, J.H.: The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Amer. J. Med.*, **31**: 163-166, 1961.
6. Goldstein, Joseph L. et Motulsky, Arno G.: Genetics and Endocrinology. Textbook of Endocrinology, Fifth Edition, pp. 1004-1029.
7. Schinke, R.N.: In the Clinical Delineation of Birth Defects. X. The Endocrine System. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1971, pp. 55-65.
8. Wilenko, G.G.: Uber den Einfluss des Adrenalins auf den respiratorischen Quotienten und du Wirkungsweise des Adrenalins. *Biochem. Z.*, **42**: 44-58, 1912.
9. Porte, D.: Receptor mechanism for inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J. Clin. Invest.*, **46**: 86-94, 1967.
10. Bearn, A.G., Milling, B. et Sherlock, S.: The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man. *J. Physiol.*, **115**: 430-431, 1951.
11. Passa, P., Gourgon, R., Matte, G., Sarente, P., Maria, J. et Canivit, J.: Phéochromocytome avec diabète sucré révélé par une insuffisance circulatoire aiguë. *La Nouvelle Presse Médicale*, 22 janvier 1972, 1, no 4.
12. Steinberg, D.: Catecholamine stimulation of fat mobilization and its metabolic consequences. *Pharmacol. Rev.*, **18**: 217-235, 1966.
13. Vance, J.E., Buchanan, Keith D., O'Hara, David, Williams, Robert H. et Porte, Daniel Jr: Insulin and Glucagon Responses in Subjects with pheochromocytoma: Effect of Alpha adrenergic blockade. *J. Clin. Endocr.*, **29**: 911-916, 1969.

EFFET DE LA NORÉTHINDRONE ET DU d-NORGESTREL SUR LA RÉPARTITION DES ANDROGÈNES PLASMATIQUES CHEZ LA FEMME NORMALE [1]

Roland R. TREMBLAY [2] et Jean Y. DUBÉ [3]

La répartition de la testostérone plasmatique est maintenant bien connue; en effet, cette hormone est liée, avec une plus ou moins grande affinité, à différentes protéines plasmatiques, mais elle existe aussi sous une forme libre [1]. On peut donc présumer que toute altération dans les mécanismes de liaison du stéroïde se traduira par des modifications de sa fraction libre, forme active de l'hormone au niveau cellulaire. C'est ainsi qu'à la suite de quelques observations cliniques suggérant une relation étroite entre l'utilisation de d-norgestrel et l'apparition d'un hirsutisme chez de jeunes femmes adultes sans évidence de dysendocrinie, il nous a semblé important d'étudier, chez des sujets normaux, l'effet de deux contraceptifs oraux sur la répartition de la testostérone plasmatique. À titre de complément à ces observations, nous avons également étudié, *in vitro,* en nous référant à la progestérone, l'effet de la noréthindrone et du d-norgestrel sur la mesure de la protéine de liaison des androgènes (Testosterone-estradiol Binding Globulin ou TeBG), de la testostérone libre et non liée à la TeBG.

SUJETS ÉTUDIÉS

Une population de 20 femmes adultes normales, en phase folliculaire d'un cycle menstruel normal, constitue l'élément de base de cette étude. Ces femmes dont l'âge variait entre 23 et 30 ans ne recevaient aucune forme de médication depuis au moins 1 semaine avant le prélèvement sanguin unique qui fut effectué entre 09.00 et 11.30 du matin.

Deux groupes analogues de femmes adultes en excellente santé, dont l'âge a varié entre 20 et 34 ans, furent également étudiés. Le premier groupe recevait la médication # 1 (Ortho-Novum 1/50) et le second groupe était traité avec la médication # 2 (Ovral) depuis au moins 3 mois avant le prélèvement sanguin unique qui fut effectué entre le 10e et le 20e jour de ce cycle anovulatoire. Ces femmes sélectionnées au hasard prenaient la médication ci-haut mentionnée uniquement pour fin de contraception et n'éprouvaient aucun effet secondaire relié à sa consommation.

Par ailleurs, trois femmes adultes ayant noté l'apparition d'un hirsutisme progressif dans les mois suivant l'utilisation de la médication # 2 ont fait l'objet d'une investigation endocrinienne complète qui s'est avérée normale. Au moment où nous les avons observées, l'hirsutisme était de grade II selon la classification de Lorenzo [2].

MÉTHODES ET MATÉRIEL

La testostérone plasmatique totale a été mesurée selon la méthode originale de Tremblay et coll. [3] (1970), modifiée par Tremblay et Dubé [4] en 1974. Cette méthode implique une étape chromatographique pour séparer la testostérone des autres stéroïdes plasmatiques. L'anticorps dirigé contre la testostérone nous a été gracieusement fourni par la compagnie Roussel, Romainville, Paris.

La testostérone plasmatique libre et non liée à la TeBG a été déterminée selon la méthode décrite par Tremblay et Dubé [4]. Cette méthode est basée sur la précipitation différentielle des protéines plasmatiques à l'aide du sulfate d'ammonium, du sulfate de zinc et de l'hydroxyde de baryum, à la suite de l'incubation du plasma avec des quantités minimes (tracer) de testostérone tritiée.

La capacité de liaison de la TeBG, exprimée en μg de dihydrotestostérone liée par 100 ml de plasma, a été mesurée par électrophorèse sur gel de polyacrylamide selon la méthode de Corvol et coll. [5]

Les cristaux de moréthindrone et de d-norgestrel furent gracieusement mis à notre disposition par les compagnies Ortho et Wyeth. Dans les études de compétition, des quantités croissantes de ces stéroïdes furent ajoutées à l'aliquot de plasma (0.1 ml) incubé avec des concentrations constantes de dihydrotestostérone tritiée et non marquée (10 ng).

RÉSULTATS

1 — *Effet de l'ortho-novum sur les paramètres suivants:*

a) Testostérone totale:

La section A de la Fig. 1 indique que la médication entraîne une discrète mais significative élévation de la testostérone plasmatique totale. Cette

---

[1] Etude subventionnée par le Conseil de la recherche médicale du Canada (MT-4780).

[2, 3] Professeur au département de médecine, Université Laval.

Adresse actuelle: Département d'endocrinologie, le Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, Québec.

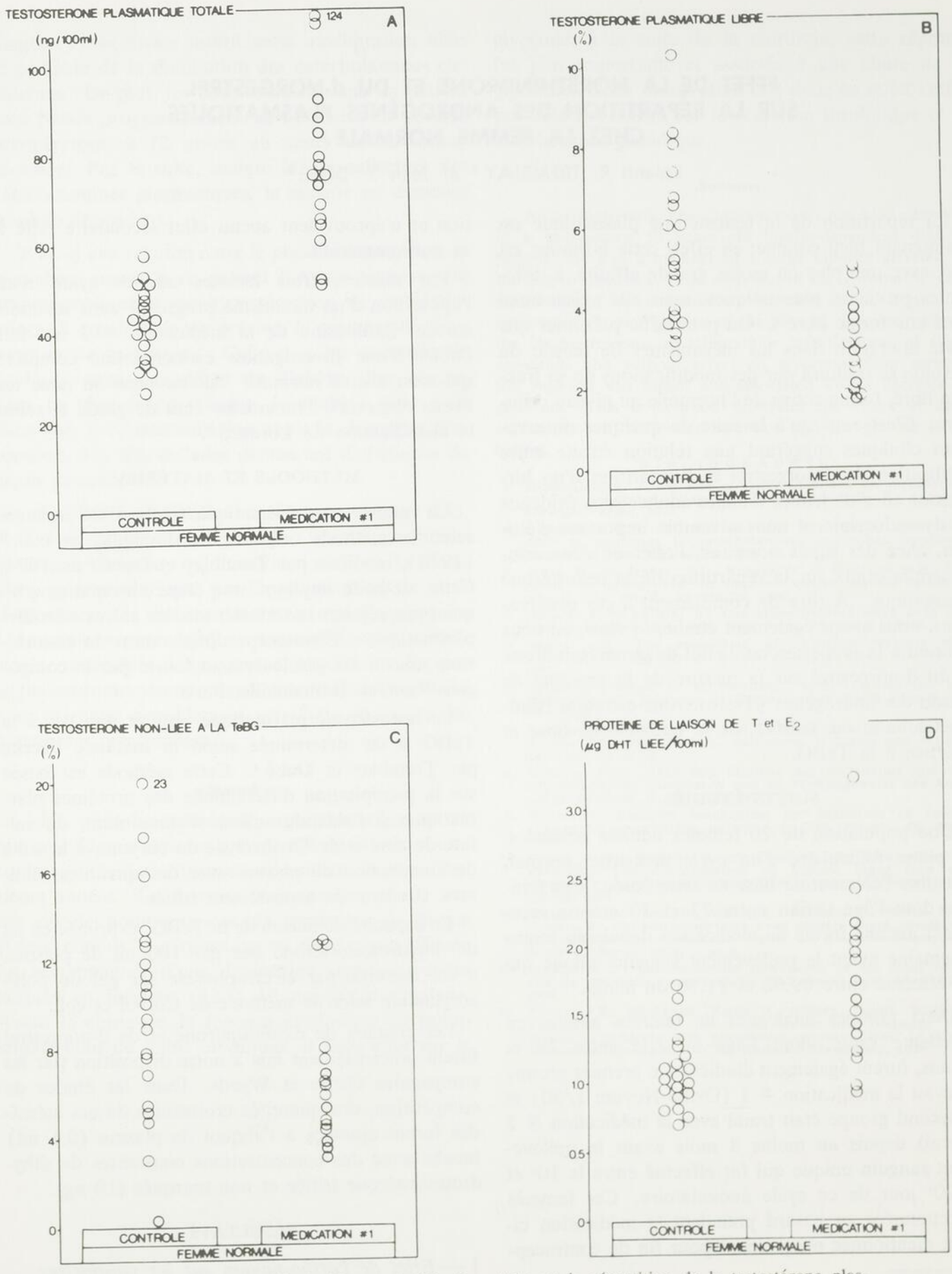


Fig. 1 — Effet de l'Ortho-Novum (médication # 1) sur la répartition de la testostérone plasmatique et de la capacité de liaison de la TeBG chez des femmes adultes normales.

augmentation coïncide dans la plupart des cas avec l'élévation de la capacité de liaison de la TeBG (Section D).

b) Testostérone libre et non liée à la TeBG

Les sections B et C de la Fig. 1 montrent que la médication n'a que peu d'effet sur ces paramètres;

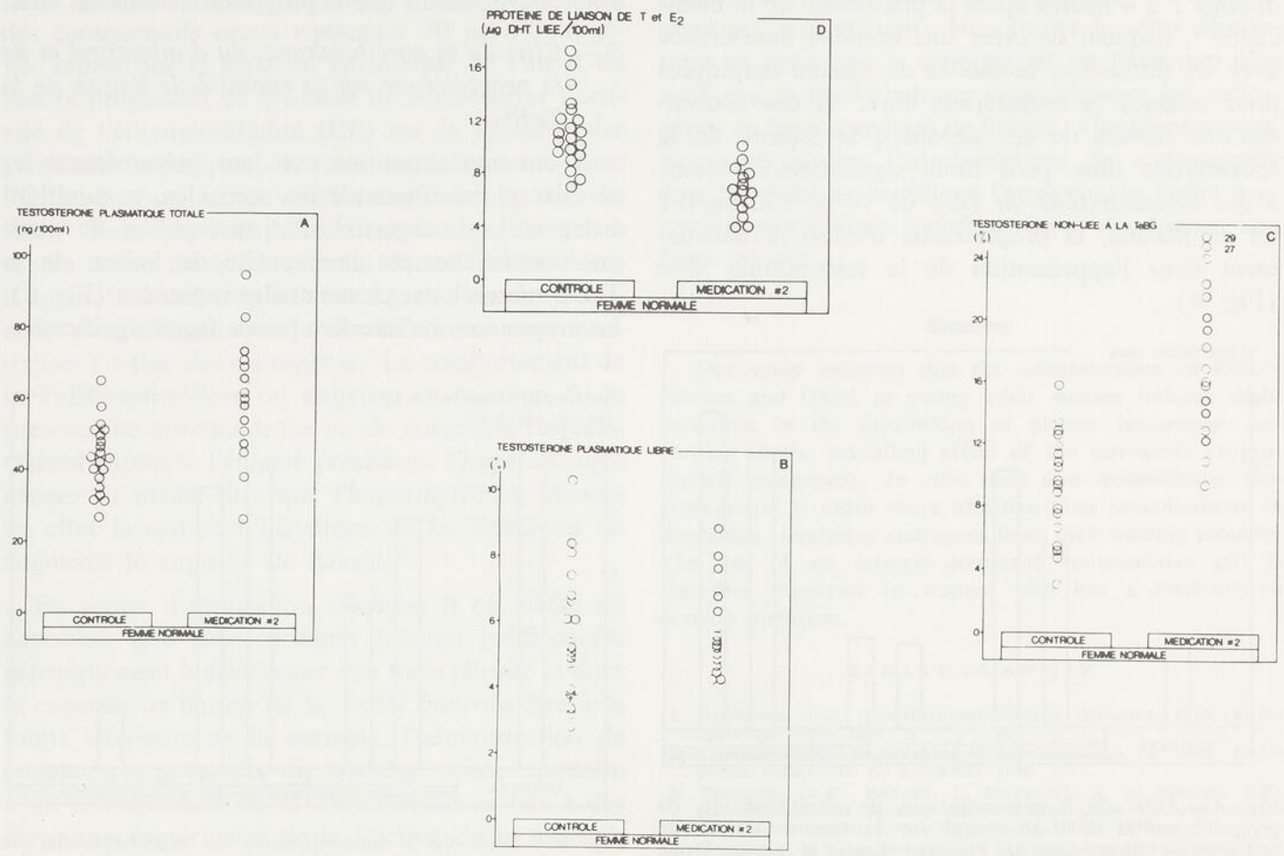


Fig. 2 — Effet de l'Ovral (médication # 2) sur la répartition de la testostérone plasmatique et de la capacité de liaison de la TeBG chez des femmes adultes normales.

la testostérone libre, exprimée en pourcentage, tend toutefois à s'abaisser significativement lorsque la TeBG est très élevée. Pour chacune des fractions, la médication n'entraîne aucun effet significatif si les résultats sont exprimés en ng/100 ml de plasma.

2 — *Effet de l'Ovral sur les paramètres suivants:*

a) Testostérone totale

La section A de la Fig. 2 indique que la médication est sans effet sur la testostérone plasmatique totale. Aucune corrélation ne semble exister entre la concentration absolue de l'hormone et la capacité de liaison de la TeBG (Section D). On remarque toutefois un effondrement de certaines valeurs de TeBG à des niveaux inférieurs à 0.5 µg/100 ml; c'est dans ce spectre que se retrouvent les capacités de liaison de la protéine chez l'homme adulte.

b) Testostérone libre et non liée à la TeBG

La testostérone libre demeure remarquablement inchangée (Section B, Fig. 2), mais la testostérone non liée à la TeBG tend à s'élever dans environ 50% des observations (Section C). Les valeurs les plus élevées s'associent avec les capacités de liaison les plus basses de la TeBG.

3 — *Effet de la noréthindrone et du d-norgestrel sur la fraction libre de la testostérone.*

Tel qu'illustré sur la Fig. 3, le d-norgestrel et la noréthindrone ont la propriété *in vitro* de déplacer la testostérone tritiée de la TeBG à des concentrations de l'ordre de 0.5 à 1.0 ng/0.1 ml de plasma respectivement. Ces concentrations, tout en étant

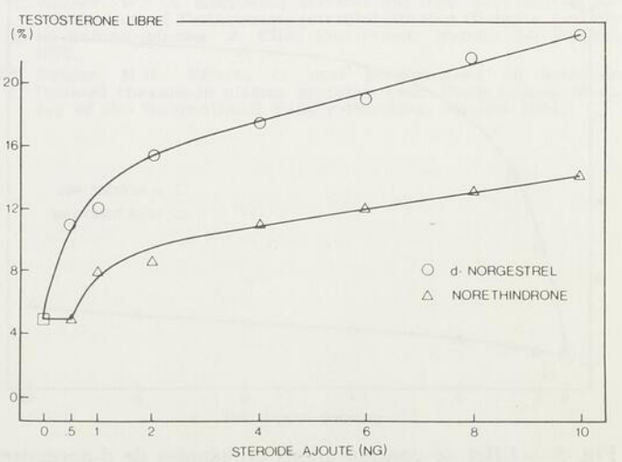


Fig. 3 — Effet de concentrations croissantes de d-norgestrel ou de noréthindrone sur la mesure du pourcentage de testostérone libre. L'efficacité de déplacement du d-norgestrel apparaît significative même à basse concentration.

apparemment en deçà des niveaux plasmatiques atteints 2 à 4 heures après la prise orale de la médication [6], risquent de créer une certaine interférence avec les différentes méthodes de mesure employées pour mesurer la testostérone libre. À des concentrations élevées de ces stéroïdes, la mesure de la testostérone libre perd toute signification. Même à des concentrations *in vitro* de 10 et 100 ng/0.1 ml de plasma, la progestérone n'interfère aucunement dans l'appréciation de la testostérone libre (Fig. 4).

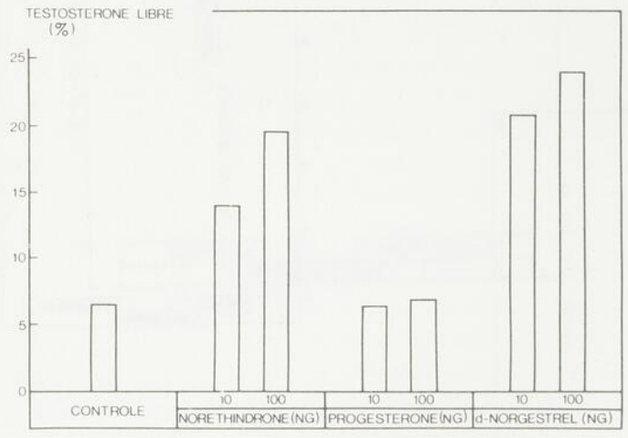


Fig. 4 — Effet de 2 concentrations de noréthindrone, de progestérone et de d-norgestrel sur la mesure du % de testostérone libre dans le plasma. Seule la progestérone n'entraîne pas d'élévation artificielle de l'hormone libre.

4 — *Effet de la noréthindrone et du d-norgestrel sur la testostérone non liée à la TeBG.*

La Fig. 5 illustre bien l'efficacité du d-norgestrel à déplacer en fonction des quantités croissantes du stéroïde ajouté au plasma, la dihydrotestostérone des protéines plasmatiques à faible affinité. La noréthindrone a peu d'effet par comparaison au d-norgestrel, tandis que la progestérone est sans effet.

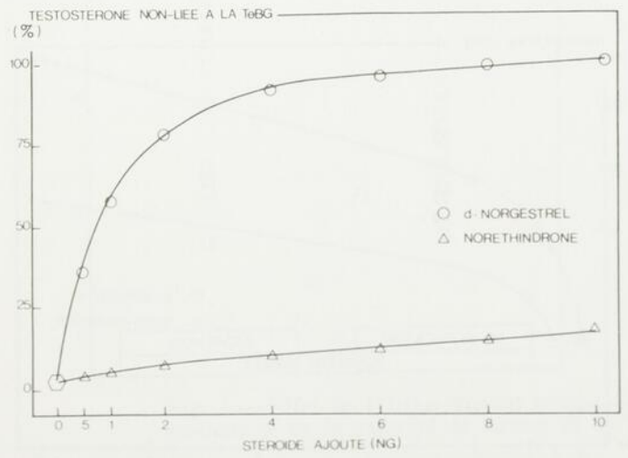


Fig. 5 — Effet de concentrations croissantes de d-norgestrel et de noréthindrone sur la mesure de la testostérone plasmatique non liée à la TeBG. On observe une forte augmentation non linéaire du paramètre mesuré avec le d-norgestrel alors que la noréthindrone a un effet peu significatif.

5 — *Effet de la noréthindrone, du d-norgestrel et de la progestérone sur la capacité de liaison de la TeBG.*

À des concentrations excédant présumément les niveaux plasmatiques de ces stéroïdes, la noréthindrone et le d-norgestrel sont susceptibles de diminuer artificiellement la capacité de liaison de la TeBG mesurée par chromatoélectrophorèse (Fig. 6). La progestérone n'interfère pas de façon significative.

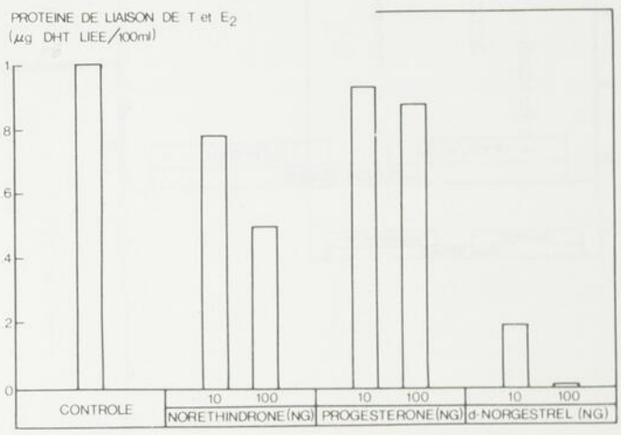


Fig. 6 — Effet de 2 concentrations de noréthindrone, de progestérone et de d-norgestrel sur la mesure de la capacité de liaison de la TeBG par chromatoélectrophorèse sur gel de polyacrylamide. Seule la progestérone n'interfère pas avec la mesure de la TeBG dans les présentes conditions d'observation *in vitro*.

DISCUSSION

Nous ignorons évidemment les concentrations plasmatiques effectives de la noréthindrone et du d-norgestrel, en fonction du temps, à la suite de la prise orale de la médication. L'absorption intestinale des stéroïdes étant rapide, de même que leur taux de disparition plasmatique (4 à 6 heures pour la noréthindrone [6]), il apparaît évident que la grande variation dans les différentes fractions de la testostérone pourrait être partiellement imputable à l'effet de la compétition d-norgestrel-dihydrotestostérone pour l'occupation des sites de liaison protéiniques. Néanmoins, lorsque le plasma est préalablement libéré de son contenu hormonal par un traitement au charbon de bois, la capacité de liaison de la TeBG demeure inchangée. Il y a donc lieu de croire que les effets *in vitro* que nous avons observés avec des quantités croissantes des deux progestatifs de synthèse reflètent peu fidèlement l'équilibre hormonal *in vivo*. Kammen et coll.[7] concluent en ce sens après avoir vérifié l'effet *in vitro* de l'acétate de médroxyprogestérone et du lynestrenol sur la capacité de liaison de la TeBG.

La perception globale de nos résultats dans les deux groupes de sujets traités en définitive avec des contraceptifs oraux contenant 50 μg d'œstrogènes repose sur la capacité intrinsèque de l'un et de l'autre progestatif de synthèse de contrecarrer l'activité de l'éthynylœstradiol (EE) sur la synthèse des protéines hépatiques; le mestranol contenu dans l'Ortho-Novum est en effet transformé en EE au foie. [8] Sans que l'on puisse tirer de conclusion ferme en raison du nombre limité de nos observations, il apparaît toutefois que le d-norgestrel s'avère beaucoup plus efficace que la noréthindrone pour neutraliser l'action des œstrogènes. Le comportement de la TeBG qui s'élève ou s'abaisse en fonction de la présence de noréthindrone ou de norgestrel respectivement supporte l'énoncé précédent: l'hyperœstrogénisme, au même titre que l'hyperthyroïdie, stimule en effet la synthèse hépatique de la TeBG ou en augmente la capacité de liaison. [9]

En terme d'application clinique, il est facile de concevoir que chez certaines femmes prédisposées génétiquement à développer une forte pilosité et dont la capacité de liaison de la TeBG pourrait être à la limite inférieure de la normale, l'administration de puissants progrestatifs de synthèse puisse conduire à un effondrement de la TeBG et de ce fait à des élévations importantes de la fraction de la testostérone fixée sur des protéines à basse affinité. Ainsi pourraient s'expliquer les observations isolées d'hirsutisme léger consécutif à la prise de certains contraceptifs. Même si nous admettons avec Briggs [10] que la plupart des femmes peuvent utiliser un contraceptif de type combiné, nous considérons qu'un minimum de prudence et de discernement s'impose dans le choix d'une médication contraceptive chez des femmes potentiellement aptes à développer une forte pilosité.

Résumé

Lorsque deux contraceptifs oraux, l'Ortho-Novum et l'Ovral, sont administrés à des femmes adultes normales, on observe de discrètes variations dans la répartition de la testostérone plasmatique suivant que l'effet œstrogénique ou progestatif du médicament est prédominant. Nos études *in vitro* démontrent en outre que le d-norgestrel est beaucoup plus actif que la noréthindrone pour déplacer les androgènes de leurs protéines de liaison. Conséquemment, nous préconisons l'administration de contraceptifs dont l'activité œstrogénique l'emporte sur l'effet progestatif aux femmes prédisposées à développer une forte pilosité.

Summary

Our study indicates that the administration of Ortho-Novum and Ovral to young adult women induces slight variations in the distribution of plasma testosterone according to the prevailing effect of the estrogenic or progestatif component. *In vitro* data also demonstrates that d-norgestrel is much more effective than norethindrone in displacing circulating androgens from their binding proteins. The use of an estrogen-dominant contraceptive pill is therefore suggested in women who has a tendency to develop hirsutism.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anderson, D.C.: Sex-Hormone-Binding Globulin. *Clin. Endocrinol.*, **3**: 69-74, 1974.
2. Lorenzo, E.M.: Familial study of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **31**: no 5, 556-565, 1970.
3. Tremblay, R.R., Beitens, I., Kowarski, A. et Migeon, C.J.: Measurement of plasma dihydrotestosterone by competitive protein-binding analysis. *Steroids*, **16**: 29-40, 1970.
4. Tremblay, R.R. et Dube, J.Y.: Plasma concentrations of free and non-TeBG bound testosterone in women on oral contraceptives. *Contraception*, **10**: no 6, 599-606, 1974.
5. Corvol, P.L., Chrambach, A., Rodbard, D. et Bardin, W.: Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol-binding globulin in human plasma, determinated by polyacrylamide gel electrophoresis. *J. Biol. Chem.*, **246**: 3435-3443, 1970.
6. Okerholm, R.A., Peterson, F.E., Keely, F.J., Smith, T.C. et Glazko, A.J.: Competitive protein binding analysis of norethindrone in human plasma and urine. *J. Steroid Biochem.*, **5**: no 4, 374, 1974.
7. Kammen, E., Thijssen, J.H.H., Rodemaker, B. et Schwarz, F.: The influence of hormonal contraceptives on sex hormone binding globulin (SHBG) capacity. *Contraception*, **11**: no 1, 53-59. 1974.
8. Kappus, H., Bolt, H.M. et Remmer, H.: Affinity of ethynyl estradiol and mestranol for the uterine estrogen receptor and for the microsomal mixed function oxidase of the liver. *J. Steroid Biochem.*, **4**: 121-126, 1973.
9. Rosner, W.: A simplified method for the quantitative determination of Testosterone-estradiol Binding Globulin Activity in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **34**: 983-989, 1972.
10. Briggs, M.H.: Effects of oral progestogens on estrogen induced changes in plasma proteins. Proc. Sixth Annual Meeting of the International Family Planning, octobre 1974.

MÉTABOLISME DE L'ŒSTRADIOL DANS L'HYPERTHYROÏDIE ET L'HYPOTHYROÏDIE CHEZ L'HUMAIN [1]

Roland R. TREMBLAY [2], Benoît GIRARD [3], My-Anh HO-KIM [4] et Jean H. DUSSAULT [5]

Laboratoire d'endocrinologie et métabolisme, le Centre hospitalier de l'Université Laval

En 1972, Chopra et collaborateurs [1] démontraient que dans 50% des cas d'hyperthyroïdie, chez l'humain, la concentration plasmatique d'œstradiol-17β (E_2) était significativement élevée. Plus récemment, Chopra et Tulchinski [2] suggéraient que les modifications du rapport œstradiol-17β/testostérone pouvaient être à l'origine de la gynécomastie qui s'observe chez 40% des hommes hyperthyroïdiens. Pour expliquer cette élévation de l'œstradiol-17β, plusieurs mécanismes ont été impliqués, notamment une augmentation de la sécrétion glandulaire du stéroïde ou de ses précurseurs, une augmentation de la synthèse hépatique ou de la capacité de liaison de la "Testosterone-estradiol Binding Globulin" ou TeBG[3] sous l'effet de la thyroxine, une augmentation du taux de conversion des précurseurs de l'œstradiol-17β, une diminution du taux de clearance métabolique de l'hormone ou encore une association de plusieurs facteurs énumérés. L'objet de la présente étude a consisté à mesurer, chez 6 sujets hyperthyroïdiens et 2 hypothyroïdiens, le taux de clearance métabolique de l'œstradiol-17β par une technique d'infusion constante du stéroïde marqué.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les données cliniques relatives aux sujets normaux et à ceux souffrant d'une maladie thyroïdienne sont résumées dans le Tableau I. Il est à noter que l'hyperthyroïdie évoluait avec la kyrielle de manifestations cliniques depuis au moins 3 mois et qu'aucun sujet mâle ne souffrait de gynécomastie. Aucun des malades ne recevait de traitement au moment de l'étude. L'hypothyroïdie évoluait depuis 10 mois chez le sujet n° 13 et depuis 2 ans chez le malade n° 14.

La thyroxine sérique fut mesurée par un essai radioimmunologique décrit par Chopra [4] (1972).

L'œstradiol-17β fut déterminé à l'aide d'un essai radioimmunologique décrit initialement par Midgley et Niswender [5] (1970). Le stéroïde est mesuré après purification sur chromatographie descendante dans le système benzène-heptane-méthanol-eau (33:66:80:20). L'antisérum dirigé contre l'œstradiol fut obtenu de Endocrine Sciences, Californie. Entre nos mains, l'« intra-assay » de cette méthode est de 9.5%.

La testostérone plasmatique fut mesurée selon la méthode originale de Tremblay et coll. [6] modifiée par Tremblay et Dubé [7] (1974).

La capacité de liaison de la TeBG, exprimée en μg de dihydrotestostérone liée/100 ml de plasma, fut estimée selon la méthode de Corvol et coll. [8].

Le taux de clearance métabolique (TCM) de l'œstradiol-17β (E_2) fut évalué à l'aide de la technique d'infusion constante décrite par Longcope et coll. [9]. Le 6,7-^{3}H-17β-œstradiol (40 mCi/mmole) fut obtenu de la compagnie New England Nuclear et purifié par chromatographie sur papier avant son utilisation. 10 μCi de l'hormone marquée furent passés sur filtre millipare avant d'être dilués avec 50 ml de soluté salin isotonique pour infusion au malade, à l'aide d'une pompe à débit constant (SAGE). La durée de l'infusion, au rythme de 0.277 ml de solution/min., fut de 170 minutes. Des prélèvements sanguins de 10 ml furent effectués dans des conditions d'équilibre dynamique aux temps 150, 160 et 170 minutes. Avant le début de l'infusion, alors que le malade était en décubitus depuis 30 minutes, un prélèvement sanguin fut effectué pour la mesure de l'œstradiol, de la TeBG et de la testosterone plasmatique totale. La radioactivité plasmatique sous forme d'œstradiol-17β non conjugué fut mesurée selon les conditions décrites dans le Tableau II; l'acétylation du stéroïde fut réalisée selon la méthode rapportée dans le Tableau III. Le système de solvant constitué par du benzène:heptane:méthanol:eau (33:66:80:20) fut uti-

[1] Etude réalisée grâce à une subvention du Conseil de la recherche médicale du Canada (MT-4780).

[2] Professeur agrégé, département de médecine, Université Laval.

[3] Boursier du Conseil de la recherche médicale du Canada (neurophysiologie).

[4] Assistante de recherche, département d'endocrinologie, C.H.U.L.

[5] Professeur adjoint, département de médecine, Université Laval.

TABLEAU I

DONNÉES CLINIQUES ET BIOCHIMIQUES RELATIVES AUX SUJETS DE LA PRÉSENTE ÉTUDE

Statut Clinique	*Cas No*	*Age (années)*	*Sexe*	*Jour du cycle*	*Surface corporelle (m^2)*	*PBI*[1] *(µg%)*	*Thyroxine*[2] *(µg%)*
Normal	1	24	M		1.87		8.5
	2	26	M		1.74		8.2
	3	23	M		1.68		10.7
	4	20	F	8	1.65		8.2
	5	27	F	7	1.52		8.3
	6	25	F	17	1.58		5.0
Hyperthyroïdie	7	42	M		1.65	12.1	14.2
	8	34	M		1.55	11.8	21.4
	9	29	M		1.94	11.0	16.6
	10	49	F	6	1.61	10.2	16.0
	11	21	F	2	1.46	21.2	21.0
	12	15	F	*	1.24	22.8	19.0
Hypothyroïdie	13	34	M		1.84	2.0	1.2
	14	47	F	8	1.40	3.9	2.6

* Aménorrhée depuis 8 mois
[1] Valeurs normales: 4 à 8 µg%
[2] Valeurs normales: 5 à 14 µg%

lisé pour la chromatographie sur papier, alors que le mélange benzène-éthanol (120-80) servait pour la chromatographie sur couche mince de gel de silica (F-254). Le taux de clearance métabolique de l'œstradiol-17β et l'estimé de son taux de production (TP) furent calculés selon Tait et Burstein [10] (1964).

TABLEAU II

PLASMA + $^{14}C - E_2$
(8 ml)
↓
EXTRACTION : ÉTHYL ÉTHER
↓
LAVAGE AVEC EAU
↓
CHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER
↓
ÉLUTION
↓
ACÉTYLATION
↓
CHROMATOGRAPHIE SUR COUCHE MINCE
↓
COMPTAGE EN SCINTILLATION LIQUIDE

TABLEAU III

ACÉTYLATION

STÉROÏDE
+
PIRIDINE : 1
ANHYDRIDE ACÉTIQUE : 1

DURÉE : 16 HEURES; T° : 38° C

↓
ŒSTRADIOL - 17B DIACÉTATE

RÉSULTATS

Les différents paramètres mesurés au cours de ce travail préliminaire figurent dans le Tableau IV et le nombre restreint des observations, tant chez les sujets normaux que chez les malades hyperthyroïdiens des 2 sexes, empêche toute analyse statistique valable (3 sujets par groupe). Les remarques générales suivantes demeurent cependant très valables.

Lorsque le TCM^{E2} est exprimé en L/jour/me^2, il ne semble pas y avoir de différence significative reliée au sexe. Les malades hyper et hypothyroïdiens ont indubitablement un abaissement de ce paramètre. Ce ralentissement de la clearance du stéroïde semble à l'origine de concentrations plasmatiques plus ou moins variables, mais parfois très élevées, de l'œstradiol-17β et ainsi le taux de production calculé demeure relativement inchangé au cours de l'hyperthyroïdie. La situation n'est pas analogue dans l'hypothyroïdie où le TP^{E2} est plutôt dans le spectre des valeurs attendues à la période de ménopause.

Relativement à la capacité de liaison de la TeBG et à la testostérone plasmatique totale, les 2 paramètres s'élèvent de façon significative dans l'hyperthyroïdie. Ces constatations sont en conformité avec l'ensemble des données de la littérature [3, 11].

DISCUSSION

Les résultats de la présente étude indiquent que le taux de clearance métabolique de l'œstradiol-17β plasmatique est significativement diminué chez tous les sujets hyperthyroïdiens. Cette diminution du métabolisme hormonal dans l'hyperthyroïdie est connue

TABLEAU IV

MESURES DE L'ŒSTRADIOL ET DE LA TESTOSTÉRONE CHEZ LES SUJETS ÉTUDIÉS

Statut	*Cas No*	*Sexe*	*TCM (L/jour)*	*TCM (L/jour/m²)*	*E_2 ** (ng%)*	*TP (µg/jour)*	*TeBG (µg%)*	*Testostérone (ng%)*
Normal	1	M	2240	1197	3.0	67	0.3	511
	2	M	1876	1078	0.4	8	0.4	550
	3	M	1763	1333	2.0	35	0.2	717
	4	F	1696	1027	4.0	68	0.9	50
	5	F	1680	1105	6.5	109	0.9	60
	6	F	2100	1329	23	483	0.8	110
Hyperthyroïdie	7	M	174	105	37	64	1.7	882
	8	M	323	269	5	16	3.2	1118
	9	M	173	89	12	21	2.7	795
	10	F	239	148	50	119	4.2	120
	11	F	283	193	75	212	4.9	118
	12	F	195	157	6*	18	1.8	148
Hypothyroïdie	13	M	299	162	0.5	1.0	0.6	83
	14	F	195	172	0.2	0.6	0.4	36

** Valeurs normales pour la méthode de mesure: hommes adultes normaux: 0.8 à 3.0 ng%; femmes adultes: phase folliculaire: 2.0 à 8.0 ng%, phase lutéale: 7.0 à 30.0 ng%

*Aménorrhée depuis 8 mois.

pour un autre stéroïde, soit la testostérone, depuis le travail de Gordon et coll. [11] en 1969. Nos données ne rejoignent pas celles de Ruder et coll. [12] qui rapportent une diminution du TCM^{E2} chez seulement 1 des 3 sujets normaux traités à la triiodothyronine pour 3 semaines. Le traitement fut cependant cessé dès l'installation des premiers signes d'hyperthyroïdie et conséquemment les changements métaboliques n'étaient pas assez prononcés pour obtenir un effet reproductible. Nos observations s'inscrivent toutefois dans la même ligne de pensée que le rapport initial d'Olivo et coll. [13] (1974) sur le TCM^{E2} dans la cirrhose et l'hyperthyroïdie, ainsi que le travail récent de Ridgway et coll. [14] (1975). Parallèlement à cet abaissement du TCM, la concentration plasmatique de E_2 s'élève et il en résulte finalement un taux de production inchangé.

Les facteurs que l'on peut invoquer pour expliquer cette diminution du TCM^{E2} dans l'hyperthyroïdie sont relativement limités. Une diminution du débit sanguin hépatique s'avère difficile à retenir comme hypothèse dans une condition où prime l'hyperdynamie cardiaque. Selon Meyers et coll. [15], le débit sanguin hépatique est d'ailleurs normal ou légèrement élevé. Cette hypothèse est toutefois intéressante pour expliquer l'abaissement du TCM^{E2} et, dans certains cas, du TCM de la testostérone dans l'hypothyroïdie sévère.

Le tissu adipeux et le muscle étant activement impliqués dans le métabolisme de l'œstradiol chez l'humain [14], on comprendra aisément que, la masse de ces tissus étant généralement réduite dans l'hyperthyroïdie qui évolue depuis quelques mois, cette voie d'élimination normale du stéroïde devient moins opérationnelle. L'importance de ce phénomène demeure encore à préciser.

L'élévation de la capacité de liaison de la TeBG, vraisemblablement secondaire à l'augmentation de la thyroxine sérique, joue sans doute un rôle dans le phénomène observé. C'est ainsi qu'a été expliquée jusqu'à maintenant la réduction du TCM de la testostérone dans l'hyperthyroïdie, l'élévation de la TeBG ralentissant l'extraction splanchnique et extrasplanchnique du stéroïde [16]. Jusqu'à quel point ce rôle est déterminant et réel pour l'œstradiol, des études ultérieures le démontreront. En effet, par dialyse d'équilibre à 25°C, l'affinité de liaison de l'œstradiol pour la TeBG est 3 fois moindre que celle de la testostérone [17]. On peut donc présumer que la fraction libre de l'hormone est relativement grande et qu'ainsi l'extraction tissulaire de l'œstradiol est facilitée dans un organisme où les enzymes réductases des stéroïdes sont très activées par la thyroxine. Nous devons toutefois admettre, dans l'état actuel de nos connaissances, que l'effet de liaison de l'œstradiol à la TeBG l'emporte sur le processus d'élimination du stéroïde de l'organisme.

Résumé

Chez des sujets hyperthyroïdiens des deux sexes, l'élévation de l'œstradiol-17β plasmatique est associée à une diminution très significative du taux de clearance métabolique (TCM) du stéroïde mesuré à la suite d'une infusion constante de l'hormone. Le taux de production de l'œstradiol, calculé à l'aide de ces 2 paramètres, demeure donc inchangé. Dans l'état actuel de nos connaissances, les changements que nous avons observés au niveau du TCM sont attribuables à l'augmentation de la capacité de liaison de la TeBG.

Summary

In hyperthyroid subjects of both sexes, the elevation of estradiol-17β in plasma is associated with a highly significant reduction in the metabolic clearance rate (MCR) of the steroid following constant infusion in blood of the hormone. The estimated blood production rate of estradiol is therefore unchanged in these circumstances. In the actual state of our knowledge, the alterations of the MCR in this disease are secondary to the increase of the binding capacity of TeBG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chopra, I.J., Abraham, G.E., Chopra, D.H. et Odell, W.O.: Alterations in circulating estradiol-17β in male patients with Graves' disease. *N. England J. Med.*, **286:** 124-129, 1972.
2. Chopra, I.J. et Tulchinsky, D.: Status of estrogen-androgen balance in hyperthyroid men with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **38:** 269-277, 1974.
3. Olivo, J., Southren, A.L., Gordon, G.G. et Tochimoto, S.: Studies of the protein binding of testosterone in plasma disorders of thyroid function: effect of therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **31:** 539-546, 1970.
4. Chopra, I.J.: A rapid radioimmunoassay for measurement of thyroxine in unextracted serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, **34:** 938-948, 1972.
5. Midgley, A.R. et Niswender, G.D.: In Steroid Assay by Protein Binding. Ed. E. Diczfaluzy, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, 1970.
6. Tremblay, R.R., Beitens, I., Kowarski, A. et Migeon, C.J.: Measurement of plasma dihydrotestosterone by competitive protein-binding analysis. *Steroids*, **16:** 29-40, 1970.
7. Tremblay, R.R. et Dube, J.Y.: Plasma concentrations of free and non-TeBG bound testosterone in women on oral contraceptives. *Contraception*, **10:** No 6, 599-606, 1974.
8. Corvol, P.L., Chrambach, A., Rodbard, D. et Bardin, W.: Physical properties and binding capacity of testosterone-estradiol binding globulin in human plasma, determined by polyacrylamide gel electrophoresis. *J. Biol. Chem.*, **246:** 3435-3443, 1970.
9. Longcope, C., Layne, D.S. et Tait, F.: Metabolic clearance rates and interconversion of estrone and 17β-estradiol in normal males and females. *J. Clin. Invest.*, **47:** 93-106, 1968.
10. Tait, J.F. et Burstein, S.: In vivo studies of steroid dynamics in man. In "The Hormones", *Academic Press Inc., New York*, **5:** 441-559, 1964.
11. Gordon, G.G., Southren, A.L., Tochimoto, S., Rand, J.J. et Olivo, J.: Effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on the metabolism of testosterone and androstenedione in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **29:** 164-171, 1969.
12. Ruder, H.P., Corvol, P., Mahoudeau, J.A., Ross, G.T. et Lipsett, M.: Effect of induced hyperthyroidism on steroid metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **33:** 382-388, 1971.
13. Olivo, J., Gordon, G.G., Rafie, F. et Southren, A.L.: Metabolic clearance rates of estradiol in hyperthyroidism and cirrhosis. The Endocrine Society Program of the 56th Meeting, 1974, abstract 454.
14. Ridgway, E.C., Longcope, C. et Maloof, F.: Metabolic clearance and blood production rate of estradiol in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41:** 491-497, 1975.
15. Meyers, J.D., Brannon, E.S. et Holland, B.C.: A correlative study of the cardiac output and the hepatic circulation in hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.*, **29:** 1069-1077, 1950.
16. Baird, D.T., Horton, R., Longcope, C. et Tait, J.F.: Recent progress in hormone research, **25:** 611-646, 1969.
17. Sandberg, A.A., Woodruff, M., Rosenthal, H., Nienhouse, S.L. et Slaunwhite, W.R.: Transcortin: corticosteroid-binding protein of plasma. VII. Half-life in normal and estrogen treated subjects. *J. Clin. Invest.*, **43:** 461-466, 1964.

CARTE-TYPE POUR ÉTUDE STATISTIQUE EN SÉNOLOGIE * [1]

Hugues ARCHAMBAULT [2] et Jean-Pierre BERNIER, Ph.D. [3]

INTRODUCTION

L'ampleur du problème du dépistage le plus précoce possible du cancer du sein pose comme priorité d'utiliser de façon plus judicieuse les effectifs matériels et humains actuellement à notre disposition.

Doit-on continuer de faire des mammographies et thermographies sans trop de discernement à toutes les patientes qui nous sont référées quels que soient leur âge et leurs symptômes?

Comment en arriver concrètement à faire une sélection plus judicieuse? Sur quelle base doit se faire cette sélection?

Voilà autant de questions qu'il faut se poser lorsqu'on est impliqué dans le diagnostic des affections du sein.

Les études statistiques déjà faites nous fournissent certes des orientations valables, mais qui nous dit qu'elles sont en tout point exactes pour notre population [2]?

Il apparaît donc essentiel de recueillir et d'emmagasiner le plus grand nombre de données possible, d'abord pour démontrer l'exactitude pour notre milieu des statistiques déjà avancées et pour éventuellement découvrir de nouvelles coordonnées qui pourraient se dégager de cette analyse statistique.

Mais comment y arriver? Dans beaucoup de milieux, on recueille sur des feuilles volantes quelques informations classiques sur les antécédents, l'histoire, l'examen clinique et on se retrouve un jour devant un amoncellement de milliers de feuilles, où les données recueillies sont littéralement irrécupérables.

Encore chanceux, si toutes ces formules polycopiées ne sont pas distribuées dans les enveloppes de la filmothèque accompagnant le dossier radiologique de chaque patiente.

CARTE-TYPE

C'est ce qui nous a motivés à concevoir une carte unique, facilement accessible pour consultation rapide, où seraient codifiées toutes les informations. La complexité du problème tient à ce que ces informations sont étalées dans le temps et obtenues par des personnes et dans des locaux différents. En effet, le questionnaire peut être fait par la technicienne ou une secrétaire, l'examen clinique radiologique et thermographique par le radiologiste, mais à des étapes différentes. Un peu plus tard viennent parfois s'ajouter les comptes rendus de la cytologie, de la biopsie, de l'anatomopathologie.

Après consultation avec des spécialistes en informatique, nous en sommes arrivés à expérimenter cette carte-type que nous proposons.

Il nous semble qu'elle constitue un point de départ. Elle reste perfectible, mais elle est, croyons-nous, assez souple pour s'adapter à bien des besoins particuliers.

Sur cette carte (Tableau I), dans une première étape, seront recueillies les informations codifiées. Ensuite elles seront traduites sur des cartes perforées conventionnelles à 80 colonnes pour être analysées par l'ordinateur. Ces cartes perforées constituent donc un document permanent. Jusqu'à tout récemment, si l'on voulait obtenir une analyse ou une information spécifique, il fallait repasser toutes ces cartes perforées, mais depuis tout récemment, du moins dans notre milieu, il est devenu possible, grâce à un clavier-terminal, de converser directement avec l'ordinateur dans le language A.P.L.—S.V., ce qui simplifiera et rendra beaucoup plus rapide l'analyse des informations.

Voyons maintenant plus en détail cette carte: au recto, l'espace dans le coin supérieur droit a été prévu pour la carte d'adressographe, soit de l'hôpital pour les patientes hospitalisées, soit la carte d'assurance-maladie. On a donc ici les informations habituelles pour identification et classement (soit le nom, le numéro du dossier, la date de naissance, l'adresse, le numéro de téléphone, etc.).

---

[1] Ce texte a été préparé à partir d'une communication présentée lors du 12e congrès annuel de la Société canadienne-française de radiologie tenu à Montréal en novembre 1975.

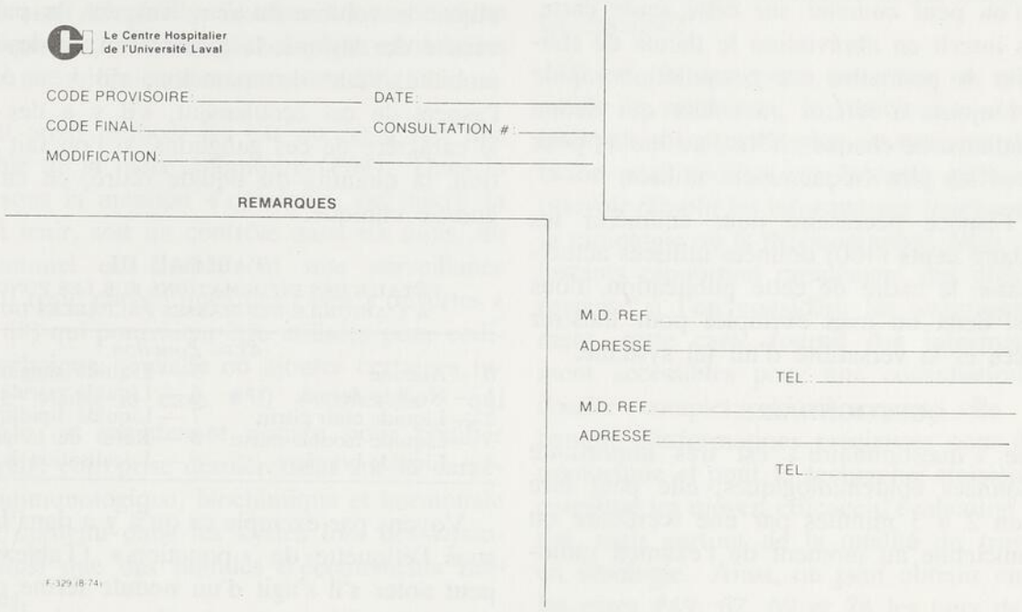
[2] Département de radiologie au Centre hospitalier Université Laval.

[3] Service de physique biomédicale au Centre hospitalier Université Laval.

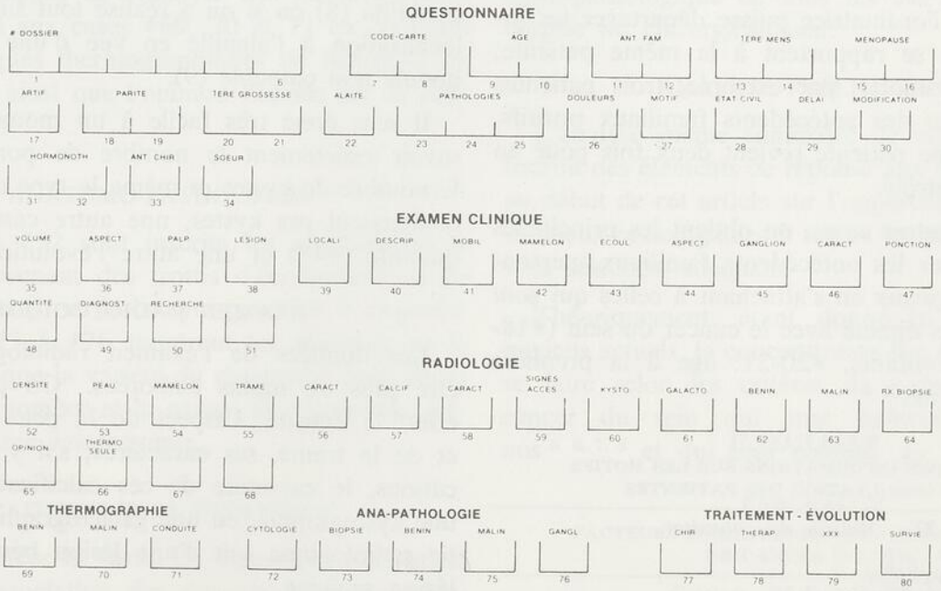
* Sénologie: néologisme créé par Ch. Gros (Strasbourg) pour désigner l'ensemble des disciplines qui se rapportent à l'apareil mammaire (épidémiologie, anatomo-pathologie, radiologie, oncologie, etc.) [1].

TABLEAU I

ILLUSTRATION DE LA CARTE-TYPE (FORMAT STANDARD 8½″ x 5″)



Recto



Verso

L'espace rectangulaire sous la rubrique « remarques » peut servir pour inscrire des notes au cours de l'examen clinique, pour résumer les informations pertinentes, ce qui s'avérera très utile pour la consultation, lorsque l'on a besoin d'une information rapide sur telle et telle patiente.

Le nom du ou des médecins référents est aussi très important à connaître, si l'on veut retracer, par exemple, les résultats d'une biopsie qui a été faite dans un autre milieu hospitalier.

Au verso de la carte, on a toutes les cases de codification. Comme on peut le constater, sur cette unique carte, sont centralisées toutes les informations du questionnaire, des examens clinique, radiologique et, thermographique, les résultats anatomopathologiques, le traitement et l'évolution.

Chaque case peut recevoir un chiffre de 0 à 9, auquel peuvent s'ajouter au besoin toutes les lettres de l'alphabet et même d'autres symboles graphiques.

C'est donc dire qu'en pratique, il n'y a à peu près aucune limite au nombre d'informations possibles que l'on peut cumuler sur cette seule carte. Nous avons inscrit en abréviation le thème de chaque case afin de permettre une consultation rapide sans avoir toujours à référer au cahier qui donne la correspondance de chaque chiffre, au moins pour ceux qui sont les plus fréquemment utilisés.

Comme l'espace nécessaire pour énumérer les quelques quatre cents (400) données utilisées actuellement dépasse le cadre de cette publication, nous avons choisi deux ou trois exemples pour illustrer les ressources et la versatilité d'un tel système.

QUESTIONNAIRE

La partie « questionnaire » est très importante pour les données épidémiologiques; elle peut être complétée en 2 à 3 minutes par une secrétaire ou par la technicienne au moment de l'examen radiologique.

Les six premières cases sont prévues pour le numéro du dossier radiologique. La case #7-8 donne l'ordre des consultations ou le numéro de carte pour que justement l'ordinatrice puisse départager les informations qui se rapportent à la même patiente; pour ne pas compter, par exemple, trois patientes de 42 ans avec des antécédents familiaux positifs, lorsque la même patiente revient deux fois pour un examen de contrôle.

Grâce aux autres cases, on obtient les principales informations sur les antécédents familiaux, personnels ou chirurgicaux en s'attachant à celles qui sont en relation plus directe avec le cancer du sein (#18-19: nombre d'enfants, #20-21: âge à la première grossesse à terme [3, 4].

TABLEAU II
DÉTAILS DES INFORMATIONS SUR LES MOTIFS DE CONSULTATION DES PATIENTES

27 — *Raison de consulter*
0 — Aucune
1 — Cancérophobie
2 — Publicité (film — T.V. ...)
3 — Cancer récent chez une amie ou une parente
4 — Insistance du mari ou entourage
5 — Nodule découvert
6 — Ecoulement
7 — Traumatisme
8 — Contrôle de kyste
9 — Contrôle suggéré.

Voyons en détail les informations obtenues à la case #27 (Tableau II). On peut ainsi connaître la fréquence des raisons qui motivent les patientes à consulter. On peut juger de l'impact de la publicité soit par les films ou par les émissions de radio ou de T.V.; l'influence du milieu social, familial, l'intérêt de l'auto-examen, etc.

EXAMEN CLINIQUE

Ici sont notées les observations de l'examen clinique: le volume du sein, l'aspect, la palpation, la variété des lésions, la localisation, la description, la mobilité, l'état du mamelon, s'il y a écoulement, l'aspect de cet écoulement, s'il y a des ganglions, le caractère de ces ganglions, si l'on fait une ponction, la quantité du liquide retiré, en enfin le diagnostic clinique.

TABLEAU III
DÉTAILS DES INFORMATIONS SUR LES PONCTIONS À L'AIGUILLE DES MASSES PALPABLES DU SEIN

47 — *Ponction*	
0 — Aucune	5 — Liquide sanglant
1 — Nodule fermé	6 — Liquide purulent
2 — Liquide clair citrin	7 — Liquide lipidique
3 — Liquide trouble citrin	8 — Refus de la patiente
4 — Liquide brunâtre	9 — Localisation à l'aiguille

Voyons par exemple ce qu'il y a dans la case #47 sous l'étiquette de « ponction » (Tableau III): on peut noter s'il s'agit d'un nodule ferme ou au contraire d'une formation kystique; si le liquide retiré était clair ou trouble; en somme, la qualité du liquide retiré. Si par exemple la patiente refuse la ponction (8) ou si on a réalisé tout simplement une localisation à l'aiguille en vue d'une biopsie d'un nodule non palpable (9).

Il sera donc très facile à un moment donné de savoir exactement le nombre de ponctions faites, le nombre de kystes et même le type de liquide que contenaient ces kystes, une autre case codifiant la quantité (#48) et une autre l'évolution (#60).

EXAMEN RADIOLOGIQUE

Les données de l'examen radiologique peuvent être plus ou moins élaborées. On peut noter en effet: la densité, l'aspect de la peau du mamelon et de la trame, ses caractères; s'il y a des calcifications, le caractère de ces calcifications; s'il y a une kystographie, ou une galactographie, le diagnostic radiologique soit d'une lésion bénigne et d'une lésion maligne.

TABLEAU IV
DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DES LÉSIONS BÉNIGNES DU SEIN

62 — *Diagnostic bénin*	
0 — Complément négatif	6 — Lipome
1 — Kyste	7 — Papillome intra-canaliculaire
2 — Fibro-adénome	8 — Galactophorite ectasiante
3 — Dysplasie diffuse	9 — Involution graisseuse
4 — Dysplasie importante (1 2)	G — Ganglion thoracique
5 — Abcès	S — Suspect.

La case #62 nous donne la variété diagnostique des lésions bénignes (Tableau IV), ce qui est intéressant pour faire une corrélation des diagnostics cli-

nique, radiologique et anatomo-pathologique où se répètent les mêmes diagnostics différentiels. Il devient donc ainsi très facile d'évaluer les corrélations avec le diagnostic anatomo-pathologique chez celles qui ont eu une biopsie ou une mastectomie.

On peut aussi retracer les cas où on a fait une radiographie de la pièce opératoire (#64). Dans la case #65 sous la mention « opinion », on inscrit la conduite à tenir, soit un contrôle dans six mois, un contrôle annuel ou simplement une surveillance clinique. Il reste encore quelques cases « ouvertes » (#51, 61, 68) qui pourraient être utilisées pour codifier une technique nouvelle ou ajouter certaines informations. Ainsi la case #50 « recherche » qui était ouverte est maintenant utilisée pour codifier une recherche entreprise dernièrement sur la caractérisation immunologique, biochimique et hormonale du liquide contenu dans les kystes lors des kystographies ainsi que des liquides d'écoulements mamelonnaires.

THERMOGRAPHIE

Les conclusions de l'analyse des thermographies sont inscrites aux cases #69, 70 et 71 en codifiant les divers signes thermographiques de bénignité ou de malignité ainsi que l'opinion donnée sur la conduite à tenir.

ANATOMO-PATHOLOGIE

À la case #72 sont inscrits les résultats de la cytologie provenant des frottis d'écoulement de liquides de kystes ou de la cyto-ponction à l'aiguille. Les cases #73 à #76 montrent les résultats de la biopsie ainsi que la variété du diagnostic final bénin ou malin, le nombre et la nature des ganglions prélevés lors d'une mastectomie.

TRAITEMENT ET ÉVOLUTION

Ici sont notées la varité du traitement chirurgical ainsi que l'association des diverses thérapies adjuvantes: radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, ovariectomie, hypophysectomie, etc. La case #79 est prévue pour noter les cas qui présentent un intérêt particulier soit en vue d'une publication, soit pour illustrer un exemple radiologique, ou thermographique en vue de l'enseignement. Enfin la dernière case donne les années de survie après la découverte et le traitement d'un cancer.

Cette longue énumération permet tout de même de constater que, grâce à ce système, on emmagasine une quantité très abondante d'informations groupées sur une seule carte.

AVANTAGES

Quels sont les avantages et les implications d'un tel système?

Il est sûr que pour conserver ce système et en retirer le maximum, le radiologiste devra sacrifier quelques minutes de plus au moment de l'interprétation pour codifier sur la carte qu'il est le seul à pouvoir remplir les informations touchant la clinique, la radiologie ou la thermographie. Mais ces quelques instants rapportent rapidement des dividendes intéressants si l'on considère les avantages: premièrement, cette carte fournit des informations facilement accessibles pour une consultation rapide du dossier complet; deuxièmement, elle donne une banque d'informations précieuses pour étude épidémiologique et pour la recherche; troisièmement, elle constitue un moyen efficace d'évaluation de la quantité, mais surtout de la qualité du travail effectué en sénologie. Ainsi, on peut obtenir en comparant les cases #49, 62, 69 et 74 les taux de corrélation et de discordance respectives des diagnostics clinique, radiologique, thermographique, cytologique et anatomo-pathologique de tous les cas prouvés par la biopsie ou chirurgicalement.

ANALYSE PRÉLIMINAIRE

L'analyse même sommaire de certaines données fournit des éléments de réponse aux questions posées au début de cet article sur l'opportunité de faire des examens radiologiques à toutes les patientes référées sans sélection adéquate.

Théoriquement, étant donné la limite de nos moyens actuels, la concentration des examens devrait se faire selon les critères de « risque élevé » de cancer du sein qui sont habituellement reconnus [5, 6, 7, 8] et qui sont résumés au Tableau V.

TABLEAU V

FACTEURS CONSTITUANT UN « RISQUE ÉLEVÉ » DE CANCER DU SEIN

Critères de « risque élevé »
1 — Age
2 — Antécédents familiaux
3 — Parité
4 — Age à la première grossesse à terme
5 — Pathologies mammaires antérieures

Or sur le seul critère de l'âge, la révélation des chiffres est brutale, même sur une très petite série (car au moment de préparer cette communication nous n'avions analysé que les 325 premières cartes).

Nous avons toutefois raison de croire que ceci reflète (à la façon d'un mini-Cropp) sinon l'exacte vérité, du moins une tendance générale.

TABLEAU VI

RÉPARTITION DES PATIENTS SELON CERTAINS GROUPES D'ÂGE

Age
48% moins de 35 ans
25% entre 40 et 55 ans.

Le fait que près de 50% des examens ont été faits chez des patientes de moins de 35 ans et seulement 25% dans la zone critique pour le cancer confirme la présomption que nous « *ne visons pas dans la bonne talle* ».

La même chose arrive si l'on prend les autres facteurs de risque.

TABLEAU VII

RÉPARTITION QUI TIENT COMPTE DE LA NULLIPARITÉ ET DU FACTEUR ÂGE

Nullipares
40% au total
10% ont plus de 40 ans.

Il est généralement admis que l'on retrouve plus de cancers du sein chez les femmes qui n'ont pas eu d'enfants [5, 6, 7]. Dans notre série, 40% des patientes étaient des nullipares mais seulement 10% de ces nullipares ont plus de 40 ans (Tableau VII).

TABLEAU VIII

RÉPARTITION QUI TIENT COMPTE DE L'ÂGE À LA PREMIÈRE GROSSESSE

Age à la première grossesse
14% moins de 20 ans
40% plus de 25 ans
8% de 30 ans.

Parmi l'autre 60% des patientes qui ont eu des enfants, on note que 8% seulement avaient plus de 30 ans au moment de la première grossesse à terme, ce qui est habituellement retenu comme critère qui augmente le risque du cancer [3, 4].

TABLEAU IX

RÉPARTITION QUI TIENT COMPTE DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX POSITIFS ET DE L'ÂGE

Antécédents familiaux (cancer du sein)	
20%	
Antécédents familiaux	
Plus de 40 ans	9%
Nullipare	
Antécédents familiaux	
Plus de 40 ans	2/325.

20% des patientes examinées avaient des antécédents familiaux positifs c'est-à-dire cancer du sein chez la mère, une sœur ou une tante. Mais ceci n'était associé à un âge supérieur à 40 ans que dans 9% et seulement 2 patientes sur les 325 cas étudiés avaient les 3 critères de risque réunis; nullipares de plus de 40 ans avec antécédents familiaux positifs.

TABLEAU X

NOMBRE DE CANCERS ET DES LÉSIONS BÉNIGNES CHEZ LES PATIENTES QUI ONT EU UNE BIOPSIE

Nombre de biopsies faites
18
Lésions bénignes
15
Lésions malignes
3

Ainsi devant le petit nombre de patientes qui rencontrent un ou plusieurs critères de « risque élevé », il ne faut pas se surprendre de ne retrouver que 3 cancers et 15 biopsies faites pour les lésions bénignes (Tableau X).

Si la tendance démontrée sur cette très courte série se vérifie à l'analyse des 1000 premiers cas qui sera effectuée bientôt, il faudra conclure que, dans notre travail quotidien, nous n'atteignons pas la bonne couche de patientes où les chances de découvrir des cancers au stade préclinique soient très élevées.

CONCLUSION

Même si le rôle premier du radiologue est d'obtenir l'examen mammo-thermographique le plus précis possible (ce qui est déjà excellent), il a aussi la responsabilité d'éveiller et de sensibiliser d'abord les confrères qui dirigent les patientes et aussi la population en général pour que ses efforts soient les plus productifs et les plus utiles à la société [9].

Pour y arriver il doit avoir des outils qui permettront d'analyser son travail afin d'être en mesure de fournir des données valables à ceux qui ont la responsabilité de planifier et d'améliorer la santé publique.

La carte que nous proposons semble un instrument indispensable pour évaluer la quantité et la qualité du travail effectué en sénologie et aussi pour recueillir une quantité d'informations utiles qui autrement seraient perdues. Serait-il utopique de souhaiter que tous les radiologues qui s'intéressent à la sénologie, du moins dans une région donnée sinon dans toute la province, utilisent un même système de compilation des données? Ensemble, on serait, en très peu de temps, en possession d'une quantité impressionnante d'informations très précieuses simplement en utilisant le matériel qui est déjà là, c'est-à-dire les examens que nous devons faire de toutes façons.

Résumé

Comme le dépistage massif du cancer du sein est actuellement irréalisable, ceci nous oblige à opter pour un dépistage dirigé qui serait basé sur certains

critères de « risque élevé » fournis par les statistiques. La compilation et l'analyse des données recueillies quotidiennement posent des problèmes d'ordre pratique difficiles à surmonter. Les auteurs proposent un système qui regroupe sur une seule carte toutes ces informations recueillies avant, pendant et après l'examen radiologique du sein, depuis l'épidémiologie jusqu'à l'anatomo-pathologie et l'évolution. La codification est conçue dans l'optique d'un traitement de ces données par l'ordinateur. Après une revue des diverses composantes de la carte-type pour en illustrer les possibilités et les avantages, on expose les résultats d'une première analyse préliminaire des 325 premières cartes, centrée sur les critères de « risque élevé » de cancer du sein. On démontre ainsi qu'une très faible proportion des patientes dirigées en radiologie présentent ces critères de « risque élevé »; ceci diminue les possibilités de détection du cancer au stade préclinique. On souhaite en terminant que ceux qui s'intéressent au dépistage et au diagnostic des lésions pathologiques du sein adoptent un système uniforme pour conserver et analyser les informations recueillies.

Summary

As mass screening programs for breast cancer are presently impossible to realize we must rather chose an oriented screening restricted to those judged as high risk according to statistics. Recording and analysing all the data in every-day practice is a real challenge. The authors propose a system grouping on a single card all the informations collected before, during and after mammography, including epidemiology as well as anatomo-pathology and evolution. Codification of data has been conceived for treatment by computer. After reviewing the different parts of that standard-card to illustrate its possibilities and advantages the results of a preliminary analysis of the first 325 cases is exposed, focusing on the high risk factors for breast cancer. It stands out that a very small proportion of the patients referred in radiology are in the high risk group which lessens the possibilities of detection of early breast cancer. Finally we wish that those concerned with screening and diagnosis of breast pathology adopt a uniform system to store and analyze the data collected.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Centre de traitement de l'information (C.T.I.) de l'Université Laval pour le temps d'ordinateur mis à notre disposition pour le traitement des données.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gros, C.M.: Les maladies du sein. Masson & Cie, p. 550, 1963.
2. Léger, J.-L., Naimark, A.P. et coll.: CAR Report of the "ad hoc" Committee on mammography, p. 32, 1974.
3. MacMahon, B., Cole, P., Lin, T.M., Lowe, C.R., Mirra, A.P., Ravnihar, B., Salber, E.J., Valaoras, V.G. et Yuasa, S.: Age at First Birth and Breast Cancer Risk. *Bull. World Health Organisation*, **43**: 209-21, 1970.
4. Spicer, C.C.: Androgens and Age at First Birth in Relation to risk of Breast Cancer, in "Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in man". Ed. Doll, R. and Vodopija, I: pp. 159-169. International Agency for Research in Cancer, Lyon, 1973.
5. Shapiro, S., Goldberg, J., Venet, L. et Strax, P.: Risk Factors in Breast Cancer — a prospective study in "Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man", Ed. Doll, R. and Vodopija, I: pp. 169-182. International Agency for Research in Cancer, Lyon, 1973.
6. MacMahon, B., Cole, P. et Brown, J.: Etiology of Human Breast Cancer; a review. *Journal of National Cancer Institute*, **50**: pp. 21-42, 1973.
7. Cantin, Jacques: Le dépistage du cancer du sein. *L'Union Médicale du Canada*, **104**: 10, 1550-53, 1975.
8. Reynier, Jacques: Face au cancer du sein. Monographie du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris. Expansion Scientifique Française, p. 28, 1974.
9. Witten, D.M.: The Breast. Atlas of Tumor Radiology. Year Book Medical Publishers Inc., p. 5, 1969.

ACCIDENTS DE MOTONEIGE : ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Réjean GRENIER [1], André GUIMONT [2] et Julien RIOUX [3]

INTRODUCTION

Nous avons pu, durant les saisons hivernales 1972-73 et 1973-74, étudier 201 cas d'accidents de motoneige survenus dans les environs de Québec, et ce, grâce à la collaboration de plusieurs hôpitaux de la région. Le but de cette présentation est de rapporter les résultats de l'étude des aspects épidémiologiques. Nous rapporterons ultérieurement les résultats de l'étude médicale de ces accidents.

Nous présentons cette étude épidémiologique sous les quatre chapitres suivants: A) description de l'accident, B) milieu où est survenu l'accident, C) aspects particuliers au véhicule, D) facteurs reliés à l'accidenté.

DESCRIPTION DE L'ACCIDENT

Nous avons voulu connaître comment les accidents survenaient et l'importance du facteur collision comme cause de blessure.

Dans cette étude, 5% des blessés ont accusé une perte de maîtrise de leur véhicule; 20% ont fait un tonneau; 22% ont été éjectés du véhicule, alors que 10% ont été incapables de se dégager du véhicule après l'accident.

[1] Docteur Réjan Grenier, professeur adjoint, Université Laval, orthopédiste, Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, P.Q.

[2] Docteur André Guimont, F.R.C.S.(C), professeur adjoint, Université Laval, orthopédiste, Centre hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Ste-Foy, P.Q.

[3] M. Julien Rioux, investigateur.

Le facteur collision a été une cause importante de blessures, car 42% des blessés ont fait une collision, soit avec un autre véhicule ou encore avec un objet inerte comme une roche, un arbre, une clôture, etc. Par ailleurs, dans 11% des cas, l'accidenté a été heurté par un autre véhicule.

Ces statistiques précitées ne doivent pas être additionnées, parce que les facteurs peuvent être complémentaires; ainsi un même individu peut avoir perdu la maîtrise de son véhicule, avoir fait un tonneau et avoir été incapable de se dégager.

LE MILIEU

Les facteurs étudiés ici sont:

1) le temps;

2) l'endroit de l'accident;

3) les conditions climatiques incluant la précipitation, la température, le vent, la visibilité;

4) l'état du terrain, en particulier l'inclinaison, la courbure et la surface couvrante.

1) *Le temps :*

A) Le *jour* où est survenu l'accident : dans cette série, 61% des accidents surviennent durant les fins de semaine et, en particulier, le samedi et le dimanche.

B) *L'heure :* Nous retrouvons 23% des accidents entre midi et 15 heures, et 28% entre 15 et 18 heures, pour un total de 51% entre midi et 18 heures.

2) *Endroit de l'accident :*

A) La *zone* où est survenu l'accident, c'est-à-dire en milieu urbain ou rural. On note que plus de 80% des accidents surviennent en zone rurale.

B) Le *lieu* de l'accident : Tableau I. Environ ⅓ des accidents sont survenus sur des pistes réservées aux motoneiges, et près de 20% sont survenus sur des routes, alors que 1 cas sur 6 est arrivé sur une ferme ou dans un champ ouvert.

3) *Le climat :*

A) *Précipitations :* Dans 80% des cas, il n'y avait aucune précipitation lors de l'accident.

B) *Température :* Tableau II. À noter que plus il fait beau, plus il y a d'accidents.

C) *Le vent :* Tableau III. Il n'y avait pas de vent dans plus de 55% des cas.

TABLEAU I

LIEU DE L'ACCIDENT

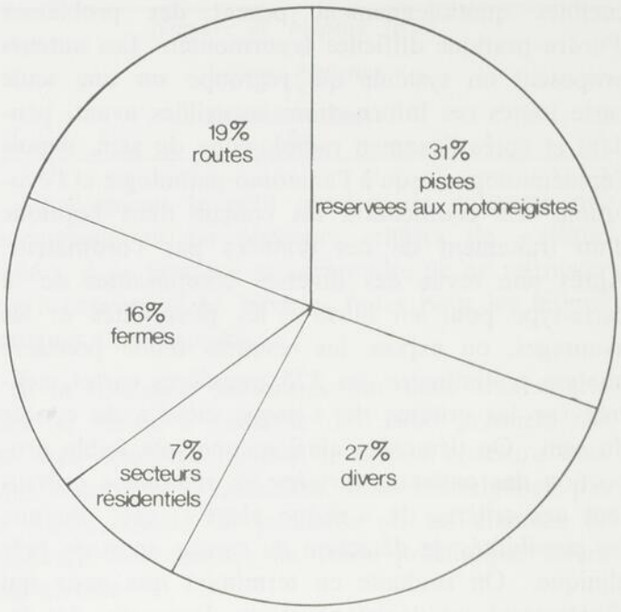
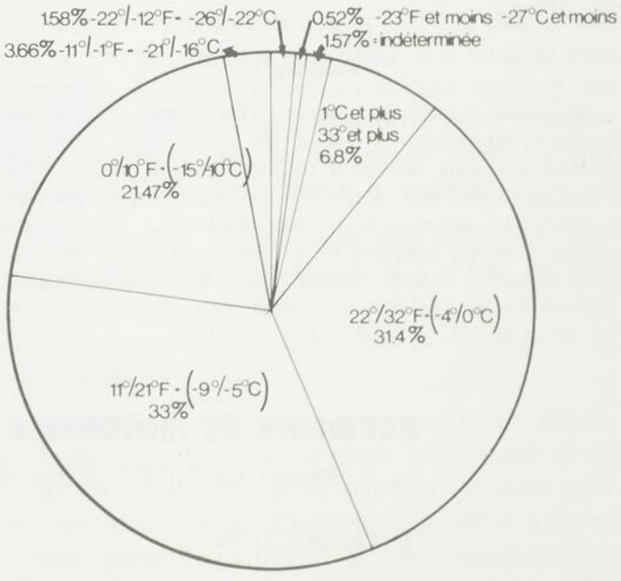


TABLEAU II

TEMPÉRATURE (°C ET °F)



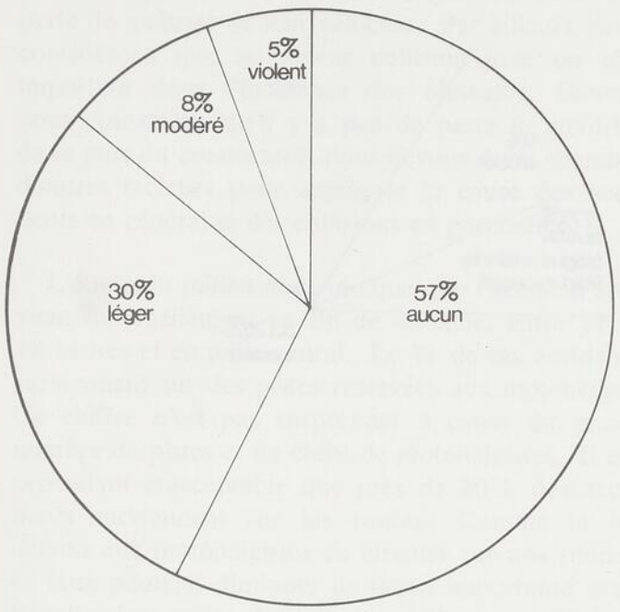
D) *Visibilité :* 1) Limitation de visibilité : vg. obscurité. La visibilité était adéquate dans 80% des cas, d'autant plus qu'il n'y avait aucune précipitation dans la même proportion. 2) Obstacle à la visibilité: Dans plus de 85% des cas, aucun obstacle, tels clôture, sommet de côte, n'obstruait la visibilité.

4) *État du terrain :*

A) *L'inclinaison :* On note que le terrain est plat dans 65% des cas.

B) *La courbure :* Dans plus de 70% des cas, le trajet est en ligne droite.

TABLEAU III
LE VENT



C) *Surface couvrante :* Dans près de 50% des cas, la surface couvrante est faite de neige tapée.

VÉHICULE

Nous avons étudié quelques facteurs reliés au véhicule, dont le nombre de véhicules impliqués, la vitesse du véhicule avant l'impact et à l'impact, le nombre d'occupants, les dommages encourus et enfin l'incidence de la panne mécanique. Nous avons par ailleurs analysé d'autres facteurs, telles la marque du véhicule, l'année de fabrication et la force du moteur, mais ces facteurs ne sont pas déterminants dans la fréquence des accidents.

1) *Nombre de véhicules impliqués :*

Un seul véhicule a été impliqué dans 76% des cas, et au moins deux véhicules dans 24% des cas.

2) *Vitesse :*

La vitesse est donnée en milles à l'heure et on considère comme basse une vitesse inférieure à 20 milles à l'heure.

A) Vitesse avant l'impact : d'après le conducteur, il y a basse vitesse dans 47% des cas, haute vitesse dans 50% des cas, et indéterminée dans 3%.

B) Vitesse à l'impact : il y a basse vitesse dans 56% des cas, haute vitesse dans 41% et indéterminée dans 3%.

3) *Nombre d'occupants :*

Dans 70% des cas, il y a un seul occupant; dans 25% des cas il y deux occupants, et plus de deux dans 5%.

4) *Dommages aux véhicules :*

Le véhicule n'a subi aucun dommage dans 56% des cas; les dommages sont évalués à moins de $25 dans 15%; entre $25 à $100 dans 13%; entre $100 à $200 dans 3%, et $201 et plus dans 13% des cas.

5) *Panne mécanique :*

Ce facteur a causé l'accident dans 10% des cas.

FACTEURS RELIÉS À L'ACCIDENTÉ

1) *Propriété du véhicule :*

L'accidenté est le propriétaire du véhicule dans près de 70% des cas.

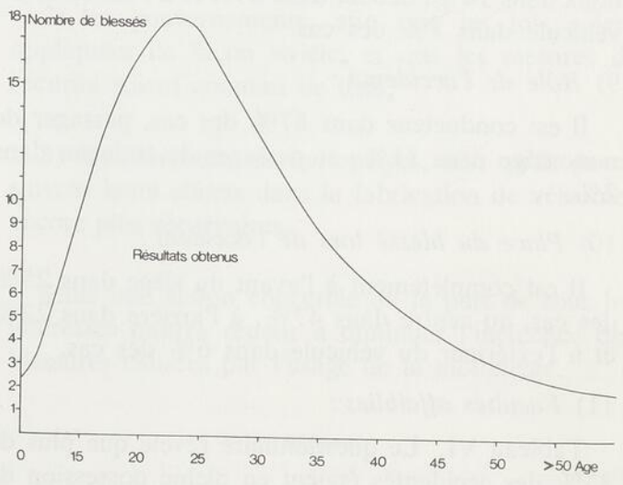
2) *Activités de l'accidenté :*

Au moment de l'accident, le blessé utilisait sa motoneige pour des fins récréatives dans 93% des cas, et pour fins de travail dans 7% des cas.

3) *Âge :*

Tableau IV. Les accidentés sont de tous âges, mais le plus grand nombre est âgé d'environ 20 ans.

TABLEAU IV
ÂGE



4) *Poids et taille :*

Ces facteurs ont été étudiés, mais ne sont pas contributoires.

5) *Sexe :*

84% sont de sexe masculin, 16% de sexe féminin.

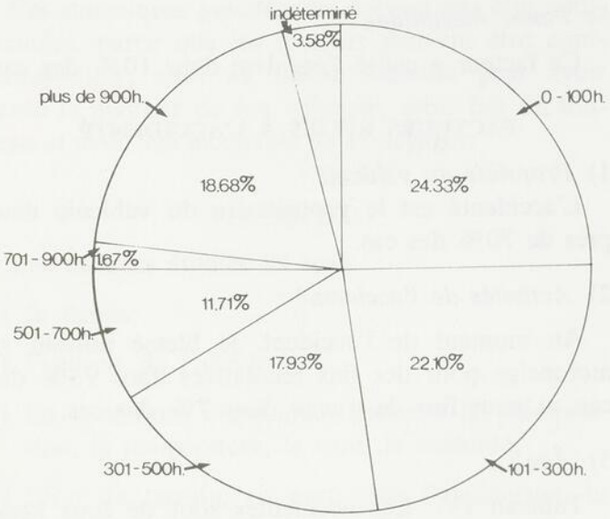
6) *Occupation :*

Dans 43% des cas, nous avons affaire à des hommes de métier et à des ouvriers, dans 20% des cas à des étudiants, et dans 10% à des gens de professions libérales.

7) *Expérience du conducteur en heures :*

Tableau V. Ce tableau nous indique que le nombre des accidents ne diminue pas avec l'expérience.

TABLEAU V
EXPÉRIENCE DU CONDUCTEUR EN HEURES



8) *Postures du conducteur :*

Il est assis sur le siège dans 71% des cas, à genoux dans 14%, debout dans 8%, et à l'extérieur du véhicule dans 7% des cas.

9) *Rôle de l'accidenté :*

Il est conducteur dans 87% des cas, passager de motoneige dans 11%, et passager de traîneau dans 2%.

10) *Place du blessé lors de l'accident :*

Il est complètement à l'avant du siège dans 25% des cas, au centre dans 47%, à l'arrière dans 22% et à l'extérieur du véhicule dans 6% des cas.

11) *Facultés affaiblies :*

Tableau VI. Le questionnaire révèle que plus de 83% des accidentés étaient en pleine possession de leurs facultés lors de l'accident. De plus, 9% des blessés admettent avoir consommé de l'alcool préalablement à l'accident.

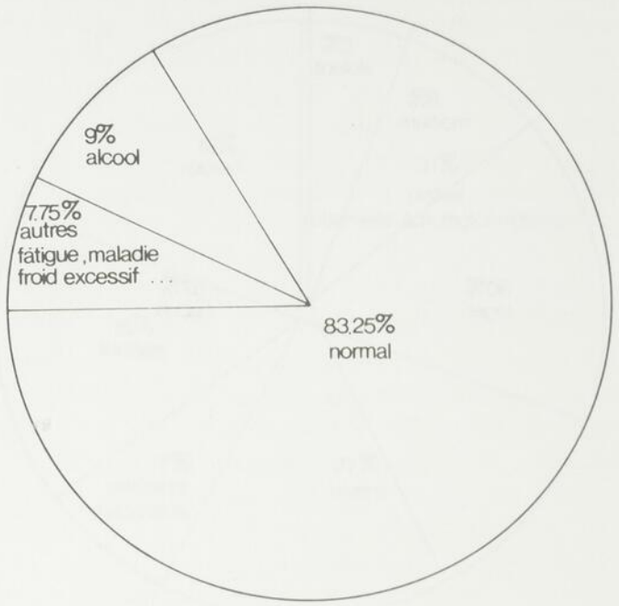
12) *Attitudes du blessé :*

On sait déjà que dans 11% des cas, l'accidenté a été frappé par un autre véhicule, et que dans 10% des cas il y a eu un bris mécanique. Du 79% restant, 37.7%, soit près de la moitié, admettent avoir manifesté soit de l'inattention, soit de l'imprudence.

13) *Catégories d'accidents :*

Ils sont mineurs dans 73% des cas et ne laissent aucune incapacité. Il y a incapacité partielle permanente chez 23% des accidentés, invalidité totale dans 1.04%, mortalité dans 1.04%, et incapacité indéterminée dans 3.16%. Notons que les décès survenus lors d'un accident sont exclus de cette étude, puisque les morts sont en général dirigés immédiatement vers la morgue.

TABLEAU VI
FACULTÉS AFFAIBLIES



Les mortalités rapportées ici se retrouvent chez des patients déjà hospitalisés et qui sont décédés à l'hôpital des suites de leurs blessures.

14) *Soins :*

A) Sorte de soins: Les patients ont été traités comme externes dans 69% des cas, 31% furent hospitalisés, et il y a eu deux (2) décès après hospitalisation.

B) Gravité des blessures : 46.19% des cas présentent des blessures légères; 24.28%, modérées; 24.83%, importantes mais non dangereuses (polytraumatisés); 2.72% sont graves; 1.04% très graves (2 blessés), et 1.04% sont mortelles (2 décès).

C) Temps approximatif de récupération : 50% des blessés ont récupéré en dedans de trois semaines, la moyenne pour l'ensemble se situant à 20 jours.

DISCUSSION

Cette étude porte uniquement sur les cas qui ont été référés dans un hôpital, soit comme patients externes ou comme patients hospitalisés. Un grand nombre de patients, qui consultent uniquement leur médecin au cabinet, sont donc exclus de cette étude, et on évalue cette proportion à deux cas sur trois [1].

Quant à l'accident lui-même, il est surprenant de constater que seulement 5% des gens accusent une perte de maîtrise de leur véhicule. Par ailleurs, nous considérons que le facteur collision joue un rôle important dans l'incidence des blessures. Comme nous constatons qu'il y a peu de perte de maîtrise de la part du conducteur, nous devons donc chercher d'autres facteurs pour expliquer la cause des accidents en général et des collisions en particulier.

L'étude du milieu nous indique que l'accident survient habituellement en fin de semaine, entre 12 et 18 heures et en milieu rural. Le ⅓ de ces accidents surviennent sur des pistes réservées aux motoneiges. Ce chiffre n'est pas surprenant à cause du grand nombre de pistes et de clubs de motoneigistes. Il est cependant inacceptable que près de 20% des accidents surviennent sur les routes. Comme la loi défend aux motoneigistes de circuler sur nos routes, ce taux pourrait diminuer de façon importante avec l'application stricte des lois déjà existantes. Curieusement, les conditions climatiques ne constituent pas un facteur déterminant dans cette étude. Ainsi dans la plupart des cas, il n'y a pas de précipitation, ni vent, la température est belle et la visibilité adéquate. Le terrain est habituellement plat, en ligne droite et souvent recouvert de neige tapée. Tous ces facteurs représentent une situation idéale pour la pratique sécuritaire de ce sport.

Du côté des facteurs inhérents aux véhicules, aucun ne nous semble déterminant. La panne mécanique est peu fréquente et le facteur vitesse avant ou à l'impact ne semble pas jouer un rôle primordial. Nous devons donc chercher la cause ailleurs.

Du côté de l'accidenté, on devrait s'attendre à ce que l'expérience diminue la fréquence des accidents, ce qui n'est pas retrouvé dans l'étude. Ceci peut être expliqué par le fait que la proportion des motoneigistes expérimentés est probablement plus grande que celle des inexpérimentés. Par ailleurs, les expérimentés sont peut-être plus téméraires.

Seulement 9% des blessés admettent avoir consommé des boissons alcooliques. Comme il s'agit d'une activité récréative et de fin de semaine, on pourrait penser que ce facteur serait beaucoup plus important que celui retrouvé, pouvant être au moins l'équivalent de celui que l'on trouve dans les accidents d'automobile. Ce chiffre peu élevé ne nous semble pas correspondre à la réalité et s'explique possiblement par le refus d'admettre ce facteur pour diverses raisons et en particulier par crainte du préjudice.

Par ailleurs, près de 50% des blessés admettent une certaine inattention ou une imprudence. On semble donc avouer sa responsabilité plutôt de cette façon, mais encore ici, il peut y avoir une certaine réticence pour les mêmes raisons que celles citées plus haut.

Même si la plupart des accidents rapportés sont mineurs et nécessitent peu de soins, il reste que 30% des blessés sont des polytraumatisés, hospitalisés pour des périodes plus ou moins longues, et 5% ont des accidents qui vont de graves à mortels.

CONCLUSION

Il découle de cette étude que le grand responsable des accidents n'est pas le milieu ni le véhicule, mais plutôt l'accidenté lui-même.

Pour diminuer l'incidence de blessures, il faut que soient sensibilisés :

1) les motoneigistes, afin qu'ils usent de prudence et de sécurité, qu'ils évitent de circuler sur les routes et de consommer de l'alcool;

2) les gouvernements, afin que les lois soient appliquées de façon stricte, et que les mesures de sécurité soient connues de tous;

3) les fabricants de motoneiges, afin qu'ils poursuivent leurs efforts dans la fabrication de véhicules encore plus sécuritaires.

Seule une action concertée de la part de tous les intéressés pourra réussir à diminuer l'incidence des blessures causées par l'usage de la motoneige.

Résumé

Les auteurs ont étudié les aspects épidémiologiques de 201 cas d'accidents de motoneiges. Ils ont analysé plusieurs facteurs reliés aux circonstances de l'accident, au milieu, au véhicule et à l'accidenté. Ils en concluent que le blessé est le principal responsable des accidents.

Summary

The authors report a survey of 201 cases of snowmobile accidents. They analysed various factors related to the circumstances of the accident, the environment, the machine and the individual. They conclude that the injured people are primarily responsible for the accidents and suggest measures to reduce the incidence of snowmobile accidents.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier de façon particulière :

1) *les hôpitaux suivants qui ont collaboré à cette étude :*
Hôpital de l'Enfant-Jésus,
Hôtel-Dieu de Lévis,
Centre Hospitalier de l'Université Laval,
Hôpital St-François-d'Assise,
Hôtel-Dieu de Québec,
Hôpital Laval.

2) *le ministère fédéral des Transports qui a subventionné le projet.*

BIBLIOGRAPHIE

Guimont, A., M.D.: Accidents de motoneiges. Procès-verbal du 4e congrès international de la motoneige, Québec, janvier 1972, pp. 96 à 102.

IDENTIFICATION DES CHROMOSOMES HUMAINS AU MOYEN DES BANDES "R" : BILAN DE DEUX ANNÉES D'UTILISATION

Richard GAGNÉ [1], Gertrude TESSIER, Louise CHAPLEAU
et Claudette DESROCHERS

INTRODUCTION

L'identification des chromosomes humains a connu des développements importants depuis le début des années 1970, alors que l'on a démontré que certains colorants et divers traitements chimiques ou physiques provoquaient l'apparition de zones plus ou moins colorées, de taille et d'alternance spécifiques pour chacun des chromosomes; celles-ci ont été surnommées des bandes. Ainsi à la conférence de Paris, lors du dernier Congrès international de génétique en 1971, on définissait les bandes "Q", "C", "G" et "R" [1]. Les bandes "Q" ont été établies par Casperson et ses collaborateurs [2] en utilisant la Quinacrine, un dérivé fluorescent de l'Acridine. Les bandes "C" représentent des segments près du centromètre de la plupart des chromosomes et les bandes "G" (Giemsa) correspondent aux bandes "Q" mais ne nécessitent pas l'utilisation d'appareils microscopiques de fluorescence pour les observer. Quant aux bandes "R", décrites par Dutrillaux et Lejeune [3], elles représentent l'image renversée (Reverse Banding) des bandes "G". Ce dernier système de bandes a été introduit dans notre laboratoire à la fin de l'année 1973. Son utilisation routinière pour des fins diagnostiques s'est révélée possible et ce travail constitue le bilan de l'année 1974 et de l'année 1975 presque entière, soit jusqu'à la rédaction de ce manuscrit.

TECHNIQUE

Les préparations chromosomiques sont obtenues de la façon habituelle à partir le plus fréquemment d'une culture à court terme de lymphocytes en présence de phytohémagglutinine [4]. Le temps d'exposition à la Colcémide, qui permet l'accumulation des cellules au stade de la métaphase, est cependant réduit à 45 minutes. Après séchage à l'air ambiant, les lames cytologiques sont soumises à la technique de « dénaturation ménagée » [5]. En pratique, nous utilisons une solution de Earle (Laboratoires Flow) dont le pH est établi à 6.0 par du bicarbonate. La température de cette solution est portée à 87°C dans un bain-marie et les lames y sont plongées pour des périodes plus ou moins longues, suivant l'âge des préparations : pour la même journée et dans nos conditions de travail, ce temps est de 30 à 40 minutes; il décroît à environ 25 minutes le lendemain. Les lames sont ensuite rincées à l'eau courante pendant 5 minutes et colorées 10 minutes dans du Giemsa (Harleco) dilué dans l'eau distillée, (1/10 v/v). Après la coloration, elles sont à nouveau rincées, séchées et montées. Les métaphases sont photographiées en contraste de phase sur film Kodak Plus X en utilisant un filtre rouge ou orange.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Cette technique permet d'obtenir des chromosomes dont la structure est inaltérée et qui possèdent généralement des télomères qui se colorent intensément, facilitant la mise en évidence de toute délétion ou addition qui caractérisent la plupart des aberrations chromosomiques structurales (Fig. 1). Son utilisation de routine que nous avons introduite graduellement demande légèrement plus de temps qu'une coloration habituelle mais la facilité d'interprétation et surtout la certitude qui s'ensuit y compensent avantageusement.

Génétique humaine, Centre hospitalier de l'Université Laval.

[1] Boursier de l'Association canadienne des compagnies d'assurance-vie.

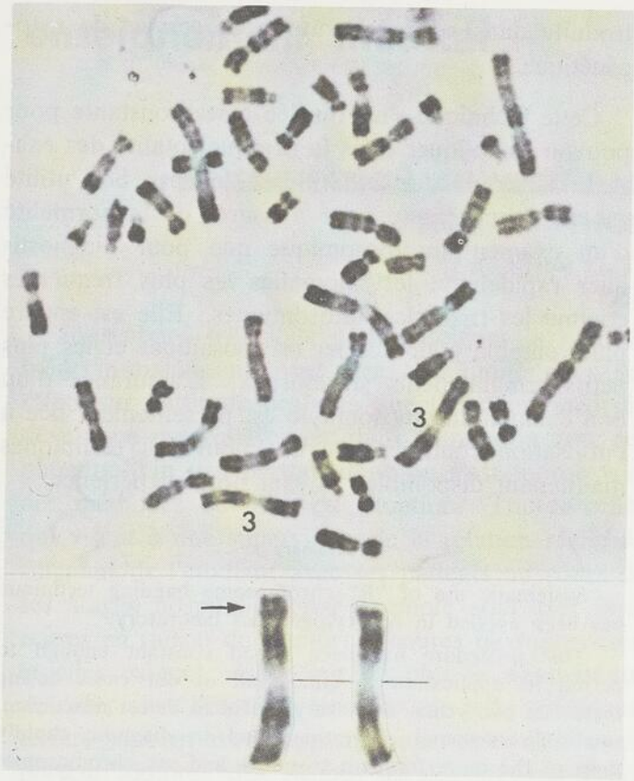


Fig. 1 — Bandes "R". Trisomie 18 partielle chez une fillette, par addition de la partie terminale des bras longs d'un chromosome 18 sur les bras courts d'un chromosome 3, le père de cette enfant portant une translocation équilibrée 3;18 soit 46,XY, t(3;18) (p26;q22).

Le Tableau I illustre le nombre d'examens faits pendant ces deux années et les cas où les bandes

TABLEAU I
NOMBRE DES EXAMENS FAITS ET TECHNIQUES DE COLORATION UTILISÉES

	1974	*1975*
Coloration ordinaire	40	4
Bandes "R"	285	292
Bandes "R"+"Q"	9	14
Bandes "R"+"G" ou "C"	1	9
Bandes "Q"		2
Budr		2
Total des examens	335	323

"R" seules, ou accompagnées d'un autre système d'identification, ont été appliquées.

Ainsi en 1974, ces techniques spécifiques ont été utilisées dans 88% des cas; en 1975, dans la presque totalité. Les bandes "Q" ont été conservées pour les anomalies de nombre et de structure du chromosome Y. Les bandes "G" ont servi de procédé complémentaire pour vérifier certaines altérations structurales d'abord mises en évidence par les bandes "R" Quant aux bandes "C", qui colorent spécifiquement l'hétérochromatine constitutive, elles ont servi à confirmer l'existence de certaines variations chromosomiques qui sont généralement familiales et considérées comme des polymorphismes normaux. Sous l'item BUDR (5, bromodéoxyuridine) nous faisons mention d'une technique qui permet, entre autres choses, d'identifier le chromosome X inactif par une simple coloration au Giemsa [6].

Nous avons résumé dans le Tableau II les différentes formules chromosomiques trouvées pendant cette période. Sur un total de 645 cas, nous avons dénombré 96 anomalies, excluant toutes les variations chromosomiques considérées comme normales ainsi que les anomalies acquises comme dans certains troubles myéloprolifératifs. Comme toujours dans ce genre d'étude, les trisomies autosomiques ainsi que les aberrations numériques des chromosomes sexuels représentent la majorité des anomalies. Il faut souligner toutefois que les bandes "R" permettent leur reconnaissance immédiate, fréquemment seulement à l'examen microscopique.

TABLEAU II
ÉNUMÉRATION DES DIFFÉRENTES ANOMALIES RETROUVÉES

a) Trisomies autosomiques pures	
Trisomies 21	27
Trisomies 13	5
Trisomies 18	1
b) Anomalies gonosomiques pures	
45,X	7
46,XX chez un homme	1
46,XY chez une femme	2
47,XXX	2
47,XXY	7
47,XYY	3
48,XYYY	1
47,XX + frag	1
c) Mosaïques autosomiques et gonosomiques	
46,XY/47,XY+21	2
46,XX/47,XY+21	1
45,XY i(13;14)/46,XY t(13;14)+13	1
46,XY/47,XY+8	1
45,X/46,XX	9
45,X/46,XYq—	1
45,X/46,Xi(Xq)	2
46,XY/47,XXY	2
46,XX/47,XXX	1
47,XXY/48,XXXY	1
d) Aberrations structurales autosomiques et gonosomiques	
45,XX,t(13q;14q)	2
45,XY,t(13q;14q)	2
45,XX,t(13q;21q)	3
45,XX,t(14;22) (p11;q11)	1
46,X,i(Xq)	1
46,XX q—	1
46,XY,t(3;18) (p26;q22)	1
46,XX t(1;7) (q32;q36)	1
46,XX t(3;11) (q14;p25)	1
46,XX t(9;22) (p11;q11)	1
46,XY, 18q—	1
46,XX, 9p—	1
46,XX,—3,+t(3p;18q)	1
46,XY,—22,+t(9p;22q)	1
Total	96

Un tel système d'identification est surtout intéressant et indispensable pour déceler les mosaïques et les aberrations de structure. Dans le premier cas, on peut identifier positivement le chromosome absent ou surnuméraire dans chacune des lignées cellulaires: vingt et une mosaïques ont ainsi été trouvées. Quant aux aberrations structurales, on reconnaît avec l'expérience de très petits remaniements. Mises à part les translocations robertsoniennes que nous signalons dans ce tableau, nous sommes persuadés qu'un tel système d'identification nous a été d'un grand secours pour découvrir et préciser la plupart des autres remaniements. Au moins deux de ces cas n'avaient pas été trouvés par des techniques usuelles.

Le choix des bandes "R" comme technique d'identification a été fait pour plusieurs raisons. Avant leur introduction dans notre laboratoire, nous avions déjà une bonne expérience avec les bandes "G" que nous utilisions sporadiquement depuis deux années. Cependant, ces dernières avaient le désavantage de montrer une grande variation d'un individu à l'autre et l'altération morphologique des chromosomes, presque toujours importante, rendait l'interprétation souvent difficile. L'utilisation des bandes "R" a permis de pallier à ces deux difficultés principales. En pratique, nous exécutons donc systématiquement cette dernière technique et nous conservons les quelques autres disponibles pour des problèmes précis où elles peuvent être plus utiles. Elles sont aussi appliquables sur d'autres cellules que des lymphocytes.

Un examen chromosomique sérieux ne doit pas actuellement faire abstraction de ces nouvelles possibilités, car bien que celles-ci permettent d'identifier plus rapidement et plus facilement les anomalies chromosomiques, la contrepartie très importante et souvent oubliée est la plus grande certitude dans laquelle nous nous trouvons lorsqu'un caryotype est considéré comme normal, certitude que nous pouvions difficilement avoir auparavant. Finalement, nous ne saurions trop insister sur la nécessité d'établir une bonne corrélation clinique.

Résumé

L'utilisation systématique des bandes "R" comme technique de coloration des chromosomes a été introduite dans notre laboratoire de service de cytogénétique.

Cette technique s'est révélée assez constante pour pouvoir l'appliquer dans la presque totalité des examens au cours des 2 dernières années. Son utilité est aussi importante pour s'assurer de la normalité d'un examen chromosomique que pour diagnostiquer rapidement les anomalies les plus fréquentes comme les trisomies autosomiques. Elle est encore plus rentable pour déceler les mosaïques et les plus petits remaniements structuraux. L'assurance d'un bon examen chromosomique est présentement liée à l'utilisation routinière de ces nouvelles techniques maintenant disponibles suivant notre expérience.

Summary

Systematic use of "R" chromosome banding technique has been applied in our cytogenetics laboratory.

This procedure has been found constant enough to permit its application in almost all of our cases during these last two years. It is very useful to detect mosaicism, small chromosomal aberrations and to diagnose rapidly most of the more frequent trisomies and sex chromosomes anomalies. It gives also more garantees when a karyotype is found to be normal. Our experience shows that a good chromosomal examination cannot be done without using these new techniques.

REMERCIEMENTS

Nos sincères remerciements à plusieurs collègues français qui nous ont initiés aux bandes "R", plus particulièrement à Michèle Hartung, Claude Stoll et B. Noël.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paris Conference (1971) Standardisation in Human Cytogenetics. Birth Defects, Original Article series, Vol. VIII, no 7, 1972.
2. Caspersson, T., Lomakka, G. et Zech, L.: The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosome — distinguishing characters and variability.
3. Dutrillaux, B. et Lejeune, J.: Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **272**: 2638-2640, 1971.
4. Zackai, E.H. et Mellman, W.J.: Human peripheral blood leucocyte cultures. In Human Chromosome Methodology. Second edition, Academy Press, éd. par J.J. Yunis.
5. Dutrillaux, B. et Covic, M.: Etude de facteurs influençant la dénaturation thermique ménagée des chromosomes. *Exp. Cell. Res.*, **85**: 143-153, 1974.
6. Baranovskaya, L.T., Zakharov, A.F., Dutrillaux, B., Carpentier, S., Prieur, M. et Lejeune, J.: Différenciation des chromosomes X par les méthodes de dispiralisation au 5 bromodéoxyuridine (BUDR) et de dénaturation thermique ménagée. *Ann. Génét.*, **15**: 271-274, 1972.

SENSIBILISATION AU VÉCU DANS LA RELATION MÉDECIN-MALADE PAR LA MÉTHODE DU JEU DE RÔLE

J.A. BURY [1] et J.P. BERNATCHEZ [1]

Tout abord théorique pour enseigner la relation médecin-malade ne peut être que limité dans ses effets sur l'attitude pratique que l'étudiant médecin développe progressivement dans sa relation avec ses patients. Un peu partout donc on s'est tourné vers des méthodes de mise en situation. Toutes celles qui visent à une supervision de la relation réelle de soignant de l'étudiant avec ses patients au cours de ses stages hospitaliers par exemple sont très onéreuses en raison du nombre d'heures de supervision qu'elles exigent. Elles ont de plus le désavantage de créer chez l'étudiant une anxiété telle qu'elle interfère souvent avec l'apprentissage; enfin elles comportent toujours des risques de désagrément éventuel pour le patient. Les techniques qui utilisent alors le recours à un patient simulé se sont développées progressivement, surtout aux États-Unis et dans les milieux anglo-saxons canadiens, et, à l'intérieur de certaines conditions techniques, se révèlent un excellent moyen. Cependant une fois encore, elles sont relativement onéreuses en investissement humain et financier surtout au début de l'installation d'un programme. Ce sont là les raisons majeures qui ont motivé notre intérêt pour la technique du jeu de rôle.

Nous tirerons de plusieurs articles que P.B. Schneider [1-3] et E. de Perrot [1-5] ont écrits sur la question, les points suivants pour en situer la technique. Ces deux auteurs considèrent que la méthode des jeux de rôles permet de manipuler deux des aspects les plus importants de la relation médecin-malade : d'abord l'irréversibilité dans le temps, puisque le jeu permet de recommencer plusieurs fois la même situation. Quant à l'aspect décisionnel de cette relation, le plus souvent jusqu'à présent, les facultés de médecine se sont occupées seulement de donner à l'étudiant les informations, les connaissances qui lui permettraient de prendre une décision, et elles ont laissé dans l'ombre et au hasard les éléments affectifs qui interviennent dans la prise de décision elle-même, et ensuite dans la communication de cette décision au patient d'une façon telle qu'elle entraîne son adhésion.

LA MÉTHODE

Un groupe d'étudiants, entre 10 et 15 environ, se réunit avec deux enseignants. Il est nécessaire que les étudiants aient le même niveau de formation médicale. Il semble, pour avoir un certain impact, que le nombre total de réunions doive se situer autour d'une dizaine. La séance dure environ 1½ heure.

« Le but proposé par cet enseignement est l'étude de la relation médecin-malade au travers de sa représentation par le jeu de rôle. Les thèmes sont librement évoqués par les étudiants au cours de discussions. Dès qu'un thème paraît prégnant, l'enseignant ou les étudiants proposent de le jouer. Un scénario est construit, délimitant les circonstances de la situation de pratique médicale qui va être présentée. Le caractéristiques définissant le médecin et son patient sont choisies. Le jeu s'engage alors selon le génie propre des protagonistes. Il peut être arrêté en tout temps par l'un des spectateurs, parfois par l'un des acteurs. Il peut aussi se dérouler jusqu'à aboutir à sa fin naturelle. Après la fin du jeu, la discussion est reprise, développant ce que le jeu a montré. Lorsque la discussion s'achoppe sur un point en particulier, une nouvelle séquence de jeu peut être proposée pour tenter d'éclaircir le conflit d'idées par sa dramatisation » [1].

On pourrait objecter qu'il ne s'agit que d'un jeu qui est très éloigné de la réalité. Cependant on constate qu'il s'établit sur scène une relation à deux dont le déroulement est totalement imprévisible et irréversible, comme dans la réalité. Les protagonistes une fois montés sur scène sont saisis par leur rôle et se confondent avec lui. « Ils sont dès lors déterminés, non plus par leur seule pensée consciente mais par leur structure profonde » [1]. Nous serions tentés d'ajouter, compte tenu de notre propre réaction au cours des derniers mois, pour répondre à tous les objecteurs et à tous les sceptiques, d'essayer, car on est alors en effet immédiatement con-

[1] Professeur-adjoint, faculté de médecine, Université Laval. Programme: Sciences du comportement et pratique médicale.

[1] Médecin conseil, département de psychiatrie, Centre hospitalier de l'Université Laval.

vaincu qu'il se passe bien là quelque chose de réel et de plus que cette situation est utilisable pédagogiquement. « Le vécu des protagonistes du jeu de rôle est aussi proche que possible du vécu du médecin et du malade dans une relation médecin-malade réelle. La fiction du jeu, loin de s'éloigner de la réalité, permet de s'en rapprocher par sa valeur même de fiction » [1]. Le jeu permet au futur médecin de découvrir l'impact de la psychologie du patient et de la sienne sur la relation médecin-malade et de devenir attentif à ce genre de problème, de façon à pouvoir aborder ultérieurement la réalité médicale, conscient de sa complexité et de la nécessité d'en tenir compte.

« La pratique du jeu de rôle ne débouche pas pour les étudiants sur la découverte de recettes qui seraient universellement valables. Elle débouche sur la prise de conscience d'une dimension de la relation médecin-malade généralement évitée dans l'enseignement de la matière médicale... (Les étudiants) font l'expérience par le jeu de rôle de la nécessité d'adapter leur attitude à chaque nouvelle situation présentée » [3].

La technique se limite à faire constater ce qui se passe entre les protagonistes plutôt que ce qui se passe à l'intérieur de chacun d'eux. « Il se trouve qu'une telle activité ne va pas sans quelques prises de conscience concernant soit des contre-attitudes de la part des étudiants, soit des refus de voir, d'entendre ou de comprendre tel ou tel aspect d'un problème... Il serait faux à notre sens de conférer au jeu de rôle qui est un enseignement, une fonction thérapeutique, ce qui lui fera perdre la fine pointe de son efficacité didactique... Nous pensons qu'on doit savoir ce qu'on *désire* * faire: de l'enseignement ou de la thérapeutique » [4].

EXEMPLE

Après discussion, les étudiants décident de jouer la première consultation d'un patient qui vient voir son médecin pour une maladie vénérienne, (une gonorrhée). Le patient sera un avocat d'environ 35 ans; il est marié; il a des enfants. Le patient se doutera fortement de la nature de sa maladie et racontera au médecin que cela est le résultat d'une aventure d'un soir avec une jeune femme de 25 ans.

Jeu n° 1:

Le médecin accueille le patient qui lui expose brièvement ses symptômes. Le diagnostic est assez évident et le médecin en fait part rapidement au patient en lui expliquant les examens de laboratoire qui vont confirmer le diagnostic, la prescription d'antibiotiques ainsi que le pronostic. Le médecin se montre d'emblée rassurant et réconfortant alors que le patient modérément anxieux au début est aussi rapidement rassuré. À ce moment le médecin se met à hésiter et aborde progressivement la question de la transmission possible à l'épouse. De nouveau le patient se montre anxieux et surtout hésitant devant le fait d'avoir à en parler à sa femme, laissant même paraître qu'il préférait de beaucoup que celle-ci ne soit pas au courant. Le médecin insiste, quand même un peu, sur la nécessité que l'épouse subisse des examens, puisqu'il y a eu relation sexuelle récemment et il énumère rapidement les dangers d'existence de la maladie sans signe clinique chez la femme et la série des complications ultérieures qui peuvent s'ensuivre. Le médecin est de nouveau nettement plus à l'aise dans cette partie de ses explications. Le patient se montre peu convaincu et réinsiste sur son désir que sa femme n'apprenne pas la vérité. À ce moment, le médecin de nouveau mal à l'aise, commencera de proposer au patient différents moyens pour éviter que son épouse ne sache le véritable motif de l'examen, en lui faisant croire par exemple qu'elle se présente pour un bilan de santé annuel et suggérant même que si l'on trouve quelque chose, il y aurait possibilité de faire croire à celle-ci qu'il s'agit d'une maladie non vénérienne, mais quand même transmissible. Patient et médecin tombent rapidement d'accord et se quittent sur cette décision.

DISCUSSION

Le groupe réagira assez vivement et soulignera la « complicité » qu'il y a eu entre le médecin et le patient. On dira que le médecin s'est identifié fortement au patient dans cette situation, l'excusant trop rapidement, voulant l'aider à se sortir d'une situation difficile sans se préoccuper de l'épouse. On soulignera qu'il était très évident que le patient était surtout préoccupé de lui-même et qu'il ne semblait pas, même après l'accord intervenu, qu'il amènerait son épouse à une consultation. Le « malade » confirme ce vécu; il a très bien senti l'incertitude du médecin et puis il a été surpris de la complicité de celui-ci qui a devancé ce qu'il n'osait espérer, et il se dit heureux de s'en tirer à si bon compte. Le médecin lui aussi confirme son malaise et dira qu'à ce moment de l'entrevue, il ne savait plus du tout quoi faire et qu'il a choisi cette position comme une porte de sortie. Un des membres du groupe, une femme médecin, insistera sur le fait que le médecin n'a pas été assez sévère ni suffisamment strict avec son client; comme épouse, elle

* Souligné par nous.

n'aimerait pas que le médecin lui cache la vérité, lui faisant croire qu'il s'agit d'une infection non vénérienne alors que le contraire est vrai.

Le groupe conclura que pour amener le patient à décider de faire consulter son épouse, le médecin aurait dû s'enquérir de la qualité de la relation conjugale.

Jeu nº 2:

On jouera de nouveau le même jeu avec le même malade, mais avec un autre médecin pour tenter de voir comment la consultation pourrait mieux se dérouler. L'entrevue est sensiblement la même au début. Le jeu durera plus longtemps et on sent très bien que le médecin cette fois ne veut pas retomber dans le piège du précédent. Il sautera rapidement à la conclusion qu'il s'agit d'une maladie vénérienne et abordera alors le problème de la contagion de l'épouse: il insistera sur la nécessité absolue que l'épouse et même la petite amie soient informées et que c'est là la responsabilité du patient. Le médecin recherchera la qualité de la relation conjugale. Si le patient raconte avec réticence un mariage qui s'effrite, le médecin deviendra incertain comme son confrère du premier jeu et à partir de là l'entrevue se prolongera sans progrès.

DISCUSSION

Le patient admettra qu'il s'est senti un peu plus « coincé » et mis en face de ses responsabilités par ce deuxième médecin (qui lui a fait comprendre qu'il ne pouvait pas les prendre à sa place) mais que dans un cas comme dans l'autre cela s'est limité à ça. Il est resté bien embêté, car il aurait eu besoin que le médecin dépasse l'investigation « technique » de sa relation conjugale et l'aide à trouver comment s'y prendre avec sa femme pour le lui annoncer. Le médecin pour sa part dira qu'il a abordé la rencontre avec une idée précise de ce qu'il fallait faire: c'est-à-dire, éviter la complicité et explorer la relation, comme si alors tout allait aller de soi. Une fois rendu là cependant, il s'est heurté à l'embarras du patient et il l'a partagé.

COMMENTAIRES

Plusieurs aspects importants ont échappé à la fois aux participants et aux protagonistes.

1. Le patient est reparti de ces deux consultations sans être informé qu'il devait s'abstenir de relations sexuelles pendant une période donnée.

2. Aucun des médecins n'a cherché à confronter le patient avec ce qui transpirait de son attitude, à savoir qu'il se préoccupait beaucoup plus de lui que des risques que courait son épouse.

Ces deux aspects relèvent certainement de la difficulté à aborder chez son patient l'homme derrière sa maladie.

3. Personne n'a douté de la version des faits présentée par le patient, c'est-à-dire que tous ont accepté comme une certitude que la maladie résultait bien d'une aventure d'un soir. Personne n'a donc pensé que cela aurait pu venir soit d'une liaison stable soit de l'épouse elle-même. Il semble bien que tous ont, en fait, sans s'en rendre compte, d'une part négligé de prendre soin de la petite amie peut-être contaminée, et d'autre part refusé de voir cet homme comme un mari cocu.

Cela relève d'une complicité inconsciente basée sur une certaine forme d'identification au patient, mouvement souhaitable, puisqu'il est à la base de l'empathie du médecin, mais identification dont il aurait fallu que le médecin puisse ressortir pour pouvoir traiter plus adéquatement le problème présenté.

CONCLUSION

Enfin, il nous est apparu au cours de notre brève expérience, comme particulièrement instructif pour l'étudiant que cette situation du jeu de rôle l'amène à vivre la relation médecin-malade du côté du malade également, et cela au moment même où il apprend le rôle du médecin. Peut-être avons-nous été plus sensibles à cela en raison de nos expériences antérieures avec les stagiaires de III[e] année, c'est-à-dire avec l'étudiant en médecine pendant la période où, à l'université Laval, il effectue sa première immersion à l'hôpital (2[e] semestre de la III[e] année, période dite « session clinique »). Nous savons en effet que pour toutes sortes de raisons, l'étudiant s'identifie alors autant au malade qu'il pourrait être et qui est comme lui un peu un intrus dans l'hôpital, qu'au médecin qu'il ne se sent pas encore être [6, 7]. La période de l'externat, où l'étudiant est cette fois membre à part entière de l'équipe médicale, se caractérise de ce point de vue par l'adoption sans transition de l'identité médicale, sans transition c'est-à-dire avec peu de remaniements ou d'élaboration personnelle et ceci s'accompagne nécessairement du rejet de l'identification antérieure avec le malade.

Nous avons donc été frappés par l'intérêt dans le jeu de rôle que l'étudiant, à ce moment même où il joue (et jouit) à être le médecin, vive le jeu du côté de l'autre. Les commentaires des acteurs-malades nous ont convaincus de la validité de cet aspect. Il y aurait d'ailleurs lieu, après plus d'expé-

riences, de se pencher sur les choix des rôles par les étudiants: nous pensons que nous retrouverons là, dans le fait par exemple que probablement certains seront réticents à jouer le malade, c'est-à-dire autre chose que le médecin, et qu'ils joueront alors un certain type de médecin, des facteurs que nous avions déjà notés... « quant aux motivations qui président au choix de devenir spécialiste ou omnipraticien. Selon que l'on désire ou non établir une relation étroite avec le patient, on deviendra omnipraticien ou spécialiste. Dans ce dernier cas, l'acquisition de la technicité résout le problème de la relation avec le malade qui est alors conçu comme un « objet » [6].

Résumé

L'apprentissage de la relation médecin-malade, pierre angulaire de tout enseignement des sciences du comportement en médecine, nécessite des méthodes souvent onéreuses à plus d'un point de vue. Parmi celles-ci, la technique des jeux de rôles occupe une place privilégiée, de par sa simplicité même et également parce qu'elle comporte certains avantages spécifiques, dont notamment celui pour l'étudiant de jouer le rôle du patient dans la démarche même où il réfléchit sur sa façon d'être médecin.

Un exemple de séance est décrit à titre d'illustration.

Summary

Behavioral Sciences teaching in Medicine is most important and its cornerstone is learning about doctor-patient relationship. Various methods have been advocated for that purpose, most of which have many disadvantages. The technique of role-playing appears to us to be one of the best for its many advantages, one of them being that the student can play the role of the patient while learning to be a doctor.

An example is commented upon.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schneider, P.B. et de Perrot, E.: Le jeu de rôle comme instrument d'enseignement à l'étudiant en médecine de la relation médecin-malade. *Rev. Méd. Psychosom. & Psychol. Méd.*, **12**: no 4, 379-389, 1970.
2. Schneider, P.B. et de Perrot, E.: Role-playing as an Instrument for Teaching and for Research into the Doctor/patient Relationship. *Psychother. Psychosom.*, **18**: 90-99, 1970.
3. Schneider, P.B. et de Perrot, E.: Considérations sur l'utilisation du jeu de rôle comme moyen d'enseignement de la relation médecin-malade. *Revue Méd. Phychosom. & Psychol. Méd.*, **2**: 187-199, 1971.
4. de Perrot, E.: Approche dynamique du jeu de rôle comme moyen d'étude et d'enseignement de la relation médecin-malade. *Psychol. Méd.*, 3, 4, 1971.
5. de Perrot, E.: A propos du jeu de rôle: l'identification dans la relation médecin-malade. *Rev. Méd. Psychosom. et Psychol. Méd.*, **2**: 139-154, 1974.
6. Bury, J.A. et coll.: Le malade, le milieu hospitalier et l'étudiant. *Laval médical*, **42**: 373-375, 1971.
7. Bury, J.A., Laperrière, S. et Rousseau, L.: Evaluation de la sensibilisation à la psychologie médicale chez les étudiants en médecine de troisième année par questionnaires sur matériel audio-visuel. *Canad. Psychiat. Ass. J.* (à paraître en 1976).

L'UTILISATION DE L'HORMONE GONADOTROPHINE CHORIONIQUE HUMAINE DANS LE TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ : UTOPIE OU SCIENCE ?

Gemma PELLETIER [1] et Claude-Gilles BÉLANGER [2]

Le traitement de l'obésité avec l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (HCG, Human Chorionic Gonadotropin) a commencé à Rome avec le docteur A.T.W. Simeons en 1954. Se servant du médicament APL dans le traitement des malades atteints du syndrome de Fröhlich (syndrome adiposo-génital), ce médecin observe une perte de poids importante accompagnant le retour à un équilibre hormonal adéquat de ces patients. À partir de cette constatation, Simeons décide d'employer APL dans le traitement de l'obésité avec une restriction calorique de 500 kilo-calories [37]. À son avis, l'injection de 125 unités internationales de HCG permettait à l'obèse d'adhérer au régime pauvre en lipides et en glucides durant quatre à six semaines et de perdre du poids au rythme d'une à deux livres par jour pendant cette période. Privés de l'hormone, les patients éprouvaient des malaises et voulaient manger secrètement ou abandonner le régime. Simeons faisait la suggestion que l'hormone HCG agissait sur la mobilisation de graisses à partir du tissu adipeux en les rendant plus disponibles pour les besoins énergétiques de l'organisme, diminuant ainsi le déficit calorique résultant de la restriction alimentaire sévère [38].

L'objectif de ce travail est de présenter un bref relevé des connaissances biochimiques actuelles, des indications pharmacologiques de l'hormone HCG, de même qu'une analyse des deux composantes du traitement de l'obésité préconisé par Simeons à la lumière des différentes études expérimentales retrouvées dans la littérature concernant l'utilité de l'hormone HCG dans le traitement de l'obésité.

CONNAISSANCES BIOCHIMIQUES

L'hormone gonadotrophine chorionique humaine, appelée aussi A.P.L. (anterior pituitary-like hormone) et P.U.E. (pregnancy urine extract), a été découverte en 1927 par les chercheurs Ascheim et Zondek dans l'urine de femme enceinte [18]. Depuis sa découverte, plusieurs chercheurs ont tenté de purifier cette hormone, mais sans pouvoir obtenir un produit très pur; c'est pourquoi, aujourd'hui encore, la structure chimique de l'hormone HCG reste imprécise. La molécule de HCG est une glycoprotéine fortement acide, d'un poids moléculaire se situant entre 25,000 et 30,000 et, d'après les travaux de Got et associés [16], elle aurait la composition suivante: 10.5% de substances azotées, 19.7% d'hydrates de carbone, 8% d'acide sialique et une forte proportion de cystine. On mesure cette hormone en unités internationales et une unité internationale représente l'activité contenue dans 0.1 mg de la préparation standard.

L'hormone HCG a des propriétés semblables à l'hormone LH (luteinizing hormone); le site de production de l'hormone HCG est le placenta, tandis que la LH est produite par l'hypophyse. Les cellules du tissu trophoblaste du placenta seraient responsables de la sécrétion de HCG. L'hypothèse d'une sécrétion fœtale de HCG a été exclue, car après expulsion du fœtus, si le placenta demeure, il y a encore production de l'hormone chorionique. Cette hormone est sécrétée dès qu'il y a présence de tissu chorionique normal (grossesse) ou anormal (tumeurs, môles hydatiformes). Son mode de sécrétion est mal connu de même que les mécanismes de contrôle de cette sécrétion [19].

La présence de l'hormone chorionique humaine est décelable dans l'urine de la femme enceinte entre 8 et 12 jours après la fécondation. Le dosage de cette hormone dans l'urine de la femme se fait facilement et permet un diagnostic précoce de grossesse. À partir du début de sa sécrétion, la concentration sanguine et urinaire de l'hormone augmente pour atteindre un pic ou maximum environ 6 à 8 semaines après la fécondation (entre le 40e et 60e jour de grossesse). La production moyenne de l'hormone est alors entre 30,000 et 70,000 u.i. par 24 heures. La fonction de l'hormone est le maintien du corps jaune pour entretenir la grossesse par la sécrétion de progestérone et d'œstrogène jusqu'à ce que cette sécrétion soit reprise par le placenta [19]. Puis la concen-

[1] Interne en diététique au service de diététique et nutrition du Centre hospitalier de l'Université Laval.

[2] Endocrinologue membre du service d'endocrinologie du Centre hospitalier de l'Université Laval.

tration de HCG diminue pendant le 2e et 3e trimestre de la grossesse (production moyenne: 5,000-15,000 u.i. par jour) pour devenir presque inexistante au moment de l'accouchement. La demi-vie de l'hormone HCG est de l'ordre de plusieurs heures; elle est éliminée au niveau du rein. L'excrétion urinaire est augmentée dans les cas de complications de grossesse telles la toxémie et la pré-éclampsie [16].

INDICATIONS PHARMACOLOGIQUES APPROUVÉES

L'usage thérapeutique de l'hormone HCG est surtout reconnu dans les cas d'infertilité fonctionnelle chez la femme. On l'utilise alors en combinaison à d'autres médicaments pour stimuler une ovulation. Son usage est aussi approuvé chez la femme dans les cas d'avortement répété et d'aménorrhée d'origine hypothalamique ou hypophysaire [11]. Chez l'homme, l'usage thérapeutique de l'hormone HCG sera approuvé dans les cas de cryptorchidie, retard de la puberté, eunuchoïdisme hypogonadotrope, hypogonadisme après maturité sexuelle, et dans d'autres états reliés directement à l'insuffisance androgénique pourvu que les cellules interstitielles des testicules soient susceptibles de répondre à la stimulation [11]. Cependant les indications médicales pour un tel traitement demeurent très rares.

L'hormone gonadotrophine chorionique est commercialisée sous le nom de Antuitrin-S (Cie Parke Davis) et de A.P.L. (Cie Ayerst) pour ne nommer que les deux formes utilisées le plus couramment au Canada. L'utilisation de HCG dans le traitement de l'obésité ne fait pas partie des indications approuvées de ce produit et toute publicité à cet effet de la part de compagnies pharmaceutiques est prohibée [31].

PROTOCOLE DE TRAITEMENT DU DOCTEUR SIMEONS

Le docteur Simeons traitait ses obèses avec une dose de 125 u.i. de l'hormone HCG à une fréquence de 6 jours par semaine pendant 6 semaines pour un maximum de 40 jours de traitement. À cette dose quotidienne de l'hormone s'additionne la stricte adhérence à une diète de 500 kilocalories (Tableau I).

TABLEAU I

Déjeuner:	café sans lait, sans sucre
Dîner et Souper :	100 g viande maigre 1 portion de légumes frais 1 biscotte non sucrée 1 fruit frais sel à volonté liquides: 2 pintes d'eau par jour au minimum.

Les trois premiers jours avant le début de la série d'injections il n'y a aucune restriction calorique: les patients doivent se gaver de tous les aliments qui leur font envie.

En plus des injections et de la diète, les patients ne doivent se servir d'aucun cosmétique contenant du gras (achat de produits spéciaux), ne doivent pas toucher à une substance graisseuse (linge sale, vaisselle souillée, viande) sans porter des gants, ceci pour éviter l'absorption de graisses par l'épiderme.

Les patients doivent se rendre à la clinique 6 jours par semaine pour recevoir l'injection de H.C.G., pour un contrôle du poids et pour remettre le journal alimentaire de la journée précédente.

ANALYSE DES COMPOSANTES DU TRAITEMENT

I — Hormone

L'hormone HCG ne figure pas dans la liste des hormones reconnues comme ayant une activité lipolytique. D'après de récentes recherches scientifiques, une action lipolytique a été démontrée pour les hormones suivantes: adrénaline, glucagon, A.C.T.H., thyroxine et corticostéroïdes. Mais cette action se fait indirectement par la stimulation de la lipase hormono-sensible, qui règle la libération des triglycérides du tissu adipeux sous forme d'acides gras et de glycérol [18, 19].

D'autre part, l'action lipolytique des hormones hypophysaires demeure l'objet d'autres travaux scientifiques. Entre 1930 et 1940 des chercheurs tels Best et Campbell, et Anselmino et Hoffmann démontraient que des extraits hypophysaires impurs provoquaient une mobilisation des graisses. Les recherches récentes de Chrétien [9] avec des extraits hypophysaires purifiés tendent à démontrer une action lipolytique des hormones suivantes, chez l'animal: la somatotrophine (STH), la thyréostimuline (TSH), les mélanostimulines (α, βMSH), l'hormone lutéinisante (LH), et les hormones lipotropes (α, Bβ, γ LPH). L'action lipolytique de ces hormones n'a pas encore été prouvée chez l'homme.

De plus, des recherches sont aussi en cours pour démontrer l'action lipolytique de certains facteurs lipotropes. Ces facteurs seraient des métabolites urinaires provenant, possiblement, d'une hormone du complexe hypothalomo-hypophysaire. On retrouve parmi ce groupe de facteurs lipotropes [35]: le facteur de mobilisation des lipides (FML) de Trygstadt, le composé H de Rudman, les peptides I et II de Atswodd, le facteur FMS (fat mobilising substance) de Pawan et les hormones lipotropiques (LPH) de Li et Chrétien. Étant donné que ces facteurs se

retrouvent dans l'urine tout comme l'hormone HCG, la possibilité de contamination de l'hormone HCG avec ces facteurs aurait pu expliquer la perte de poids au cours du traitement utilisant l'hormone HCG extraite de l'urine. Mais l'action lipolytique de ces facteurs n'est pas prouvée chez l'homme et les poids moléculaires des substances concernées sont trop différents pour maintenir l'hypothèse d'une contamination.

L'état de grossesse, étant mis à part, la sécrétion de HCG a aussi été retrouvée dans des conditions pathologiques telles la môle hydatiforme et les tumeurs testiculaires [33]. Le taux sanguin de l'hormone dans ces conditions est très élevé et un effet secondaire rapporté dans certains cas est la stimulation de la glande thyroïde. Kenimer, Hershman et Higgins [21, 23] ont démontré que le principe stimulateur de la thyroïde était inhérent à la molécule de HCG. Cependant, il n'est pas permis de croire que cette action de stimulation de la thyroïde pourrait se faire à des doses aussi faibles (125 u.i.) que celles employées lors du traitement de l'obésité.

II — Diète

Dans le traitement de l'obésité avec l'hormone HCG, il est essentiel d'étudier le rôle de la diète à 500 calories.

L'organisme humain s'adapte à des restrictions caloriques sévères par une diminution du métabolisme basal, lequel ne se rétablit pas au niveau initial lorsque cesse la restriction calorique. Il semble donc très important dans le traitement de l'obésité, de ne pas abaisser trop rapidement et trop souvent le métabolisme basal par de fréquentes restrictions caloriques sévères. Ce jeu avec le métabolisme ne fait qu'augmenter la difficulté de maigrir pour l'obèse. Il devient donc essentiel, dans le traitement de l'obésité qui se veut efficace à long terme, de ne pas restreindre trop brusquement l'apport calorique [41]. Il faudrait aussi ajouter qu'une diète à 500 calories comporte certains risques pour l'obèse: hypoglycémie, faiblesse.

D'autre part, le régime à 500 calories préconisé par Simeons comprend environ 50 à 60 grammes de protéines, ce qui suffit à maintenir un bilan azoté positif. En effet, les recherches du docteur Apfelbaum [2] ont démontré que le bilan azoté devient négatif lorsque les ingesta sont inférieurs à 50—60 grammes de protéines avec des taux caloriques de 250 à 1,000 calories.

Si l'obèse qui suit ce traitement (HCG) ne mange pas tous les aliments prescrits, il risque alors d'utiliser le tissu musculaire pour rencontrer ses besoins énergétiques.

Enfin, une diète à 500 calories provoque chez certains patients une production anormale de corps cétoniques. L'état d'acidose qui s'ensuit est suffisant pour diminuer et même éliminer la sensation de faim. Il devient donc évident que le régime à 500 calories, plutôt que l'injection de l'hormone HCG, permet la diminution de l'appétit.

Il demeure qu'une diète à 500 calories doit être effectuée sous surveillance médicale régulière et ne peut se prolonger que pendant quelques semaines si on veut éviter d'importantes déficiences (vitamines et minéraux).

III — Importance du facteur psychologique

La majorité des médecins qui ont utilisé le traitement HCG et diète pour les cas d'obésité ont mis en évidence l'importance du facteur psychologique du traitement.

D'abord, l'injection quotidienne d'un médicament joue un très grand rôle dans ce traitement. L'influence psychologique de la prise de médicaments a fait le sujet de plusieurs études qui démontrent que les patients sont souvent améliorés dans leur état avec la prise du placebo au lieu du médicament. La confiance qu'accorde le patient au médicament joue pour une bonne part dans le retour à une condition normale.

Deuxièmement, la visite quotidienne à la clinique apporte plusieurs stimuli de renforcement dont la rencontre avec le groupe de patients, avec l'infirmière qui discute avec chaque patient des difficultés rencontrées, qui les pèse et qui injecte le médicament.

De plus, le traitement avec l'hormone HCG-diète comporte un « rituel » de facteurs à observer (cosmétiques, gants, injections, diète) qui constitue un support moral pour les patients, car on leur indique bien que la moindre dérogation à un de ces points peut causer l'échec du traitement.

Finalement la motivation monétaire n'est pas à négliger. Lorsqu'une personne investit une bonne somme d'argent dans un traitement, elle s'attend à un résultat proportionnel au coût. Il devient alors évident que la personne trouve une motivation importante à suivre ce traitement d'une façon rigoureuse.

La somme de tous ces facteurs a une importance fondamentale dans l'efficacité à court terme du traitement HCG—diète.

REVUE DES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES
(Tableaux II et III)

L'étude princeps de Simeons [37] en 1954 sur l'emploi des gonadotrophines chorioniques dans le traitement de l'obésité faisait les observations suivantes:

1 — L'administration de gonadotrophines à des sujets soumis à un régime normal entraînait une diminution significative des mensurations corporelles au niveau des hanches et de la taille dans les premiers dix jours du traitement sans qu'il n'y ait aucune perte de poids significative.

2 — La perte d'appétit était constante.

3 — Les sujets, hommes ou femmes, soumis à un régime de 500 calories et recevant quotidiennement les injections de gonadotrophines pour une période de quarante jours, subissaient tous une perte de poids de 20 à 30 livres.

4 — Enfin aucun effet secondaire n'a été observé chez plus de cinq cents patients soumis à ce traitement.

D'autres auteurs ont partagé le même enthousiasme que Simeons vis-à-vis cette thérapeutique. En 1961, Lebon [25] rapporte une perte de poids moyenne de vingt-huit livres chez soixante patients soumis à une injection quotidienne d'hormone HCG et un régime de 500 calories pendant quarante jours. Gusman [17] en 1969 constate une perte de poids variant de 23-28 livres selon le sexe chez 450 sujets obèses soumis au même traitement. Enfin Kalina [24] en 1961 mentionne lui aussi qu'il existe un effet bénéfique de l'hormone HCG dans le traitement de l'obésité mais avoue plusieurs échecs. Notamment une médication anorexigène a dû être ajoutée à maintes reprises pour faciliter l'adhésion au régime.

Ces différentes études n'étaient cependant que le témoignage de quelques cliniciens en face de cette thérapeutique; elles avaient le désavantage de n'être pas comparatives ou à double insu. De plus chacun des auteurs avance l'hypothèse que les petites doses quotidiennes de HCG mobilisent les dépôts graisseux pour combler le déficit calorique d'un régime inadéquat et que ce processus s'accompagne d'un catabolisme rapide du tissu adipeux. Cependant aucun n'a présenté de données concernant l'étude des graisses dans le sang, le turn-over ou la demi-vie des acides gras qui auraient pu supporter cette hypothèse; aucun n'a présenté d'évidence concrète que l'hyperlipidémie, sous une forme ou l'autre, avait un effet quelconque sur l'appétit.

TABLEAU II
ÉTUDES CLINIQUES NON COMPARATIVES

Auteur	*Date*	*Nombre de patients*	*Perte de poids moyenne par traitement (40 jours)*
Simeons	1954	500	20 - 30 lb
Lebon	1961	61	25 lb
Gusman	1969	81	28 lb
		369	23 lb
Kalina	1961	42	6 lb

D'autre part des études plus scientifiques comparent la perte de poids obtenue chez différents groupes de patients soumis à une même diète hypocalorique, mais recevant des injections diverses: en effet un groupe de patients reçoivent des injections de HCG, un autre groupe des injections d'un placebo et parfois un groupe témoin est soumis à la diète seule. Ainsi Sohar [40], en 1959, traite 33 patients avec diète et HCG et 11 patients avec diète et placebo. Il observe une perte de poids semblable entre les deux groupes et conclut que la diète seule fait perdre du poids, les injections n'étant que de simples stimulants psychologiques.

TABLEAU III
EXPÉRIENCES CLINIQUES À DOUBLE INSU

Auteur	*Date*	*Sujets * HCG*	*Sujets ** placebo*	*Sujets *** diète seule*	*Perte de poids moyenne*		
					HCG	*Placebo*	*Diète*
Sohar	1959	34	13	—	239.2 g/j.	234.3 g/j.	—
Carne	1961	I 12	10	—	21 lb/ 40 jours	19 lb/ 40 jours	—
		II —	8	7	—	22.4 lb/ 40 jours	17.7 lb/ 40 jours
Craig & Waxler	1963	11	9	—	6.5 lb/ 40 jours	8.8 lb/ 40 jours	—
Frank	1964	24	24	—	11.5 lb/ 40 jours	12 lb/ 40 jours	—
Lebon	1966	12	12	—	15.8 lb/ 40 jours	14 lb/ 40 jours	—
Asher & Harper	1973	17	13	—	.585 lb/ injection	.403 lb/ injection	—

* Nombre de sujets traités avec une diète de 500 calories et les injections de HCG
** Nombre de sujets traités avec une diète de 500 calories et les injections de placebo
*** Nombre de sujets traités avec la diète seulement.

Carne [8] reprenant la même étude en 1961 arrive aux mêmes conclusions. À son avis la perte de poids est sensiblement plus importante pour les patients ayant reçu les injections de HCG ou de placebo comparativement à ceux qui n'étaient soumis qu'à la diète seule mais surtout la sensation de bien-être était plus constante chez les patients qui avaient reçu une injection que ce soit d'hormone ou de placebo.

Craig et Waxler [10] en 1963 observent eux aussi une perte de poids semblable entre les deux groupes de sujets soit ceux traités avec diète et HCG et ceux traités avec diète et placebo. Ils concluent que l'hormone HCG n'a aucun effet significatif sur la perte de poids, sur les mensurations corporelles, ni sur le taux sérique des lipides et du cholestérol.

L'étude de Frank [15] en 1964 chez 24 sujets traités avec diète et HCG et 24 autres sujets traités avec diète et placebo diffère des autres études en ce que la diète est plus adéquate soit d'environ 1 000 calories et que la dose totale d'hormone soit 5 000 u.i. de HCG est répartie d'une façon différente soit 200 u.i. trois fois par semaine. Aucune différence significative n'a été notée dans la perte de poids, les symptômes subjectifs de faim et les mensurations corporelles entre les deux groupes.

Lebon lui-même en 1966 [26] doit revenir sur son impression clinique puisque reprenant une étude à double insu avec 12 patients dans chaque groupe, l'un soumis à la diète et HCG et l'autre à la diète et le placebo, il constate que la perte de poids n'est pas significativement différente.

Enfin Asher et Harper en 1973 [3] démontrent par une étude à double insu une perte de poids légèrement plus grande chez les patients traités avec diète et l'hormone HCG comparativement à ceux traités avec diète et placebo. Cependant Hirsch et Van Itallie [22] ont vivement critiqué cette étude, lui reprochant surtout son approche statistique, car les auteurs ont repris cette même étude et ne peuvent retrouver de différence significative entre les deux groupes de patients.

Il ressort de toutes ces études que l'efficacité du traitement HCG-diète peut s'expliquer par une perte de poids rapide causée par une restriction calorique sévère et une grande stimulation psychologique provenant de l'injection quotidienne soit d'hormone ou de placebo et d'autres facteurs psychothérapeutiques.

CONCLUSION

L'hormone gonadotrophine chorionique humaine est sécrétée en très grande quantité par le placenta au cours des premiers mois de la grossesse. Cependant c'est précisément à cette période de leur grossesse que les femmes sont aux prises avec de multiples fringales et qu'elles éprouvent de la difficulté à contrôler leur poids. Les études « in vitro » faites par différents chercheurs en vue d'évaluer l'influence des hormones sur le métabolisme des graisses n'ont pu mettre en évidence aucune activité lipolytique de l'hormone gonadotrophine chorionique humaine. Enfin les études « in vivo » qui avaient pour but de déterminer l'effet de l'hormone HCG dans le traitement de l'obésité n'ont pas toutes été conduites avec la même rigueur scientifique, cependant tous les auteurs qui ont comparé l'effet de HCG à celui d'un placebo en se servant de la technique à double insu sont unanimes pour conclure que l'hormone n'a aucun effet sur la perte de poids, sur les symptômes subjectifs de la faim ni sur les différents paramètres sanguins de la lipolyse.

Les effets secondaires pouvant découler de l'emploi prolongé de faibles doses d'hormone HCG dans le traitement de l'obésité sont peu connus: qu'il suffise de mentionner la possibilité de dérèglement du cycle menstruel, de formation de kystes ovariens [13] et de stimulation de tumeurs hormono-sensibles déjà en évolution au moment de commencer ce traitement. D'autre part la restriction alimentaire si sévère du régime de Simeons contre-indique son emploi à long terme à cause des carences en vitamines ou en sels minéraux qui pourraient se développer.

Plusieurs groupements, dont l'Association Médicale Américaine, la Commission fédérale du Commerce des États-Unis, l'Administration des Aliments et Drogues des États-Unis, la Corporation professionnelle des Diététistes du Québec et la Corporation professionnelle des Médecins du Québec ont dénoncé cette forme de traitement de l'obésité utilisant l'hormone HCG et un régime à 500 calories. Leurs arguments sont généralement qu'il n'existe aucune preuve scientifique que l'hormone exerce un effet dans l'obésité et que HCG pourrait produire des effets négatifs à la longue chez les patients.

L'obésité est une condition chronique aux multiples causes: l'importance de l'hérédité n'est pas complètement établie, mais les facteurs socio-économiques et psychologiques sont bien connus. Les causes véritables de l'obésité ne pourront être élucidées que lorsqu'on connaîtra mieux le contrôle de l'appétit. L'obésité reste toujours un problème de comportement et la seule approche thérapeutique efficace en est une à long terme basée sur:

1 — La motivation de l'obèse à perdre du poids.

2 — La modification du comportement alimentaire de l'obèse par de nouvelles habitudes acquises progressivement.

3 — L'éducation nutritionnelle du patient en vue de développer chez lui l'intérêt de rechercher les aliments ayant une réelle valeur nutritive.

4 — L'initiation à l'exercice musculaire programmé dans le but de créer une dépense calorique constante et plus importante.

Résumé

Le traitement de l'obésité par la gonadotrophine chorionique existe depuis une vingtaine d'années et a été, selon les époques et les vogues, plus ou moins populaire. Aucune étude sérieuse n'a apporté de preuve certaine que l'injection de cette hormone avait un effet quelconque dans le traitement de l'obésité. Au contraire, aucun effet lipolytique de cette hormone n'a pu être démontré chez l'homme. Le régime de 500 calories préconisé dans ce traitement de l'obésité constitue la principale cause de la perte de poids et l'état d'acidose que le régime entraîne dans certains cas explique à lui seul la perte d'appétit remarquée lors du traitement. L'obésité est un problème chronique dont les causes sont multiples et dans l'état actuel de nos connaissances le seul traitement efficace serait un régime approprié, des exercices physiques contrôlés et, une grande motivation à perdre du poids.

Summary

Human chorionic gonadotropin has been used in the treatment of obesity for more than twenty years. No research study has concluded that injections of this hormone has any effect in the treatment of obesity. On the contrary, no lipolytic effect of HCG has been reported in man. The 500 calorie-diet proposed in this treatment is the major cause of weight loss and the acidotic state produced by this semi-starvation is responsible for the loss of appetite noticed in this treatment. Obesity is a chronic condition with multiple etiologies and, at the present time, the only treatment really effective would be an appropriate diet, a controlled exercice program, associated with a great desire for losing weight.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albrin, K. Margaret: Chorionic Gonadotropin and Obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **22:** no 6, pp. 681-685, juin 1969.
2. Apfelbaum, M. et coll.: Effets métaboliques de diète protidique chez 41 sujets obèses. *La Presse Médicale*, **78:** no 44, octobre 1970, pp. 1917-1920.
3. Asher, W.L. et Harper, H.W.: Effect of Human Chorionic Gonadotropin on weight loss, hunger and feeling of well-being. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **26:** pp. 211-218, 1973.
4. Asher, W.L. et Harper, H.W.: Human Chorionic Gonadotropin Treatment for Obesity: a rebuttal. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **27:**, pp. 450-455, 1974.
5. Ballin, John C. et White, Philip L.: Fallacy and Hazard: H.C.G./500 - caloriediet and weight reduction. *The Journal of American Medical Association*, **230:** no 5, pp. 693-694, novembre 1974.
6. Bulletin Rx: Gonadotropine chorionique humaine et obésité. janvier-mars 1975.
7. Canadian Family Physician: U.S. Food and Drug Administration Insists on Label Change for hormone used to treat Obesity. Mars 1975, p. 27.
8. Carne, Stuart: The Action of Chorionic Gonadotropin in the Obese. *Lancet*, **2:** pp. 1282-1284, décembre 1961.
9. Chrétien, M.: Obésité et hormones lipolytiques hypophysaires. *Triangle*, **13:** no 2, pp. 63-72, 1974.
10. Craig, L.S. et coll.: Chorionic Gonadotropin in the treatment of Obese Women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **12:** pp. 230-234, 1963.
11. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, Canada, 1974.
12. Delaware Medical Journal: Obesity and H.C.G. Mars 1975, pp. 140-142.
13. Dunn, C.E.: Human Chorionic Gonadotropin for Weight Reduction. *The American Journal of Obstetrics Gynecology*, no 120, p. 855, 1974.
14. Faludi, Georgina: Use of Chorionic Gonadotropin in Obesity. *American Family Physician*, **II:** no 5, pp. 156-157.
15. Frank, Barry W.: The Use of Chorionic Gonadotropin Hormone in the treatment of Obesity: a double-blind study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **14:** pp. 133-136, mars 1964.
16. Goodman et Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 3e édition, MacMillan Company, New York, 1968, pp. 1527-1539.
17. Gusman, Henry: Chorionic Gonadotropin in Obesity: further clinical observations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **22:** no 6, pp. 686-695, 1969.
18. Harper, Harold A.: Précis de biochimie. Les Presses de l'Université Laval, Québec, 1969.
19. Harrison, T.R.: Principes de médecine interne, 6e édition, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1972.
20. Herman, J.L., Consolazio, C.F. et coll.: Metabolic Aspects of Caloric Restriction: Nutrient balances with 500-Kilocalorie intakes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **24:** pp. 913-923, août 1971.
21. Higgins, P., Hershman, J. et Kenimer, J.: The Thyrotoxicosis of Hydatidiform mole. *Annals of Internal Medicine*, **83:** pp. 307-11, 1975.
22. Hirsch, J. et Van Itallie, T.B.: The Treatment of Obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **26:** pp. 1039-1041, 1973.
23. Kenimer, J., Hershman, J. et Higgins, P.: The Thyrotropin in Hydatidiform moles is Human Chorionic Gonadotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **40:** no 3, pp. 482-491, mars 1975.
24. Kalina, M.A.: Chorionic Gonadotropin in the Obese. *Lancet*, **2:** p. 1306, 1961.
25. Lebon, Philippe: Treatment of Overweight Patients with Chorionic Gonadotropin. *Journal of The American Geriatrics Society*, **9:** pp. 998-1002, novembre 1961.
26. Lebon, Philippe: Treatment of Overweight Patients with Chorionic Gonadotropin: Follow-up study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **14:** no 2, pp. 116-125, février 1966.
27. Marineau, J.M., Scheffer, Y. et Pagé, R.: Le procès de l'obésité avec l'hormone G.C.H.: un nouveau régime pour perdre une livre par jour. *Revue Femme*, juillet 1975, pp. 8-9.
28. Maudlin, Robert D.: Gonadotropins in Obesity. *American Family Physician*, **8:** no 4, pp. 202-203, octobre 1973.
29. Mayer, Jean: Physiology of Hunger and Satiety: Regulation of Food Intake. Modern Nutrition in Health and Disease, 5e édition, Goodhart & Shils, Lea and Febiger, Philadelphie, 1973, pp. 474-492.
30. Médecin du Canada: Obesity, août 1975, p. 19.
31. Ministère de la Santé nationale et du Bien-Etre social: Loi et règlements des aliments et drogues.
32. Mountcastle, U.B.: Medical Physiology. C.V. Mosky Co., St. Louis, 1968.
33. Nisula, B.C. et Ketelslegers, J.M.: Thyroid-stimulating activity and Chorionic Gonadotropin. *The Journal of Clinical Investigation*, **54:** pp. 494-499, 1974.
34. Nutrition Review: Nutritional Misinformation of unproved usefulness in Obesity. **32:** no 10, p. 316, octobre 1974.
35. Pawan, L.S. et coll.: Les facteurs de mobilisation des graisses. *Bordeaux Médical*, no 15, pp. 1851-1858, octobre 1972.
36. Rivlin, B.S.: Drug Therapy of Obesity with Hormones. *The New England Journal of Medicine*, janvier 1975, pp. 26-28.
37. Simeons, A.T.W.: The Action of Chorionic Gonadotropin in the Obese. *Lancet*, novembre 1954, pp. 946-947.
38. Simeons, A.T.W.: Chorionic Gonadotropin in the Obese. *Lancet*, janvier 1962, pp. 47-48.
39. Singh, S.P. et coll.: Hormonal Control of Nutrient Metabolism, Modern Nutrition in Health and Disease. Goodhart & Shils, 5e édition, Lea and Febiger, Philadelphie, 1973, pp. 457-467.
40. Sohar, Ezra: A forty-Day-500-calorie-Diet in the Treatment of Obese Outpatients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **7:** octobre-novembre 1959, pp. 514-518.
41. Trémolières, Jean: L'obésité. *Actualités Diététiques*, no 1, pp. 21-51, juillet 1970.
42. Yaffe, Barbara: "Condemned" drug fights obesity *Gazette*, juillet 1975.

LE CENTENAIRE DE L'INTERNAT MÉDICAL À L'HÔTEL-DIEU DE MONTRÉAL

Édouard DESJARDINS

Il semble qu'il fallut attendre le succès de deux initiatives majeures qui datent, l'une de 1871 et l'autre de 1872, pour que s'imposât à l'Hôtel-Dieu de Montréal la nécessité de créer, à l'image des facultés importantes de France, l'institution d'un internat médical. La création en 1871 de la Société Médicale de Montréal et celle en 1872 de L'Union Médicale du Canada ont démontré clairement que la médecine de l'époque devait se mettre à Montréal au même rythme d'opération que dans les grands centres médicaux d'Europe (Écosse et France).

L'internat jaillit des communications que nos anciens présentèrent sur la tribune de la Société Médicale et de la publication de leurs manuscrits dans L'Union Médicale du Canada. La lecture des archives de l'Hôtel-Dieu révèle que le premier médecin attaché comme interne fut le docteur Georges A. Beaudry dont la nomination remonte au mois d'août 1873, foi du Livre du Bureau médical.

Le docteur Salluste Duval, renommé pour sa carrière étonnante de professeur polyvalent, succéda au docteur Beaudry le 28 mai 1876, au lendemain de son assermentation d'office par le Président du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec; le docteur Duval ne demeura au poste d'interne qu'une seule année. En juin 1877, le docteur Lemery fut désigné pour remplacer Salluste Duval; le 13 février 1881, le docteur Joseph Germain devint le quatrième interne de l'Hôtel-Dieu [1].

Les Religieuses Hospitalières, qui occupaient depuis 1861 le nouvel Hôtel-Dieu du Mont Sainte-Famille, écrivirent aux professeurs de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal une lettre signée par leur supérieure, Sœur Bonneau, qui disait:

> « Nous avons décidé de prendre un médecin interne que nous logerons pour le moment dans l'intérieur de l'hôpital; pour cela nous vous prions de nous présenter trois ou quatre médecins qui occuperaient cette fonction, afin que nous puissions choisir celui qui nous conviendra.
> ... Ces jeunes étaient recommandés par les professeurs de service et soumis à l'approbation de la Communauté....
> Plus tard lorsqu'un plus grand nombre fut reçu pour le besoin des malades, l'École de Médecine présentait à la Communauté seulement le chef interne pour approbation. Ensuite la Communauté seule en faisait le choix. L'interne passait une partie de la journée à l'hôpital, mais n'y couchait pas... La Sœur Pharmacienne avait la direction des jeunes docteurs qui prenaient leurs repas dans un département privé et ils couchaient dans quelques chambres mises à leur disposition [2].

Une fois la maison de l'École, bâtie sur l'avenue des Pins face à l'Hôtel-Dieu, ouverte aux fins de l'enseignement, on y trouva place pour loger l'interne chef. Les repas étaient servis à l'hôpital.

Il est intéressant de compiler les listes conservées dans les archives des médecins internes qui se sont succédé à l'Hôtel-Dieu pendant cent ans et de suivre leurs traces dans la vie.

Toutefois, pour ne pas surcharger ce travail d'une énumération qui risquerait d'apporter une lecture monotone, la classification des internes sera divisée en plusieurs cycles chronologiques.

Le premier cycle (1873-1900)

Il est remarquable que la majorité des médecins internes de cette première période devinrent, par la suite, médecins de l'Hôtel-Dieu et professeurs à l'École de Médecine et de Chirurgie ou à la Faculté de Médecine de la Succursale de Laval à Montréal.

Les internes du premier cycle furent les docteurs J.O. Beaudry (1873-1875), Salluste Duval (1876-1877), J. Leméry (1877-1878), Joseph Germain (1879-1880), J.W. Bergeron (1879-1880), J.A. Prieur (1884-1885), A.J. Simard (1885-1886), Joseph Lespérance (1886-1887), Théotime Couture (1887-1889), E. Étienne Laurent (1887-1888), Napoléon Rivet (1888), Georges Faribault (1889-1890), H. Roy (1890-1891), Armand Hudon (1892-1893), Élie-Georges Asselin (1893-1894), H. Valois (1893-1894, J. Bergeron (1894), Jean-Pierre Roux (1894-1896), Théodule Bruneau (1896), Ernest Lauzon (1897-1899), Eugène Saint-Jacques (1896-1900), Georges-Étienne Beauchamp (1898), Georges-Étienne Cartier (1897-1898) et Jean P. Décarie (1899-1900).

1. Archives H.D.M. Notes tirées du Livre du Bureau médical. Documents de l'Ecole de Médecine, pp. 67, 73 et 76. Voir également les Annales de Sœur Paquet, 1860-1881, p. 718 et 734.

2. Arch. H.D.M. — Documents sur l'Ecole de Médecine et de Chirurgie. A.2, tiroir 27, chemise 1875, 64, 67, 68, 79, 86, août 1873.

Il va sans dire qu'en février 1976, aucun interne du premier cycle n'est encore de ce monde. Beaudry, Duval, Laurent, Rivet, Asselin, Roux, Bruneau, Saint-Jacques, Cartier, Beauchamp et Décarie furent médecins de l'Hôtel-Dieu et tous professeurs universitaires, sauf un.

Beauchamp, Rivet et Décarie prirent part à la première guerre mondiale comme officiers médicaux à l'Hôpital Militaire Laval de Montréal.

Certains médecins internes du premier cycle ont fourni au moins un de leurs descendants à la grande famille médicale [3]. Ce sont: Jean-Pierre Roux, père de Roland, décédé, et grand-père de François; Georges-Étienne Cartier, père de Georges-Étienne Cartier II et grand-père de Georges-Étienne Cartier III; Théodule Bruneau, père de Jacques Bruneau et grand-père de Charles Bruneau, de Jean Mercier, décédé, et arrière-grand-père de Jean François Mercier.

Phénomène unique dans l'histoire des internes: Théotime Couture (1887-1888) quitta la médecine pour devenir jésuite.

Le second cycle (1900-1920)

Les médecins internes de cette période furent les docteurs J. Dion (1899-1900), Louis-Joseph Gravel (1899-1902), Ludovic Verner (1902-1904), Georges Bédard (1903), Hyacinthe Lebel (1904-1905), père de Léon et de Jacques, Donald Hingston (1901-1902), Benjamin-Georges Bourgeois (1902-1904), père de Bernard, victime de la guerre mondiale II, Philippe Dorval (1903), R. Hamelin (1903-1905), L. Fortier (1904-1905), A.H. Aubry (1904-1905), F. Lachance (1904-1905), W.T. Meunier (1904-1905), J.A. Cousineau (1904-1905), A. Marcil (1904-1905), H. Desmarais (1904-1905), A. Moreau (1904-1905), Charles LaRocque (1905-1906), Jules Hamelin (1905-1906), A. Dumont (1905-1906), Georges Bousquet (1905-1906), L. Benoit (1905-1906), J.L.V. Martel (1905-1906), A. Plourde (1905-1906), M. Beaudoin (1905-1906), Jean-Baptiste Prince (1905-1906), père de Jacques, H. Maynard (1906-1907), J.G.A. Martin (1906-1907), E. Barrette (1906-1907), H. Lambert (1906-1907), H. Saint-Jacques (1906-1907), Joseph Arpin (1906-1907), A. Denis (1906-1907), Jules Hamelin (1907-1908), Arthur Brossard (1907-1908), D. Jabour (1907-1908), Ernest Lachapelle (1907-1908), Vital Cléroux (1907-1908), L.A. Chabot

3. L'auteur s'excuse des failles possibles de sa mémoire sur la compilation généalogique: ascendants-descendants.

Fig. 1 — Opérateur: Docteur Merrill assisté des docteurs Cartier, Gravel et Verner à l'arrière-plan. Garde Sénécal présente le chloroforme au docteur Bourgeois. Dernière rangée, de gauche à droite: un infirmier, docteur Tremblay, M. Ed. Merrill, fils du chirurgien, un visiteur, docteur mamelin, interne.

(1907-1908), Arsène Écrément (1907-1908), E. Dupuy (1907-1908), V. Corriveau (1907-1908), A. Philippe Robichaud (1908-1909), A. Cherrier (1908-1909), A. Rodier (1908-1909, C. Guy (1908-1909), L. Gratton (1908-1909), A. Lapierre (1908-1909), Georges Hermyle Baril (1908-1909) père d'Edmond, grand-père de Jean et de Louis Letendre, Romulus Falardeau (1908 - 1909), Edmond R. Dufresne (1908-1909) père de Roger R. et grand-père de Louis, E. Moreau (1909-1910), Henri Dorval (1907-1910), L.E. Bélanger (1909-1910), Louis Roux (1909-1910), père de René, Herménégilde Robert (1909-1910), E. Millaire (1909-1910), V. Paquin (1909-1910), Adrien Thibaudeau (1909-1910), J.A. Lachapelle (1909-1910), Ildefonse Côté (1910-1911), G.A. Forest (1910-1911), Henri Coupal (1910-1911), Guillaume Lahaise (1910-1911), père de Françoise Lahaise-Lévesque, Adrien Larose (1910-1912), Zénon Lesage (1910-1911), Georges Badeaux (1910-1911), père de Jacques, A.M. Cholette (1910-1911) père de Jean-Paul, Claude et Gilles, Oscar Bourque (1911-1912) père de Jean-Marie, H. Boisclair (1911-1912), S. Lalande (1911-1912), J.O. Mousseau (1911-1912), François Martin (1911-1912), Gabriel Lefebvre (1912-1913), C. Dumontier (1912-1913), L.P. Tremblay (1912-1913), D. Beaupré (1912-1913), E.M. Favreau (1912-1913), Armand Paré (1912-1913), Rosaire Leblanc (1912-1913), Charles E. Lamarche (1912-1913), F. Paquin (1912-1913), Roméo Lajoie (1912-1913), J. Telmosse (1912-1913) père de François et de Roger, E. Bourget (1912-1913), A. Faubert (1912-1913), Maurice Barry (1912-1913), Louis de Gonzague Joubert (1912-1913) père de Jacques, Henri Larouche (1915-1916), Z. Lefebvre (1915-1916), E. Lafrance (1915-1916), Henri Picard (1915-1916), H. Clermont (1915-1916), Geor-

hormodausse
AMPOULES
BUVABLES
et SIROP
AROMATISE
Hormonotherapie
rationnelle
vitamine B12 et fer
hémoglobinique
Médication
adjuvante pour les
Fatigués, Surmenés,
Anémiés et chez les
Déficients glandulaires
Préparé par
LES LABORATOIRES DAUSSE
Paris, France
Représentants exclusifs au Canada
Herdt & Charton (1971) Inc.
9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal, Canada H1J 1Y8

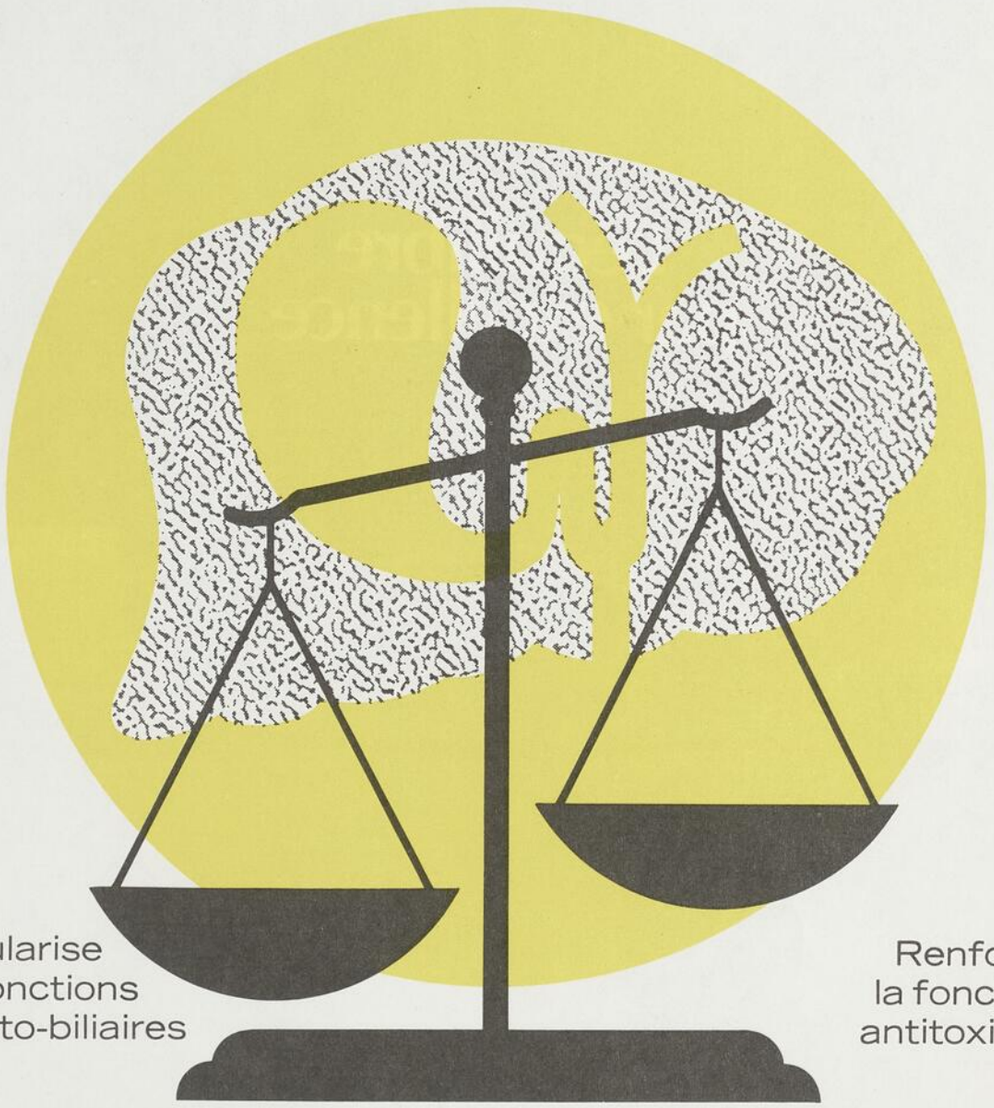
ges Monfette (1915-1916), père de Claude, R. Lessard (1915-1916), J. Thibault (1915-1916), Albert Provost (1913-1916), Denis Bruchési (1913-1914), A. Tanguay (1914-1916), Ernest Trottier (1915-1916), Lionel Lamy (1915-1919), Éphrem Jacques (1915-1916), Edmond Piette (1915-1916), père d'Yves, Jean-Baptiste Archambault (1915-1916), A. Poisson (1915-1916), A. Lévesque (1915-1916), J. Coallier (1915-1916), J.A. Lamothe (1915-1916), L. Hélie (1915-1916), Adélard Laurendeau (1915-1916), Edmond Dubé (1915), Léon Gérin-Lajoie (1915), Roméo Pepin (1916-1917), C.N. Arpin (1916-1917), C. Gauthier (1916-1917), Henri Fortier (1916-1917), Charles Langlois (1917-1919), Edgar Langlois (1917-1919) père de Jean-Louis.

À retenir que les docteurs Louis Roux, A.M. Cholette, Charles E. Lamarche, Henri Picard, Ernest Brunet, Charles Langlois et Lionel Lamy sont, en février 1976, à leur retraite complète ou à demi-temps. Le docteur Henri Picard habite Granby, les autres demeurent à Montréal ou dans la banlieue.

Le troisième cycle (1920-1930)

Les médecins du troisième cycle deviennent de plus en plus nombreux; il suffira de les énumérer avec identification numérique de leur année d'admission. Ils seront avec le temps presque des contemporains des plus fidèles lecteurs de l'Union Médicale du Canada.

Les internes du troisième cycle du premier cinquantenaire sont les docteurs Louis-Paul Sénécal (1918-1920), Stanislas Daviault (1918-1919), Charles A. Bohémier (1918-1919), Rodolphe Rolland (1917-1919), Louis Joseph Paré (1918-1919), Hector Sanche (1918-1919) père de Pierre, Henri Lespérance (1918-1920), G. Deslongchamps (1918-1919), Ubald Bessette (1918-1919), Armand Albert (1919-1920), Joseph Arpin (1919-1920), Horace Paiement (1919-1920), Donatien Marion (1919-1920), Léopold Renaud (1919-1920) Albert Rémy (1919-1920) père de Marcel, V. Lacharité (1919-1920), A. de Guise (1919), Ernest Prud'homme (1919-1920) père de Gilles, Avila Bélanger (1919), Daniel Morenger (1919), Gustave Provencher (1920), Hervé Legrand (1920-1921), Rodolphe Tanguay (1920-1921), Henri Legendre (1920-1921), Amédée Rufiange (1920-1921), Émile Caron (1920-1921), Edmond Aucoin (1920-1921), Herménégilde Légaré (1921-1922), Émile Mathieu (1922-1923) père de Jean, Romuald Gatien (1923-1924), Rosaire Rolland (1923-1925), Rosario Lapointe (1920-1921), Wilfrid Tremblay (1920-1921), Napoléon Laporte (1920-1921), père de Guy, Auguste Clément (1920-1921), Romulus Denis (1920-1921), Hervé Geoffroy (1920-1921), Jules Faribault (1921), Arthur Manseau (1921), Alexandre Bourgeau (1921-1922), Rodolphe Lallemand (1921), Dominique Saindon (1921-1922), Pierre Smith (1921-1923), François Badeaux (1921-1922), Maxime Brisebois (1921-1922), Jean Saucier (1922-1923), père de Jean-Louis, Joseph Lamoureux (1922-1923), Howard MacDonell (1921-1923), Gérald Caron (1922), Roméo Rochette (1924-1925), Antonio Prévost (1922-1923), Herménégilde Vachon (1922-1923), Maurice Rouleau (1922-1923), Édouard Desjardins (1921-1923) père de Monique, Loyola Perras (1922), Léo Ladouceur (1921-1923), Rodriguez Bourgon (1922-1923), Edmond Ranger (1923-1924), Adrien Lambert (1923-1924), père de Bernard et de Jacques, Alfred Desloges (1923-1924), Georges Laframboise (1923-1924), Paul Choquette (1923-1924), Hervé Beaudoin (1923-1924), père de Jean-Luc, Louis Archambault (1923-1924), Georges Pearson (1923-1924), Gaston Loignon (1923-1926), Réginald Savoie (1919-1925), Wilfrid Gendron (1924), Omer Villeneuve (1924), Paul Latour (1924), Eugène Lecavalier (1924), Joseph Lafortune (1924-1925), Roland Roux (1924-1925) père de François, Louis Biron (1924-1926), Yves Lefebvre (1924-1926) père de Pierrette, LaSalle Laberge (1924-1925), Armand Derome (1924-1925), Berdino Dumas (1924-1928), Albert Joannette (1924-1926), Philippe Paquette (1925), Jean-Baptiste Legault (1925), Paul Marchildon (1925-1926), Léo Lamarche (1926), Jean-Louis Moreau (1925-1926), Hector Desrosiers (1925-1926), Louis Serres (1925-1926), Pacifique Joly (1927), Almanzor Séguin (1925-1926), Émilien Vigeant (1925-1927), Maurice Légaré (1925), père d'André, C. Vachon (1926), A. Boyer (1926), Légius A. Gagnier (1926-1927), Saint-Jean Desrosiers (1926-1927), Paul-Léon Rivard (1927), Roland Blais (1926-1927), A. Bourcier (1926), Ulysse Forget (1927), père de Bernard, A. Desautels (1927), L. Lemaître (1927), Miki Ouimet (1927), Eugène Thibault (1927), Eugène Garceau (1927-1929), Charles Nadeau (1927), Ernest Quesnel (1927), Fernand Hébert (1927-1928), André Dumontier (1928), Charles Mathieu (1927-1928), père de Michel P., Marcel Bernier (1927-1928), J.B. Legault (1927), Jean Panet-Raymond (1928), E. Bélanger (1927-1928), A. Dion (1927-1928), Gabriel Nadeau (1927-1928), Lorenzo Berthiaume (1928), Aimé Desforges (1928), Charles Gagnon (1928), Maurice Berne-Berinbaum (1928), Armand Gratton, père de Monique, Hector Payette (1928), Antoine Gauthier (1929), Louis Bernard



Régularise
les fonctions
hépato-biliaires

Renforce
la fonction
antitoxique

Dyshépathies— Cholécystopathies — Hépatites — Ictères
Allergies digestives et médicamenteuses — Hypercholestérolémie

SULFARLEM

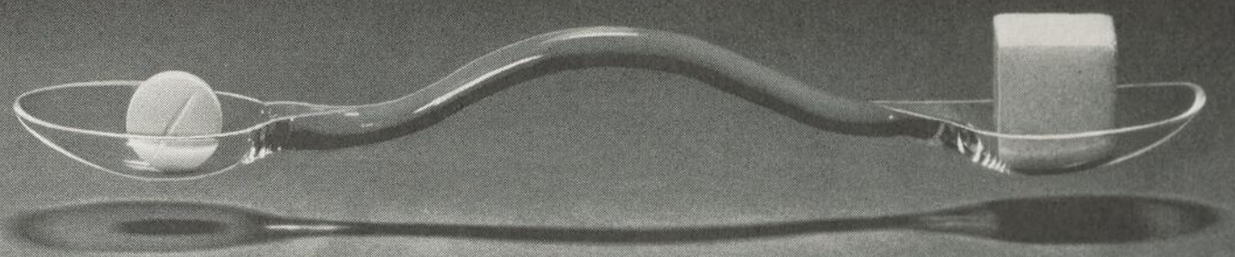
CHOLÉRÉTIQUE TOTAL — ANTIALLERGIQUE SOUFRÉ
sous forme de granules et d'ampoules injectables

Présentation: Flacons de 40 et 250 granules — Boîte de 25 ampoules

Préparé par LES LABORATOIRES LATÉMA, Paris, France
Distributeurs exclusifs au Canada:

Herdt & Charton (1971) Inc.
9393 Louis-H.-Lafontaine, Montréal, Canada H1J 1Y8

L'équilibre par excellence



- ☐ Employé seul
- ☐ Employé avec sulfamides hypoglycémiants
- ☐ Employé avec insuline

GLUCOPHAGE®

permet d'atteindre l'équilibre chez le diabétique

NORDIC PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

GLUCOPHAGE®

Chlorhydrate de Metformine

Classification
Le GLUCOPHAGE (chlorhydrate de Metformine) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides.

Pharmacologie
Le GLUCOPHAGE est rapidement absorbé et excrété. Le produit n'est pas métabolisé et est excrété inchangé dans les urines. Le GLUCOPHAGE abaisse la glycémie du diabétique mais non celle de l'homme normal. Contrairement aux sulfonylurées, l'hypoglycémie n'a jamais été rapportée à la posologie normale chez le diabétique traité au GLUCOPHAGE seul. Selon l'opinion la plus répandue le GLUCOPHAGE favorise l'utilisation du glucose périphérique et exerce son activité par l'intermédiaire de l'insuline. Ainsi le GLUCOPHAGE améliore le coefficient K d'assimilation glucidique et le coefficient d'efficacité insulinique.
Le GLUCOPHAGE entraîne chez le diabétique obèse hyperinsulinémique une tendance très nette à la normalisation de la sécrétion d'insuline parallèle à celle de la glycémie.
Expérimentalement, le GLUCOPHAGE n'exerce, en dehors de ses activités métaboliques propres, aucune action notable sur l'organisme.
Contrairement aux sulfonylurées, le GLUCOPHAGE ne stimule pas la sécrétion pancréatique d'insuline.

Indications
1) Diabète adulte, stable, sans complications et non cétosique, ne pouvant être contrôlé par la diète seule.
2) Le GLUCOPHAGE est particulièrement indiqué chez le diabétique obèse, car en plus de son action spécifique sur le diabète lui-même, il entraîne fréquemment une baisse importante de poids chez ces patients.
3) Le GLUCOPHAGE peut être administré seul ou associé aux sulfonylurées, dans les cas d'échecs primaires ou secondaires à un traitement aux sulfonylurées utilisées seules. L'usage conjugué du GLUCOPHAGE et d'une sulfonylurée peut s'avérer particulièrement efficace chez les diabétiques âgés qui n'auraient pas obtenu les résultats désirés de l'un ou de l'autre médicament utilisé séparément. Ce traitement conjugué représente dans certains cas une alternative au traitement à l'insuline. Les deux médicaments agissent probablement en synergie, la sulfonylurée stimulant la libération d'insuline des cellules bêta du pancréas et le GLUCOPHAGE potentialisant son action sur les tissus périphériques.
4) Adjuvant de l'insuline: dans certains cas le GLUCOPHAGE peut permettre de supprimer l'insuline. Souvent l'addition du GLUCOPHAGE au traitement permet de réduire les doses d'insuline, particulièrement dans les cas qui sont mal stabilisés avec l'insuline seule.

Utilisation clinique
Le GLUCOPHAGE est utilisé à travers le monde depuis 1957. De très nombreuses études cliniques révèlent que le GLUCOPHAGE se caractérise comme suit:
Il ne cause pas d'hypoglycémie lorsqu'utilisé seul chez le diabétique.
Il favorise la perte de poids chez l'obèse et cet effet n'est pas relié à la posologie et n'est pas la manifestation d'une propriété anorexiante du médicament.
Il conserve son activité durant des traitements à long terme.

Effets secondaires
Goût métallique dans la bouche, gêne épigastrique, nausées et vomissements.
La diarrhée et des éruptions cutanées ont été rarement rapportées.
Aucune réaction toxique grave n'a été rapportée.

Précautions
En cas de vomissements: cesser temporairement le traitement et reprendre en instituant une posologie progressive. Utiliser avec prudence chez les patients souffrant de maladie d'Addison et chez les patients qui tolèrent mal l'alcool et les sédatifs.
Comme avec tous les autres hypoglycémiants oraux, on recommande des examens périodiques du patient incluant l'hémogramme, les fonctions hépatiques et ophtalmiques afin de prévenir ou de minimiser les complications à court ou à long terme.
Discontinuer le traitement en présence d'élévation importante de la lactacidémie.

Contre-indications
Le GLUCOPHAGE, utilisé seul, est contre-indiqué en présence de diabète cétosique, juvénile, insulinoprive. Le GLUCOPHAGE est contre-indiqué dans les cas d'acidose grave, de coma, et de diabète très instable. Durant les périodes graves de stress telles que: infections graves, traumatismes, opérations chirurgicales, etc., un changement temporaire à l'insuline est recommandé. Le GLUCOPHAGE est contre-indiqué durant la grossesse, dans les cas de jaunisse, de maladies hépatiques et rénales graves. Le GLUCOPHAGE est contre-indiqué en présence de complications préexistantes particulières au diabète telles que: la rétinopathie, la névropathie, la néphropathie et les états de diabète latent ou conditions prédiabétiques.

Posologie et administration
Le GLUCOPHAGE est administré par voie orale. La posologie quotidienne usuelle est de 0.5 gramme trois fois par jour mais peut varier de 0.5 gramme à 3 ou 4 grammes par jour. Le médicament est mieux toléré lorsqu'il est administré aux repas. Selon les résultats obtenus, il peut être nécessaire d'augmenter la dose (dans les limites indiquées ci-haut); cette augmentation doit être graduelle sur une période de 10 jours afin de prévenir les troubles gastro-intestinaux.

Présentation
Comprimé blanc, rond, convexe, sécable.
Chaque comprimé contient 0.5 gm de Metformine.
Flacons de 100 et 500 comprimés.

NORDIC PHARMACEUTIQUES LTÉE
PHARMACEUTICALS LTD
Laval, Qué. Canada.

(1928-1929), Charles Lefrançois (1928-1929), Henri Laflamme (1928-1929), père de Jean, Michel, Pierre et Louis, Fernand Dazé (1928-1929), E. Joannette (1928-1929), N. Wavrich (1928), Sylvio Frappier (1929), Gérard Garon (1929), Jules Prévost (1929), Rodrigue Lefebvre (1929), Charles Gagnon (1929), Gédéon Belhumeur (1929), Gaston Gosselin (1929), Jean-Thomas L'Écuyer (1929), Jean Mercile (1929), Jean Tremblay (1929), Paul Maurice Richard (1929), Antonio Perreault (1929), père de René.

Aucun médecin-interne du premier ecycle ne survécut jusqu'en 1976. Sauf erreur toujours possible, sept médecins-internes du second cycle sont encore en activité ou à la retraite, quarante-six médecins-internes du troisième cycle auront l'occasion de lire et de corriger ces lignes si besoin.

À nos lecteurs demeure le privilège de les classer en trois groupes: les retraités plein temps, les retraités demi-temps géographique et les contestataires de la retraite, ceux sur qui l'on peut toujours compter, car ils ont bon pied, bon œil; ceci leur permet de demeurer au service de la communauté jusqu'au moment où l'État décidera qu'à titre de privilégiés de l'Âge d'Or, ils devront se contenter de regarder passer la caravane.

(à suivre)

revue de livres

Claude FORTIER, G. HERZBERG, L.M. REGIS, G. GRANT, J. BRONOWSKI, W.C. SMITH et A.C. BURTON — **Colloque sur les frontières et limites du savoir.** Soc. Royale Canada, Univ. Toronto Press, édit., Toronto, 1975.

Ce petit volume de 117 pages comprend les six communications présentées — dans la série IV et reproduites du tome XII des Mémoires de la Société Royale du Canada pour l'année 1974 —, lors d'un colloque animé par le docteur Claude Fortier de l'Université Laval, sur les frontières et limites du savoir.

Les textes comprennent les études suivantes : Remarks on the Boundaries of Knowledge, par G. Herzberg; Anthropogenèse versus Anthropologie, par le Père L.M. Régis; Knowing and Making, par George Grant; The Principle of Tolerance, par J. Bronowski; Objectivity and the Human Sciences: A New Proposal, par W.C. Smith, et The Mind and Motivation of the Scientist, par A.C. Burton.

L'introduction, signée Claude Fortier, est bilingue. Elle débute par un status questionis: « L'homme, a-t-on dit, est l'être à qui son être ne suffit pas et qui se définit par son besoin de lui adjoindre un « connaître ». À l'animal, il suffit d'être ou selon une formule heureuse « de se laisser porter par la nature... Être, cette suprême innocence, lui suffit. À l'homme, elle est interdite et le problème se pose du sens de sa propre condition ». « Le rôle de la philosophie, comme celui de la science est, en somme, d'expliciter les questions que tout homme se pose implicitement sur lui-même et sur l'univers dont il est partie ». Claude Fortier ajoute: « La méthode expérimentale, qui est considérée en elle-même, n'est rien d'autre, comme Claude Bernard l'admettait volontiers, qu'un raisonnement à l'aide duquel nous soumettons méthodiquement nos idées à l'expérience des faits ». Dès ce moment, une révolution « devait profondément modifier notre connaissance du monde et les rapports de l'homme avec son milieu ».

Ouvrant alors la discussion qui ne demandait que cette amorce, Claude Fortier affirme: « Oublieuses de leurs origines communes avec les autres modes d'interrogation du réel, les sciences expérimentales allaient désormais poursuivre leurs voies propres et de plus en plus différenciées dans l'exploration des frontières sans cesse repoussées de la réalité ».

Les six excellentes communications ont tout à tour étudié les frontières de la science qui faisait l'objet de leurs travaux personnels. Le texte du Père Régis, o.p. avait cette particularité d'être rédigé en français, si bien que nous avons opté pour en faire le choix d'une analyse qui malheureusement a été rendue très difficile par l'incompétence linguistique des typographes des Presses de l'Université de Toronto qui ont truffé le manuscrit du nombre incroyable d'au moins 55 coquilles en 28 pages, calcul inquiétant qui n'a pas paru troubler le correcteur d'épreuves, mais qui a sans doute sérieusement ébranlé la sérénité du Père Régis.

La revue de son travail sur l'*anthropogenèse versus anthropologie* engendre toutefois d'autres réflexions pertinentes et dignes de mention. Le Père Régis mérite d'être jugé à la lumière de ses dires dont voici un large emprunt: « L'affirmation... que l'histoire occidentale des connaissances humaines ressemble à s'y méprendre à l'histoire conflictuelle et fratricide des groupes humains entre eux, ne souffre donc d'aucune exagération. Il est bien vrai que cette histoire est celle d'un conflit permanent toujours "colonisateur", très souvent mortel entre les diverses formes de la rationalité humaine, et l'esquisse très imparfaite que nous venons de tracer manifeste incontestablement une tendance "impérialiste et génocide" qui semble faire partie des structures de l'esprit humain. Toutes les formes, si diversifiées, de la rationalité humaine, semblent, à tour de rôle, avoir contracté ce virus tyrannique, et, exercé une influence dévalorisante et fratricide sur leurs sœurs-en-rationalité, toutes filles de l'intelligence humaine. Tous les essais de compréhension, créatures de la raison humaine culturalisée, dont l'éventail va des mythes préhistoriques aux sciences contemporaines en passant par les théologies et les philosophiques, ont été respectivement et successivement tyrans et tyrannisés, monarques et sujets et très souvent "Caïn et Abel". Ces conflits, tout aussi contre nature que le sont les guerres et les confrontations de puissance entre les groupes humains, ont fini par dévaloriser la multiplicité extraordinaire des dynamismes légitimes de la raison humaine et donner à cette dernière un visage unidimensionnel qui abandonne au royaume des ténèbres de l'absurde in-intelligibilité, la quasi totalité des comportements humains, en particulier ceux de la vie quotidienne des valeurs qui les motivent, y compris ceux du savant, puisque "le monde où l'on pense n'est pas celui où l'on vit". C'est précisément pour sortir de ce cul-de-sac désespérant que le colloque actuel a pris comme thème les frontières et les limites du savoir. »

Le Père Régis a un faible pour les comparaisons bibliques: Abel et Caïn, le contexte « purgatoi-

Invasion des voies génito-urinaires

Gantanol® Roche®

Renseignements complets sur demande
®Marque déposée

ROCHE® Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Consulter page 467 pour résumé posologique.

rien », Dies irae dies illa, que l'on rencontre ça et là dans son texte riche en citations: Buffon, Descartes, Lévi-Strauss, Althusser, Michel Foucault, U. Eco, Alcan, Bachelard, Etienne Gilson, Monod, Piaget, Freud, Lorenz et plusieurs autres philosophes.

En conclusion, le Père Régis cite la définition du philosophe Platon: « celui qui synthétise » et la complète en ajoutant que « notre humanité parviendra à se faire humaine, fraternelle, diversifiée sans être divisée, unifiée sans être homogénéisée ».

Cette critique a été stimulée par ces mots de la plume de Claude Fortier: « Le thème du colloque recoupera certaines de nos préoccupations. Il eut été évidemment illusoire d'en attendre une réponse univoque à des problèmes dont les tentatives de solution ne cesseront d'être remises en cause avec le recul continu de notre connaissance physique qui ne représente qu'un palier de la réalité, à mon sens, comme sans doute au vôtre », le soussigné.

Édouard DESJARDINS

Comité du centenaire — **Un héritage de courage et d'amour ou La petite histoire de l'Hôpital Saint-Jean-de-Dieu à Longue-Pointe.** Thérien Frères Limitée, imprimeur, 20 octobre 1975, Montréal.

Le volume-souvenir du centenaire de la fondation de l'Hôpital Saint-Jean-de-Dieu de Montréal a été rédigé par les membres du comité qui ont préféré garder l'anonymat.

Il porte en sous-titre: *La petite histoire de l'Hôpital Saint-Jean-de-Dieu à Longue-Pointe* et ce témoignage collectif comporte cent vingt pages grand format. Il a été tiré de cet ouvrage 20 exemplaires sur papier Byronic blanc reliés dans une couverture rigide de Bougran estampés et numérotés de 1 à 20 et 3,000 exemplaires sur papier de luxe blanc crème reliés sous couverture de cheviot blanc ivoire: excellente réalisation de l'atelier de Thérien Frères.

Le volume-souvenir a malheureusement un gros défaut, car il ne comporte ni table des matières, ni index des noms cités, ni table des figures dont certaines sont de magnifiques reproductions.

On y trouve les préfaces usuelles: le mot de l'archevêque de Montréal, Mgr Paul Grégoire, daté du 28 mars 1973, le compliment du ministre des Affaires sociales, M. Claude Castonguay, l'introduction de la directrice générale, Sœur Gilbert Villeneuve, et de Mère Cécile Fournier, supérieure générale.

La naissance de l'hôpital Saint-Jean-de-Dieu date, en fait, du 16 mai 1842, le jour du grand bazar « dit de charité » donné à l'Hôtel Rasco de Montréal, où se rencontrèrent les « grands de Montréal: les Gamelin, les Gauvin, les Lévesque et madame Louis-Hippolyte Lafontaine ».

La construction de l'hôpital est longue, car il y eut en 1849 l'épidémie de choléra, en plus des problèmes économiques habituels.

Il n'y avait alors aucun établissement hospitalier pour les aliénés du district de Montréal. En 1852, toutefois, les Sœurs de la Charité aménagèrent « des loges ou cellules » dans les bâtiments de leur ferme Saint-Isidore à la Longue-Pointe.

En 1868, le curé du village, l'abbé Jean-Baptiste Drapeau, achète l'immense terre de 166 arpents appartenant à la famille Vinet et l'Asile y fut construit et inauguré en 1873; dès le 25 octobre, on y reçut cinq malades: deux hommes et trois femmes, puis le 7 novembre arrivèrent de Dorchester 34 patients et de Beauport 38 malades. On fit alors appel à l'ancien hôpital militaire alors inoccupé d'Hochelaga.

Le 20 juillet 1875, l'Asile installé sur la terre Vinet prit le nom de Saint-Jean-de-Dieu.

Le 30 juillet de la même année, le premier ministre Boucher de Boucherville signa l'entente avec Sœur Thérèse de Jésus.

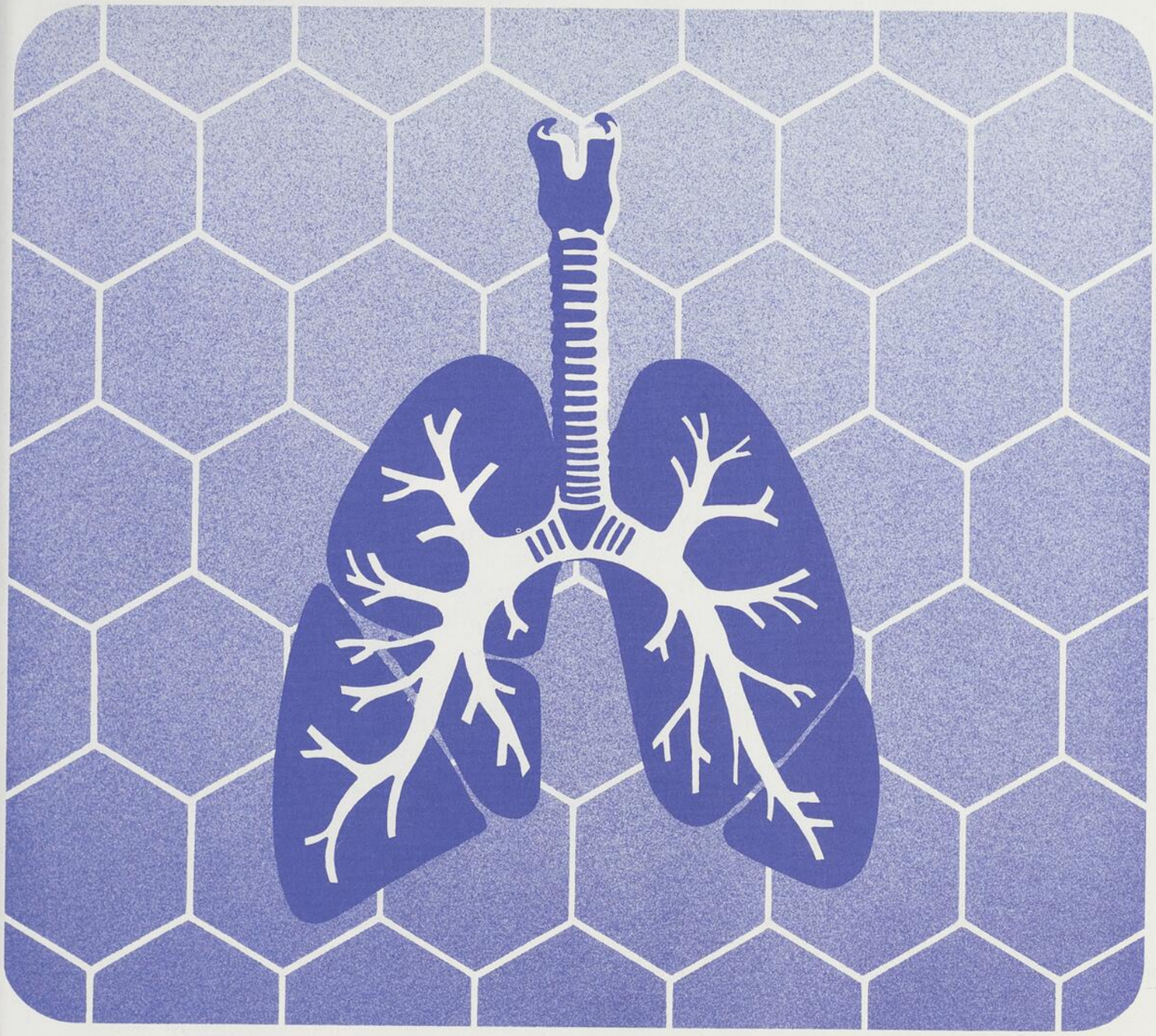
Dès ce moment entrèrent en jeu les médecins choisis pour traiter les malades. Le premier fut le docteur Edmond Bourque, beau-frère des docteurs Louis-Benjamin Durocher, doyen en 1890 de l'École de Médecine, Édouard et Henri Desjardins, ophtalmologistes de l'Hôtel-Dieu et de l'Institut Ophtalmique.

Le médecin-chef Édouard Bourque était assisté du docteur Barolet. Le docteur Bourque avait été « envoyé à Paris aux frais de l'établissement afin d'étudier les meilleures méthodes de traitement ».

En 1889, « la directrice Sœur Thérèse de Jésus et les docteurs Bourque et Barolet passent trois mois à visiter les asiles les plus récents d'Angleterre, d'Écosse, de la Belgique, de la France et de l'Italie ».

L'hôpital éprouve alors une terrible épreuve : l'énorme incendie qui freine le développement de l'œuvre. La narration ajoute « et la vie recommence ». Un troisième médecin est ajouté aux docteurs Bourque et Barolet, le docteur Prieur.

L'hôpital grandit et s'étend tellement qu'il fallut construire une voie ferrée à partir des quais, conduisant au pavillon central; à l'intérieur de celui-ci sur une distance considérable, les petits trains étaient à l'usage des passagers et des provisions de toute sorte.



La pénicilline V a l'avantage d'être très stable en milieu acide et très soluble en milieu alcalin. Ceci favorise une bonne absorption et assure ainsi une concentration sanguine élevée.

NADOPEN®-V

PHÉNOXYMÉTHYLPÉNICILLINE POTASSIQUE

Des différents sels de pénicilline V, le sel potassique est le mieux absorbé.

INDICATIONS : Traitement par voie orale des infections bénignes à modérément graves causées par des cocci à gram-positif sensibles à la pénicilline. Egalement pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu et de l'endocardite bactérienne.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la pénicilline ou aux céphalosporines.

POSOLOGIE : Adultes: selon le type et la gravité de l'infection 125 à 500 mg, 3 à 4 fois par jour.

Enfants: 25 à 100 mg/kg de poids corporel en doses fractionnées.

Remboursable par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec et par le Parcost de l'Ontario.

Laboratoire Ltée
nadeau
Laboratory Ltd
Montréal - Canada

LOCACORTEN®-VIOFORME®

CIBA
DORVAL, QUÉBEC

C-4012

Lorsqu'il y a infection ou inflammation de la peau...

LOCACORTEN®-VIOFORME®

- anti-inflammatoire
- antiprurigineux
- antifongique
- antibactérien

INDICATIONS
Traitement des dermatoses compliquées d'infections bactériennes et/ou fongiques, conjointement avec une couverture antibiothérapique par voie générale en cas de besoin. Recommandé pour la prévention des infections secondaires, notamment lors du traitement par pansements occlusifs. L'emploi du médicament est indiqué dans: les dermatomycoses, la folliculite, l'impétigo, la pyodermie et la dermatite infectieuse, ainsi que dans les affections suivantes: dermatite atopique, dermatite séborrhéique, névrodermite, dermatite eczématoïde, psoriasis, prurit anogénital, lichen simplex, lichen plan, névrodermite chronique, dermatite de contact (dermatite vénéneuse), dermatite nummulaire, dermatite de stase, acné, intertrigo et de nombreuses affections similaires.
La crème a un léger effet dessicatif qui s'avère essentiellement utile dans les lésions humides et suintantes; elle s'emploie également aux régions intertrigineuses. L'onguent est particulièrement indiqué dans les lésions sèches accompagnées d'épaississement et de desquamation de la peau.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE
Faire des applications, en couche mince, sur la région atteinte, trois ou quatre fois par jour. Le cas échéant, recouvrir d'un pansement protecteur. Le traitement devra être poursuivi durant au moins quelques jours après la disparition des lésions.

EFFETS SECONDAIRES
Une irritation légère peut se produire, dans des cas exceptionnels. Avec les pansements occlusifs, on a observé quelques cas de vergetures. Le Vioforme peut provoquer, bien que rarement, des effets sensibilisants. Si une exacerbation de la lésion ou une réaction de type allergique se produit, on cessera les applications.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI
Comme d'autres composés iodés, le Vioforme peut fausser certains tests de la fonction thyroïdienne, tels que: l'évaluation de l'iodémie protidique (PBI), la fixation de l'iode radio-actif et le dosage de l'iode d'extraction butylique. On devra donc s'abstenir de pratiquer ces tests moins de trois mois après l'emploi de Locacorten-Vioforme. D'autres tests de la fonction thyroïdienne, tels que l'absorption de T_3 sur résine ou la détermination de la T_4 ne sont pas modifiés par le Vioforme.
Dans le traitement occlusif prolongé, la possibilité d'effets sur le métabolisme est un risque dont il faut tenir compte.
Le Locacorten-Vioforme peut tacher la peau, les ongles, le linge et décolorer les cheveux.

CONTRE-INDICATIONS
Tuberculose de la peau, varicelle, éruptions post-vaccinales, grossesse, et toutes les affections cutanées d'origine virale, en général. Il faut également éviter d'employer le Locacorten-Vioforme dans les affections oculaires et les dermatoses d'origine syphilitique.

PRÉSENTATIONS
Crème, renfermant 3% de Vioforme® (iodochlorhydroxyquin) et 0.02% de Locacorten® (pivalate de fluméthasone) dans un excipient lavable à l'eau; tubes de 15 et 50 g.
Onguent, renfermant 3% de Vioforme® et 0.02% de Locacorten® dans un excipient de vaseline; tubes de 15 et 50 g.
Gouttes otiques en flacons-stilligouttes de 10 ml en plastique contenant une solution titrée à 0.02% de Locacorten et à 1% de Vioforme.

CIBA
DORVAL, QUÉBEC
C-4012

Les premiers surintendants médicaux furent les docteurs H. Howard de 1885 à 1887, E.E. Duquet de 1887 à 1899, et Georges Villeneuve de 1894 à 1918.

Le docteur J.E. Devlin succéda en 1918 au docteur Georges Villeneuve qui mourut prématurément. Les docteurs Gaston Lefebure de Bellefeuille et Alcée Tétrault prirent la relève du docteur Devlin; en 1931, le docteur Omer Noël devint surintendant, poste qu'il occupa jusqu'en 1952. Le sixième directeur fut le docteur Gaston Loignon (1952-1964); le docteur Lucien Panaccio fut le septième directeur médical et le docteur Jean-Marc Bordeleau devint le grand patron en 1968.

En hommage au docteur Georges Villeneuve, on créa le 21 janvier 1918 le centre de recherches qui porte son nom et dont la direction fut confiée conjointement aux docteurs Léon Tétreault, pharmacologue, et Jean-Marc Bordeleau, psychiatre.

Le docteur Bordeleau quitta le directorat en 1971 pour devenir chef de psychiatrie à l'hôpital Notre-Dame.

Comme cette revue du volume-souvenir a une clientèle presque exclusivement médicale, il est bon de limiter celle-ci aux faits qui concernent la profession.

Cinquante ans après Saint-Jean-de-Dieu, le pavillon Bourget ouvrit ses portes, soit le 15 octobre 1928.

On constate que l'éventail des services médicaux s'entr'ouvre à partir de 1928 pour accueillir les docteurs Léglius Gagnier, père et fils, en radiologie, le docteur Eugène Dufresne, ancien chirurgien de l'hôpital Notre-Dame, les docteurs Alcée Tétrault et Gaston de Bellefeuille en anesthésie, le docteur Paul Décarie au laboratoire clinique, le docteur Alexandre Dufresne en chirurgie dentaire, le docteur Jean-Louis Pilon en phtisiologie, le docteur Jean Panet-Raymond en électro-encéphalographie, le docteur Marcel Berthiaume à la clinique externe.

Cette énumération des médecins qui ont pris soin des patients de Saint-Jean-de-Dieu est forcément incomplète et elle se limite aux chefs de départements qui sont les seuls cités dans le volume-souvenir.

Il serait impensable de ne pas mettre en évidence le rôle primordial que les religieuses de la Charité de la Providence ont joué durant ce fructueux centenaire.

Sœur Villeneuve souhaite « au début de ce second centenaire, celui qui s'ouvre, siècle prometteur d'une

évolution scientifique de plus en plus accentuée, que cette évolution trouve toujours sa réalisation dans les soins prodigués aux patients avec une charité compatissante qui fut le leitmotiv de notre mère fondatrice, Mère Émilie Gamelin ».

Mère Cécile Fournier, supérieure générale, adresse dans le volume un mot aux malades: « Je veux que votre hôpital devienne pour vous une certaine fontaine de Jouvence où vous trouverez santé, paix et joie ».

Cette critique d'un volume-souvenir se termine sur les mots de la préface, signé Paul Grégoire, archevêque de Montréal: « Depuis cent ans des êtres humains tragiquement atteints dans leur psychisme ont « leur » maison et d'autres, des centaines mettent à leur service dévouement et compétence. L'abime de la souffrance appelle celui de l'Amour. Ainsi chaque homme est reconnu dans sa pleine dignité d'enfant de Dieu et de frère de tous ».

Le volume du centenaire est agréable à lire; sa typographie est intéressante, le choix des illustrations indique les préoccupations des membres du Comité de rédaction.

Outre les photographies vivantes de Monseigneur Ignace Bourget, l'âme inspiratrice de l'œuvre et de tous ceux qui ont concouru à cette création de quelque discipline que ce soit: religieuses à tous les paliers, médecins, psychologues, para-médicaux, infirmières religieuses et laïques, travailleurs indispensables des cadres de soutien, on trouve dans ce mémorial les souvenirs d'un passé que seule l'image peut fixer à l'intention de la génération montante. Ingrat par son anonymat, l'ouvrage mérite la reconnaissance des mordus de l'histoire.

Édouard DESJARDINS

Gilles DUSSAULT — **La profession médicale au Québec (1941-1971).** Cahiers de l'I.S.S.H., Univ. Laval, Québec, 1975.

Gilles DUSSAULT — **Le monde de la santé (1940-1975).** Bibliographie. Cahiers de l'I.S.S.H., Univ. Laval, Québec, 1975.

Un récent envoi de M. Guy Godin, directeur de l'Institut Supérieur des Sciences humaines de l'Université Laval, comprenait deux volumes qui ont été bien accueillis, car dès l'abord, ils faisaient partie de la collection des instruments de travail de l'Institut qui « servent à diffuser de façon commode et peu coûteuse des documents qui peuvent être utiles à des chercheurs, en leur fournissant des bibliographies, des chronologies et des dossiers faisant état de résultats partiels de certains travaux de recherche ».

Le choix de l'Institut comme parrain de publications confère à l'auteur qui en est le bénéficiaire une garantie de confiance doublée d'une compétence reconnue.

Les deux écrits qui font l'objet de notre étude sont signés du même auteur: Gilles Dussault et ils se présentent comme des documents complémentaires; le premier traite de la profession médicale au Québec de 1941 à 1971 et le second du monde de la santé de 1940 à 1975.

La première étude a été effectuée « dans le cadre d'une recherche portant sur quatre groupes professionnels: les avocats, les médecins, les notaires et les travailleurs sociaux », sous la direction de M. Claude Corrivault, professeur titulaire au département de sociologie de l'Université Laval, qui a choisi de l'intégrer dans un vaste projet sur « la *mutation récente* de la société québécoise », entrepris à l'Institut Supérieur des Sciences humaines.

La seconde étude porte sur un thème qui n'a pas « un passé très chargé », car « l'intérêt des sociologues québécois pour l'univers de la santé est très récent ».

Le cheminement de l'histoire de la profession médicale au Québec se déroule en trois chapitres, précédés d'une introduction et suivis d'une conclusion à laquelle vient s'ajouter en annexe la liste des revues dépouillées.

Le premier chapitre étudie les objectifs médicaux et leurs caractéristiques: a) la population médicale totale, b) la distribution géographique des médecins, c) la spécialisation des médecins, d) l'origine universitaire des médecins du Québec, e) la féminisation du corps médical, f) l'âge de la main d'œuvre médicale, g) les revenus des médecins.

Le deuxième chapitre se penche: a) sur le déclin du corporatisme chez les médecins et b) sur le syndicalisme médical.

Le troisième chapitre est coiffé d'un titre prometteur: *le discours* de la profession médicale, ce qui signifie: a) qu'il s'agit des grands thèmes du discours de la profession médicale: 1 — dans les communications des médecins et de l'État; 2 — dans les rapports qu'entretiennent les médecins et les autres travailleurs de la santé; et 3 — l'idéologie professionnelle des organisations médicales.

Onze tableaux illustrent visuellement chacun des secteurs de la vie professionnelle médicale.

L'introduction de l'ouvrage qui comporte 133 pages explique que le cas des médecins est celui « d'un groupe » connu approximativement qui mé-

rite une « connaissance systématique » quant à son évolution, à son organisation, « à son attitude à l'égard de l'État en matière d'assurance des soins ».

Ceci a conduit l'auteur sur la route sociographique « avant tout empirique et descriptive ».

Il faut retenir comme point de départ de l'étude que de 1941 à 1971, la profession a pris une forme et des dimensions nouvelles à la faveur de l'instauration des régimes d'assurance-hospitalisation et d'assurance-maladie.

L'auteur retient que « le système de distribution des soins médicaux et hospitaliers... n'est pas simplement le fruit d'une évolution « naturelle, ... mais le résultat d'un ensemble d'interactions de groupes sociaux spécifiques » et il rappelle que « traditionnellement le groupe des médecins faisait facilement triompher sa définition de la situation » ... alors que maintenant les « nouvelles occupations de la santé et l'intervention de l'État... ont contribué à modifier les anciens rapports de force ».

Le chapitre sur le discours professionnel des médecins est d'une lecture fort intéressante, d'autant plus que l'auteur a puisé « aux sources les plus fécondes: d'une part les revues médicales, *L'Union Médicale du Canada* et *le Médecin du Québec*... dans lesquelles les médecins se sont abondamment exprimés sur les sujets d'ordre professionnel ».

Le discours professionnel découle principalement des thèmes: médecins — État et médecins — travailleurs de la santé.

Une critique qui voudrait rendre justice au travail de Gilles Dussault exigerait une analyse plus poussée; l'espace disponible est de plus en plus restreint par l'abondance des matières et par une soumission inexorable aux restrictions budgétaires.

Un rappel du passé, voir pages 70, 71 et 73, met clairement en évidence la dimension missionnaire de la formation médicale avant 1960 et sa sécularisation actuelle qui écarte trop souvent les valeurs morales traditionnelles; Gilles Dussault a le mot juste quand il écrit que « l'idéologie de la profession médicale devient plus rationnelle et ce, tout en restant profondément professionnaliste » (p. 73).

Le second ouvrage de Gilles Dussault est indispensable à toute bibliothèque médicale, qu'elle soit universitaire ou non; le chercheur saura y trouver les indications bibliographiques qui orienteront ses investigations nécessaires à la préparation d'une communication verbale ou d'une présentation écrite.

Les deux ouvrages de Gilles Dussault démontrent qu'il a su accomplir un travail fructueux et productif de compilation documentaire.

Dans l'épilepsie
Tégrétol®
maîtrise les crises et atténue les troubles du caractère

Références bibliographiques
1 Livingston, S. F.: Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence, Charles C. Thomas, 1972.
2 Rodin, E. A., Rim, G. S. et Rennick, P.: Abstract from Program of the American Epilepsy Society Annual Meeting (6 déc.) 1973, N.Y.
3 Livingston, S. F. et coll.: Carbamazepine (Tegretol) in Epilepsy Nine Year Follow-up Study with Special Emphasis on Untoward Reactions, Dis. Nerv. System 35:103-107 (mars) 1974.

Guide de prescription
Tégrétol® 200 mg
Anticonvulsivant
Propriétés
Le Tégrétol exerce un effet anticonvulsif démontré. Le Tégrétol est également doué d'une action psychotrope distincte, qui améliore l'humeur et diminue l'irritabilité lorsque l'épilepsie s'accompagne de troubles de comportement ou de personnalité. Le Tégrétol supprime ou atténue la douleur dans la névralgie du trijumeau, habituellement en 24 à 48 heures.
Indications
a) *Epilepsie*
Epilepsie temporale (psychomotrice); comme adjuvant dans l'épilepsie secondaire ou partielle à symptomatologie élaborée, ou dans les crises secondairement généralisées.
b) *Névralgie*
Névralgie du trijumeau (tic douloureux); névralgie glosso-pharyngienne.
Posologie
On recommande un régime posologique que l'on augmentera graduellement, en fonction des besoins individuels. Lorsqu'on ajoute ou substitue le Tégrétol à un autre traitement anticonvulsif, on doit réduire graduellement la posologie de l'autre, ou des autres médicaments.
Épilepsie
Dose d'attaque: ½ - 1 comprimé (100 - 200 mg) deux fois par jour; augmenter durant 4 à 6 jours jusqu'à détermination de la posologie qui procure un effet optimal (habituellement 3 comprimés par jour).
Névralgie du trijumeau
Dose d'attaque: 200 mg par jour divisés en prises de 100 mg (½ comprimé); augmenter d'un comprimé (200 mg) par jour jusqu'à soulagement de la douleur. Il n'est pas recommandé de dépasser 6 comprimés (1200 mg) par jour.
La posologie doit toujours se limiter à la plus petite dose efficace possible.
Réactions adverses
Les réactions adverses les plus fréquemment signalées sont les suivantes: somnolence, troubles de l'accommodation, vertiges, étourdissements et troubles gastro-intestinaux. Ces réactions n'apparaissent habituellement qu'à la phase initiale du traitement et une posologie faible au départ, si elle n'empêche pas entièrement ces réactions, peut souvent les réduire au minimum. Des effets sur l'hématopoïèse, la peau, les systèmes génito-urinaire et circulatoire, ont été signalés bien que rarement. Les réactions adverses les plus graves, qui peuvent exiger l'arrêt du traitement, intéressent les systèmes hématologique (dyscrasies sanguines comprises), hépatique (y compris l'ictère), cutané, neurologique, cardio-vasculaire, génito-urinaire, gastro-intestinal et oculaire. Effets divers, dont fièvre et frissons, lymphadénopathie, douleurs articulaires et musculaires, crampes dans les jambes et conjonctivite.
Précautions à observer
On doit exercer une surveillance clinique très suivie et faire les épreuves de laboratoire habituelles avant et durant tout le traitement. La prudence s'impose chez les patients qui présentent une augmentation de la pression oculaire ou une rétention urinaire, et aussi en présence d'antécédents de maladie coronarienne, de cardiopathie organique ou d'insuffisance cardiaque avec oedème. Possibilité d'agitation et de confusion chez les vieillards, ou de réveil d'une psychose latente.
Contre-indications
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (deux semaines doivent s'écouler entre la dernière dose de l'inhibiteur de la MAO et la première de Tégrétol); le premier trimestre de grossesse; les mères qui allaitent; patients avec antécédents de maladie hépatique ou troubles sanguins graves, ou hypersensibilité connue aux composés tricycliques. Le Tégrétol ne doit pas être administré aux femmes capables de fécondité à moins que, dans l'opinion du médecin traitant, ses avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques possibles pour le foetus advenant une grossesse.
Mises en garde
Au cours de l'administration du Tégrétol, des réactions adverses graves, quoique peu fréquentes, ont été signalées: agranulocytose et anémie aplastique avec, dans quelques cas, issue fatale; leucopénie, thrombocytopénie et ictères hépatocellulaire et cholestatique ont aussi été signalés. Il importe donc d'employer le Tégrétol avec prudence et d'exercer une surveillance constante du malade par des analyses de laboratoire et des examens cliniques fréquents afin de dépister aussitôt que possible tout signe ou symptôme de dyscrasie sanguine.
Traitement de l'intoxication
Aucun antidote spécifique n'est connu.
Présentation
Tégrétol 200 mg:
Chaque comprimé rond, blanc, rainuré dans un sens et portant le sceau , renferme 200 mg de carbamazépine.
Flacons de 50 et 500.
Renseignements complets sur demande.

Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1
G-5052

Soulagement prolongé de l'arthrite

MOTRIN

parce que le MOTRIN est efficace

"Cette étude avait pour but de comparer l'efficacité de 1200 mg d'ibuprofène et de 3600 mg d'acide acétylsalicylique dans l'arthrite rhumatoïde".

"Résumé: Nous avons procédé chez 27 malades souffrant d'arthrite rhumatoïde à une étude croisée à double insu de l'ibuprofène et de l'acide acétylsalicylique (AAS). Nous avons évalué les malades par le nombre d'articulations, par la force de préhension, la vitesse de sédimentation des érythrocytes et le nombre de comprimés d'acétaminophène qu'il fallait administrer en plus des médicaments étudiés, ainsi que par divers paramètres biochimiques. Aux doses utilisées, l'effet anti-inflammatoire de l'ibuprofène et de l'AAS était comparable, mais au point de vue purement statistique, l'ibuprofène a donné lieu à moins d'effets secondaires".

Dornan, J. et Reynolds, W.J., Toronto. CMAJ (22 juin 1974), vol. 110.

parce que le MOTRIN est bien toléré

Vingt-deux patients n'ayant pu tolérer d'autres agents anti-arthritiques ont pris le Motrin pendant des périodes allant jusqu'à trois ans sans aucun effet défavorable. Il y a eu amélioration clinique dans tous les cas.

Duthrie, J.J.R. Abrégés, 13e Congrès Int. de Rhumatologie, Kyoto, Japon (oct. 73), p. 103.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Symptômes et traitement du surdosage: Un cas de surdosage fut rapporté. Un enfant âgé d'un an a ingéré 1200 mg d'ibuprofène et n'a subi aucune réaction fâcheuse, sauf une somnolence le lendemain. Les niveaux sanguins d'ibuprofène ont atteint 711 μ g/ml, ce qui est considérablement supérieur à ceux de 90 μ g/ml qui ont été enregistrés auparavant comme étant les niveaux les plus élevés chez des adultes ayant reçu une dose orale unique de 800 mg. Le niveau de la TGPS a été de 72, neuf jours après l'ingestion d'ibuprofène.
On ne connaît aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il importe de prendre aussitôt les mesures requises pour enrayer la progression de l'absorption et pour maintenir le débit urinaire. Le médicament s'élimine rapidement, et l'excrétion est virtuellement complète en six heures.

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

Présentation: Comprimés drageifiés de 200 mg (jaunes) ou de 300 mg (blancs) en flacons de 100 et 1000.

757 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF7995.2

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA/DON MILLS, ONTARIO

Upjohn

MEMBRE ACIM

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

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

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

   Le Secrétaire,
   Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
   74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario
   K1M 1P4.

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(À faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom .....
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

À partir du .....

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**

5064, Avenue du Parc, Montréal H2V 4G2

Les Laboratoires Eaton présentent

VIVONEX®

avec teneur élevée en azote –

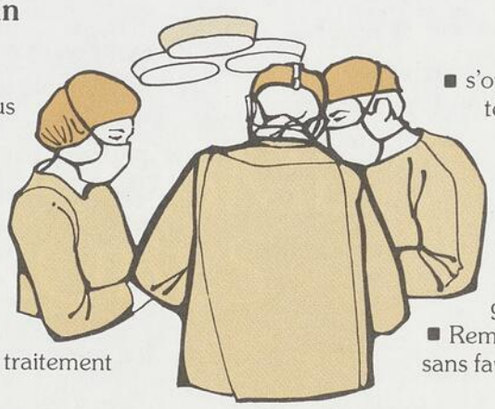
pour le malade catabolique.

Le malade catabolique a besoin d'un apport nutritif spécial.

Le patient catabolique

"Une étude de l'apport protidique chez tous les patients d'un hôpital municipal dans une région urbaine a démontré, selon les normes de l'hôpital, une malnutrition protidique-calorique chez la moitié des patients, allant de modéré jusqu'à grave..."[1]

Dans les cas de fistules cutanées gastro-intestinales – Il existe "...une étroite liaison entre l'alimentation adéquate et un traitement réussi..."[2]



- s'oppose à l'élimination accélérée des protéines du corps susceptible de retarder la guérison et le rétablissement du malade.
- Absorption rapide et complète dans l'intestin grêle.
- Absence totale de déchets...selles moins fréquentes...quasi-repos du gros intestin et de l'organe excréteur.
- Remplace tôt l'alimentation parentérale – sans favoriser un état septique.

Le malade catabolique avec brûlures

"Chaque molécule protidique diffère dans son utilisation: elle peut servir comme protéine contractile du muscle, ou comme enzyme; elle peut également faire partie de la cellule ou de la membrane cellulaire. Une PERTE PROTÉIQUE représente, donc, la perte de FONCTIONS ESSENTIELLES."[2]

"L'apport nutritif... élément critique dans le traitement des brûlures".[4]

Le malade catabolique avec trauma

"...le malade avec fractures multiples...en état de stress, aura une élimination azotée quotidienne de 25 à 30 grammes, ce qui représente, en fait, un bilan azoté négatif d'une importance considérable."[5]

"...La perte d'azote et la durée de l'état catabolique sont en proportion directe de la gravité de la blessure."[6]

Vivonex avec teneur élevée en azote

- Une nutrition totale et équilibrée renfermant: acides aminés purs, glucides simples, lipides essentiels, vitamines, minéraux.
- Un apport quotidien de 20 g d'azote (125 g de protéine) et 3,000 calories.
- Rétablit et maintient un bilan azoté positif.

La seule hyperalimentation orale

Disponible en boîtes de dix sachets de 80 grammes chacun, renfermant une poudre hydrosoluble, non-aromatisée; les dix sachets fournissent 3,000 calories, 20 grammes d'azote, et une nutrition équilibrée pour toute une journée.

Le contenu d'un sachet fournit 300 calories. En dilution normale (le sachet de 80 grammes dilué avec 255 ml d'eau pour un volume total de 300 ml), Vivonex avec teneur élevée en azote fournit 1 calorie par ml.

Apport calorique: acides aminés, 18.26%; lipides, 0.78%; glucides, 80.96%.

Également: Régime Standard Vivonex, la première alimentation élémentaire à définition chimique; administration orale ou par tube.

Références: 1. Bistrian B.R., Blackburn G.L., Hallowell E. Haddle R.: Protein Status of General Surgical Patients. J.A.M.A. 230: 6, 858-860, 1974. 2. Rocchid M.A., Cra C.J.M., Haas K.E., Randall H.T.: Use of Chemically Defined Diets in the Management of Patients with High Output Gastrointestinal Cutaneous Fistulas. Amer. J. of Surgery 127:148-156, 1974. 3. Randall H.T.: Surgical Nutrition, Parenteral and Oral Man. of Pre and Post Op. Care, W.B. Saunders Co. 1971 p. 75-108. 4. Crenshaw C.A.: Intake #2: Nutritional Support for the Burn Patient 1974 p. 3. 5. Strate R.: Lecture on use of elemental diets – St. Paul Ramsey Hosp. St. Paul, Minnesota 1972. 6. Pearson E., Soroff H.S., Buirk C.A.: Intake #1: Metabolism – The Balance of Life 1974, p. 4.

VIVONEX®

LABORATOIRES EATON
Division de la Compagnie Norwich Pharmacal Ltée
Paris, Ontario

EV-6-2003-7480A

Le médecin qui désire demeurer à la pointe du progrès dans le domaine de l'information atteindra sans trop d'effort l'objectif qu'il s'est assigné, s'il utilise à bon escient l'instrument de travail mis par l'auteur à sa disposition.

L'Institut Supérieur des Sciences humaines de Laval a rendu un fier service à ceux qui œuvrent dans le domaine de l'information scientifique en leur fournissant l'outillage indiqué.

Quant à l'auteur de ces deux ouvrages, il mérite des félicitations pour l'analyse objective qu'il a faite des problèmes contemporains de la profession médicale et du monde de la santé.

Il a su apporter une réponse valable aux questions que, de tous côtés, l'on se pose sur la transformation de la médecine et sur l'évolution chez le médecin de son comportement face aux malades.

Les bibliothèques médicales, hospitalières, universitaires ou d'instituts, même à l'ère des coupures de budget, ne peuvent pas ne pas mettre à la disposition de leurs lecteurs ces deux nouveaux instruments de travail peu coûteux.

Édouard DESJARDINS

Colloque — **Journées postuniversitaires de gérontopsychiatrie.** Éditions de l'Université de Bruxelles, 1974, 16 × 24 cm, 176 pages, 365 FB.

Au cours des dernières décennies, l'évolution des thérapeutiques a permis de reculer très notablement les limites de la vie.

L'accroissement du nombre des personnes âgées est une des conséquences de ce progrès, qui a par ailleurs entraîné l'apparition d'une nouvelle branche de la médecine, la gériatrie.

En même temps, la psychiatrie a connu un essor remarquable. Le développement, parmi d'autres disciplines, de la psychologie dynamique, de la psychologie sociale et de la psychopharmacologie, a apporté à cette spécialité une efficacité qui lui avait longtemps fait défaut.

La psychogériatrie, domaine récemment défriché, commence à retenir l'attention et l'intérêt du médecin; mais celui-ci ne trouve pas aisément les informations qui devraient lui permettre de faire face, avec la même sûreté que lorsqu'il traite des enfants ou des adultes plus jeunes, aux besoins et aux problèmes posés par les patients âgés.

Le livre que voici, fruit de la collaboration de spécialistes en gériatrie et en psychiatrie, répond à une nécessité qui a été exprimée par bon nombre de praticiens. Il propose des approches variées d'un problème qui comporte de multiples facettes et de graves incidences.

La médecine et la psychologie du troisième âge sont certes faites de cas particuliers. Elles placent le médecin devant des situations concrètes sans cesse différentes, devant des choix souvent difficiles en raison de la multiplicité des facteurs qui doivent être pris en considération. Les solutions sont difficiles à trouver: d'une part les processus pathologiques sont souvent intriqués, d'autre part les mesures à prendre ne sont pas toujours réalisables. En se basant sur les données de leur propre expérience, sans négliger de faire appel aux connaissances acquises grâce aux efforts des cliniciens du monde entier, les collaborateurs de cet ouvrage ont tenté de faire une synthèse.

Ils s'adressent à tous les médecins, généralistes et spécialistes, mais aussi à tous ceux qui, dans le domaine des sciences humaines, ont un intérêt particulier pour les personnes âgées.

Les sociologues et les hommes politiques insistent de plus en plus sur l'importance de la qualité de la vie.

Le lecteur trouvera dans les divers articles de ce livre non seulement des informations sur les aspects médicaux du troisième âge, mais également des points de vue originaux sur les perspectives d'amélioration de la qualité de la vieillesse.

Introduction générale. Prof. Jacques Flament — Notre société et les personnes âgées. Docteur Monique Asiel — Le psychisme vieillissant. Docteur Jacques Defleur — L'espace vécu chez les personnes âgées. Prof. Paul Sivadon — Physiopathologie de la sénescence. Docteur Guy Noël — Facteurs de motivation et de dépendance en gériatrie — Docteur Raymond Noël — Nosographie gérontopsychiatrique. Docteur Claude Meyers — Le diagnostic des démences débutantes chez les personnes âgées. Prof. Serge Crahay — Dépression et vieillesse. Docteur Jacques Defleur — Le traitement de l'ischémie cérébrale. Docteur Guy Noël — Problèmes thérapeutiques des démences du grand âge. Docteur Raymond Noël — La place de l'ergothérapie en gérontopsychiatrie. Mlles N. Brabant et Ch. Barry — Une expérience de stimulation du langage chez les déments séniles. Mlle H. Colin — Rôle de l'infirmière dans un service de gérontopsychiatrie. Mlle D. Beernaert — Possibilités et limites de la kinésithérapie dans la réadaptation des déments séniles. M.

Suite à la page 469

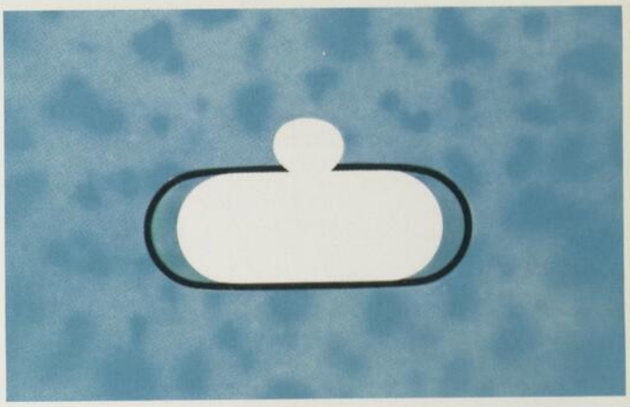
"Le silence éternel de ces espaces infinis..." Pascal

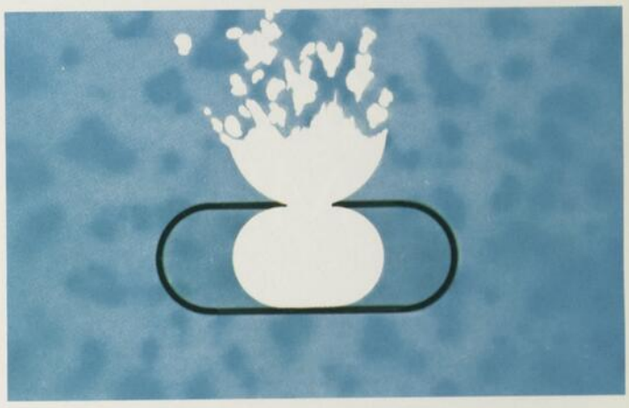
LE MICROCOSME DES MICROBES

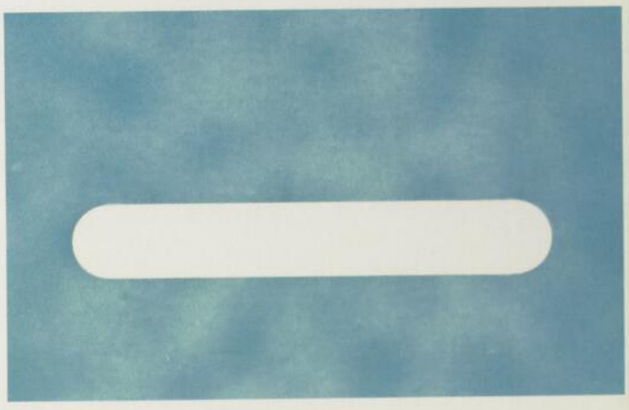
Par film en accéléré, technique photographique mise au point pour la circonstance, nous avons acquis des renseignements visuels de valeur sur la vitesse et l'efficacité de l'action des antibiotiques d'usage courant en clinique.

L'illustration ci-contre ainsi que celles des pages suivantes sont des séquences de ce film remarquable.

les substances bactéricides agissent sur la paroi des cellules







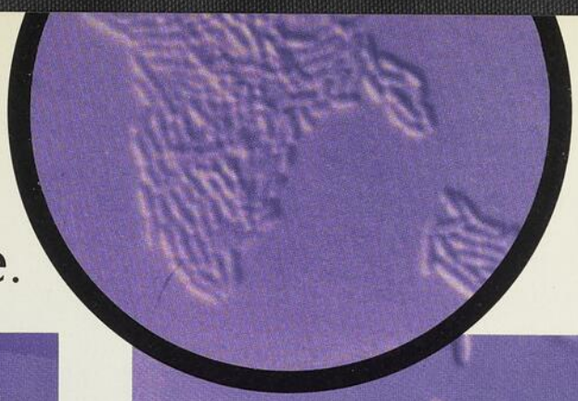
Inhibition ou destruction des cellules

Parmi les antibiotiques des deux grands groupes—les bactériostatiques et les bactéricides—les tétracyclines, les sulfamides et le chloramphénicol sont des exemples de ceux qui préviennent la prolifération des bactéries. Ils exercent un effet bactériostatique.
Or, nos travaux actuels touchent surtout les substances de l'autre groupe, comprenant les pénicillines et les céphalosporines qui ne font pas qu'inhiber les germes mais les détruisent, c'est-à-dire les bactéricides. Les séquences suivantes illustrent de façon saisissante les étapes successives de la destruction des cellules bactériennes.

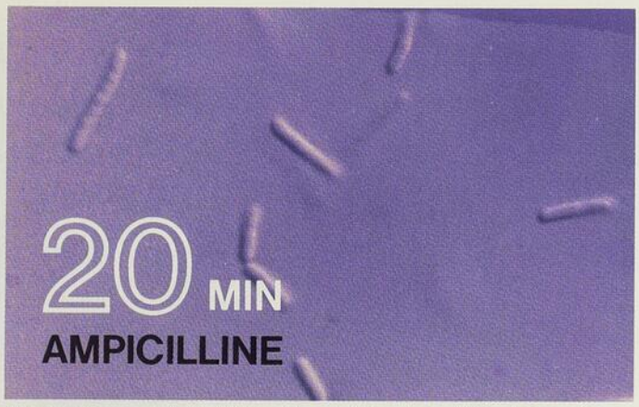
La modification de la synthèse de la paroi cellulaire sous l'effet de l'antibiotique se traduit par l'affaiblissement de la paroi qui, subséquemment risque de se rompre. En conséquence, le cytoplasme se gonfle, formant un appendice sphérique appelé sphéroplaste, illustré ici sur des cellules de colibacilles. Le sphéroplaste, osmotiquement très fragile, éclate bientôt causant la lyse et la nécrose de la cellule.

L'autre effet consiste en l'inhibition de la division cellulaire menant à la formation de cellules anormalement allongées. Dans le cas des pénicillines et des céphalosporines, l'effet général sur la cellule dépend de la vitesse relative des deux processus. Si l'effet consiste primordialement en la formation de sphéroplastes, la lyse est rapide. D'autre part, si l'activité est principalement la division cellulaire, on assiste à la formation de cellules très allongées et la lyse est retardée.

Preuve spectaculaire que l'Amoxil est plus que seulement une autre ampicilline.

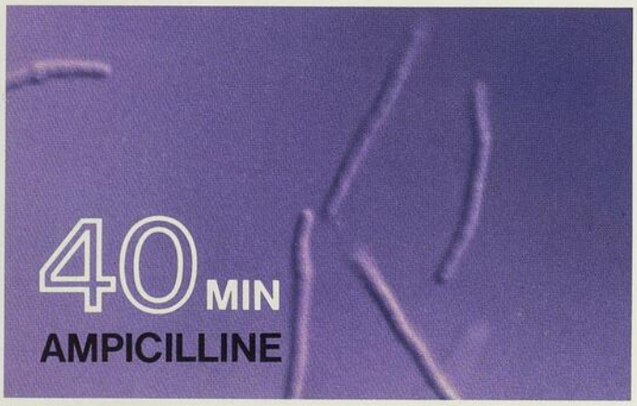


◀ Culture de colibacilles normaux.

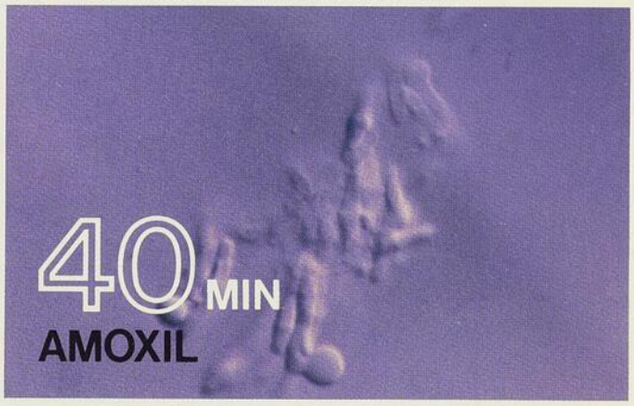


Vingt minutes après l'addition d'ampicilline, les cellules demeurées actives sont nettement allongées.

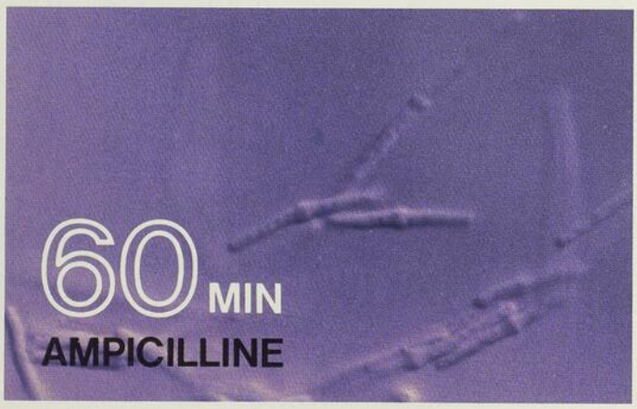
D'autre part, dans une culture de colibacilles traités avec l'amoxicilline, l'allongement des cellules est moindre après 20 minutes et la formation de sphéroplastes est déjà commencée.



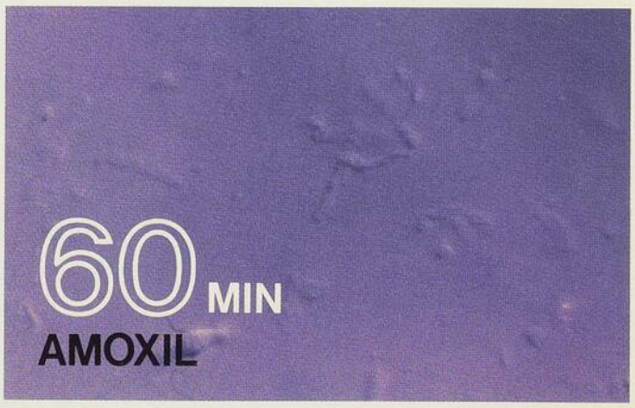
Après 40 minutes, l'allongement des cellules est plus prononcé encore, sans formation de sphéroplastes.



La majorité des cellules accuse la formation de sphéroplastes après 40 minutes.



Après 60 minutes, on constate la formation de sphéroplastes et un début de lyse.



Après 60 minutes, l'amoxicilline a produit une lyse presque totale. On a procédé également à une comparaison des taux bactéricides de l'amoxicilline et de l'ampicilline à l'égard d'autres bactéries telles que les Proteus mirabilis et les Salmonella typhi. La différence est plus marquée encore entre l'amoxicilline et la céphalexine contre les colibacilles.

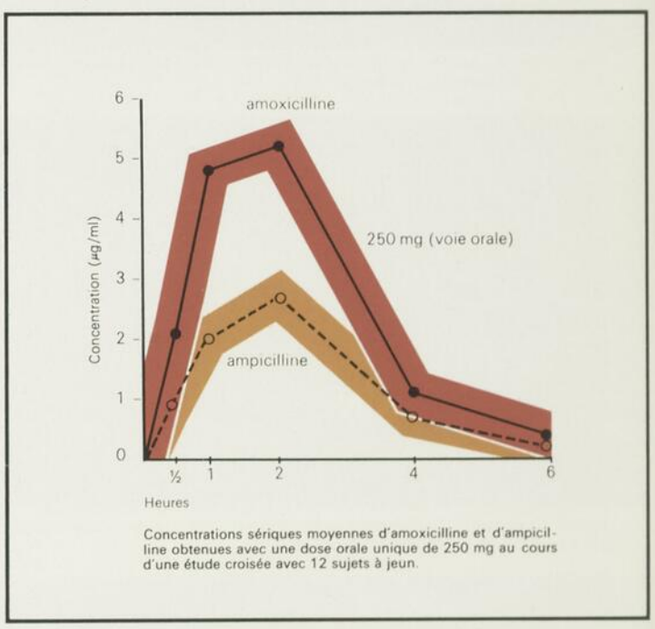
Dans le groupe des pénicillines et des céphalosporines, l'ampicilline et la céphalexine produisent d'abord un allongement anormal des cellules qui demeurent viables avant que la lyse ne survienne finalement. Au cours de cette période, la régénération des cellules normales est susceptible de se produire si la concentration de l'antibiotique atteint un niveau inférieur à celui auquel se produit l'inhibition. Avec l'amoxicilline, les cellules ne s'allongent pas de façon indue et la lyse est particulièrement rapide.

AMOXIL* (AMOXICILLINE)

La pénicilline à large spectre de la nouvelle génération associe un début d'action rapide et des niveaux sanguins élevés (deux fois plus élevés que ceux atteints avec l'ampicilline) pour une efficacité thérapeutique remarquable; la toxicité associée à l'importance des prises est particulièrement rare.

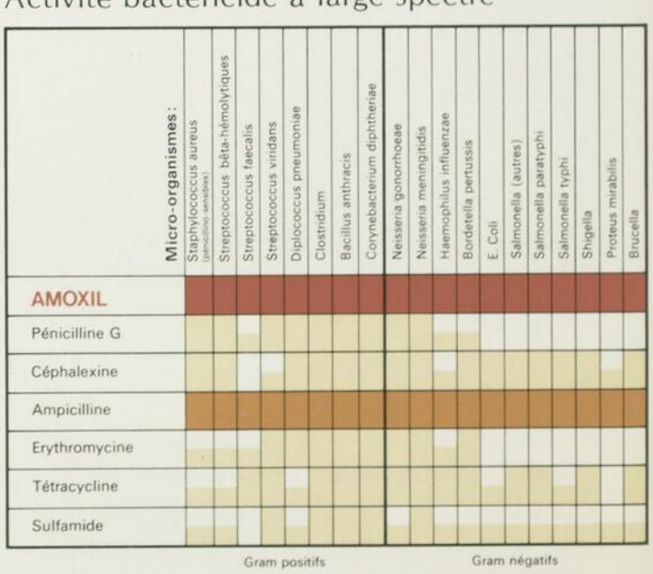
- Effet bactéricide rapide.
- Niveaux sanguins constamment élevés même en présence de troubles de l'absorption et sans tenir compte de l'heure des repas.
- Absorption presque complète pour une efficacité maximale et rares effets secondaires gastro-intestinaux.
- Concentration urinaire élevée.
- Prix acceptable.
- Commodité des trois doses par jour—régularité des prises assurée.

Absorption orale remarquable



Concentrations sériques moyennes d'amoxicilline et d'ampicilline obtenues avec une dose orale unique de 250 mg au cours d'une étude croisée avec 12 sujets à jeun.

Activité bactéricide à large spectre



Film disponible sur demande

Les photomicrographies remarquables des trois pages qui précèdent sont extraites d'un film de 20 minutes intitulé "Les antibiotiques vus au microscope". Organisez une présentation du film par l'intermédiaire de votre représentant Ayerst ou écrivez à l'adresse suivante:

Filmathèque
Laboratoires Ayerst
1025, boul. Laurentien
Saint-Laurent, Québec.

MEMBRE ACIM

*déposé

LABORATOIRES AYERST
Division de Ayerst, McKenna & Harrison Limitée Montréal, Canada
Fabrication canadienne selon accord avec BEECHAM, INC.

Il n'y a pas de substitut pour la qualité

Ayerst

AMOXIL*
(amoxicilline)

La pénicilline à large spectre de la nouvelle génération

INDICATIONS ET POSOLOGIE
Infections des oreilles, du nez et de la gorge à streptocoques, pneumocoques et staphylocoques pénicillino-sensibles; infections des voies respiratoires supérieures à H. influenzae; infections des voies génito-urinaires à colibacilles, à P. mirabilis ou à S. faecalis; infections de la peau et des tissus mous à streptocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à colibacilles.

POSOLOGIE:
ADULTES 250 mg aux 8 heures

ENFANTS 25 mg/kg/jour fractionnés en prises égales aux huit heures

Dans les infections graves ou lorsque la nature des microbes déterminée par l'antibiogramme rend souhaitable des niveaux sanguins plus élevés, il peut être nécessaire de majorer les doses à 500 mg aux 8 heures pour les adultes et à 50 mg/kg/jour en prises fractionnées administrées aux 8 heures pour les enfants. Chez ceux-ci, la posologie en fonction du poids ne doit pas dépasser celle des adultes.

Dans les infections des voies respiratoires inférieures à streptocoques, à pneumocoques, à staphylocoques pénicillino-sensibles et à H. influenzae:

POSOLOGIE:
ADULTES 500 mg aux 8 heures

ENFANTS 50 mg/kg/jour fractionnés en prises égales aux huit heures

La posologie en fonction du poids ne doit pas dépasser celle des adultes.

Urétrite à N. gonorrhoeae: une dose unique orale de 3 g

CONTRE-INDICATIONS
Antécédents d'allergie aux pénicillines et aux céphalosporines. Monographie du produit délivrée sur demande.

PRÉSENTATION
AMOXIL-250, gélules—la gélule contient 250 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate)

AMOXIL-500, gélules—la gélule contient 500 mg d'amoxicilline (sous forme de trihydrate)

AMOXIL-125, suspension—125 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75 ml et 100 ml

AMOXIL-250, suspension—250 mg d'amoxicilline aux 5 ml, en flacons de 75 ml et 100 ml

AMOXIL, gouttes pédiatriques—en flacons de 15 ml (50 mg/ml)—compte-gouttes fourni

Il n'y a pas de substitut pour la qualité Ayerst

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

*déposé

revue des périodiques

J. Englebert DUNPRY — **Regard du passé, présage de demain.** (Look back for tomorrow). Amer. Coll. Surgeons Bull., 9-14, décembre 1975, Chicago.

L'article qui porte le titre difficile à traduire en français: *Look for tomorrow*, consiste dans la transcription du discours que le docteur J. Englebert Dunphy, de San Francisco, a prononcé lors du 63e congrès annuel de l'American College of Surgeons, le 16 octobre 1975, dans le cadre de la *Martin Memorial Lecture*.

Il était alors le 25e conférencier annuel de la *Franklin Martin Memorial Lecture*; aux yeux du docteur Dunphy, le docteur Franklin Martin, le fondateur de l'A.C.S., était le "greatest surgical statesman of his day" qui, comme cela arrive très souvent, "was not understood or appreciated by many of his contemporaries".

Le docteur Dunphy donne d'abord les raisons du choix qu'il a fait du titre: Regard du passé — présage de l'avenir. En effet, le passé prédit le futur, et le présent n'est qu'un rappel du passé.

De toute façon, le présent est toujours considéré comme "the worst of times". Le docteur Dunphy enchaîne son exposé en pensant à la profession médicale qui se prête si bien aux questions: Où trouve-t-on le bon vieux médecin de famille d'autrefois ? La jeunesse semble tirer ses connaissances des savants amoraux intéressés uniquement à la recherche et peu portés à compatir aux souffrances des malades. Vrai ou faux ? Comment arrêtera-t-on la marée montante de la spécialisation ?

Le docteur Dunphy croit à la baisse de la faculté du souvenir; chacun va de l'avant avec agressivité à la poursuite du présent. "Forget the past. It is dead. Now at last we shall live without the old shackles, the old traditions or the old laws. Away from the horrible present and on into the bright brave new world !"

Même si les choses changent, même si la terre et la mer changent, la connaissance croît, la sagesse et la moralité ne changent pas et l'humanité demeure la même.

C'est le même phénomène qui se passe en médecine. « On enseigne que les belles et bonnes années du vieux médecin de famille sont passées. Cependant l'image favorable du médecin est disparue. Les écoles de médecine sont dirigées par des administrateurs sans âme et la faculté est composée de "self-seeking, research minded professors who neither

LES DÉPARTEMENTS D'OBSTÉTRIQUE-GYNÉCOLOGIE DES FACULTÉS DE MÉDECINE DE LA PROVINCE DE QUÉBEC

annoncent :

SYMPOSIUM DE MONITORAGE FŒTAL

Ce Symposium aura lieu au Château Frontenac à Québec, Canada, du mercredi 21 avril au samedi 24 avril 1976. Ces trois jours seront consacrés à l'étude des plus récents aspects de la surveillance électronique du rythme cardiaque fœtal et de la contraction utérine. Des conférenciers de renommée internationale ont été invités. Des travaux pratiques ont également été prévus pour les médecins et les infirmières intéressés dans ce domaine. Les langues officielles seront le français et l'anglais, avec traduction simultanée.

L'inscription sera close le premier avril 1976, les frais en sont: médecins, cent cinquante dollars canadiens ($150.00); infirmières, cinquante dollars ($50.00), comprenant trois petits déjeuners et deux repas de midi au Château Frontenac. Dans la mesure des places disponibles les frais d'inscription après le premier avril 1976 seront portés à: médecins, deux cent dollars ($200.00); infirmières, soixante-quinze dollars ($75.00). Les chèques devront être adressés à: Symposium de monitorage fœtal, Département d'Obstétrique-Gynécologie, Faculté de Médecine, Cité Universitaire, Québec, Canada, G1K 7P4.

Pour de plus amples renseignements, écrivez à: Docteur Adrien Bastide, Hôpital Saint-François-d'Assise, 10 de l'Espinay, Québec, Canada, G1L 2H1 ou téléphoner (418) 688-8710.

teach nor care for patients". Les paroles qu'il vient de citer ont été prononcées il y a 63 ans, à Boston, par le docteur James Mumford qui enseignait également que « la question de former des médecins compétents et humains pour prendre soin des malades devient de plus en plus urgente... "the trouble lies with the high grade medical Schools and Hospitals. These institutions are dominated by men largely unfamiliar with the problems of practice. Their leading idea being to train both students and physicians to an expert-knowledge of medicine, but they emphasize theory rather than practice".

Et ceci conduit le docteur Dunphy à relater certains épisodes de la fondation de l'American College of Surgeons par les docteurs Franklin Martin, George Crile, Frank Lahey, Evarts Graham, Arthur Allen et I.S. Ravdin.

Personne ne peut aujourd'hui se faire à l'idée que fonder une association de chirurgiens fut alors considéré comme néfaste par un grand nombre de chirurgiens qui ne voyaient dans l'initiative de Franklin Martin que son désir de faciliter la diffusion de la revue qu'il venait de créer: *Surgery, Gynecology and Obstetrics.*

Le docteur Franklin Martin fit le voyage de Chicago à San Francisco pour promouvoir la formation du

NEUROLOGUE PEDIATRIQUE

L'Hôpital pour Enfants de l'Est de l'Ontario, à Ottawa, l'Hôpital pédiatrique enseignant de l'Université d'Ottawa, requiert un neurologue pédiatrique à temps plein. Cette personne devra assumer la direction et le développement du Service Neurologique dans le Département de Pédiatrie.

Le poste entraîne aussi la nomination appropriée à l'Université et la responsabilité pour l'entraînement sous et post gradué en neurologie pédiatrique.

Les candidats intéressés peuvent soumettre leur dossier confidentiel au

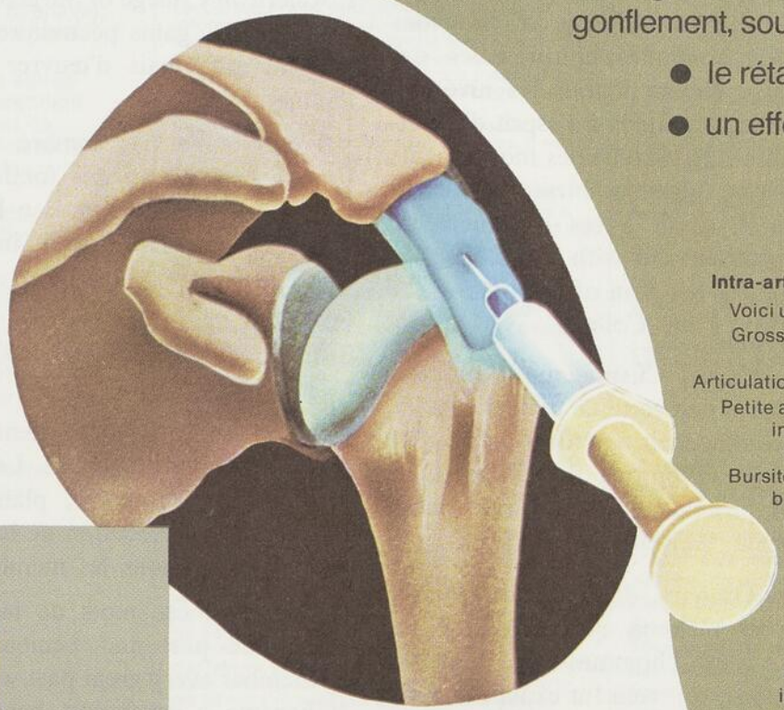
Dr. James A. McKee
Professeur et Président
Département de Pédiatrie
Université d'Ottawa
Faculté de Médecine
Hôpital pour Enfants de l'Est de l'Ontario
401 Smyth Road
Ottawa, Ontario
K1H 8L1

Pour enrayer l'inflammation, au siège même

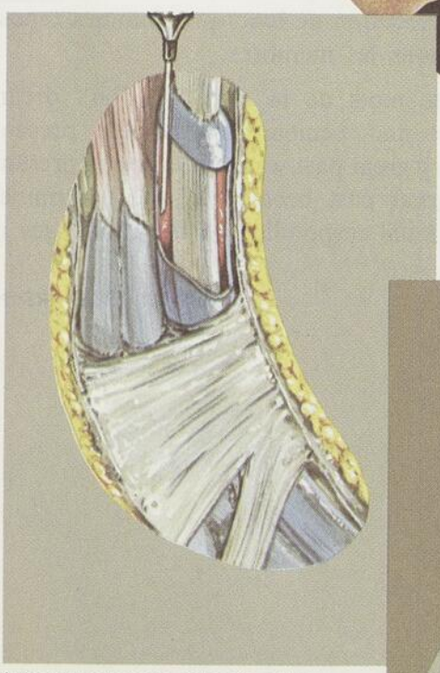
Depo-Medrol

Dans le traitement de l'inflammation des bourses, des tendons et des articulations, une injection locale de Depo-Medrol procure:

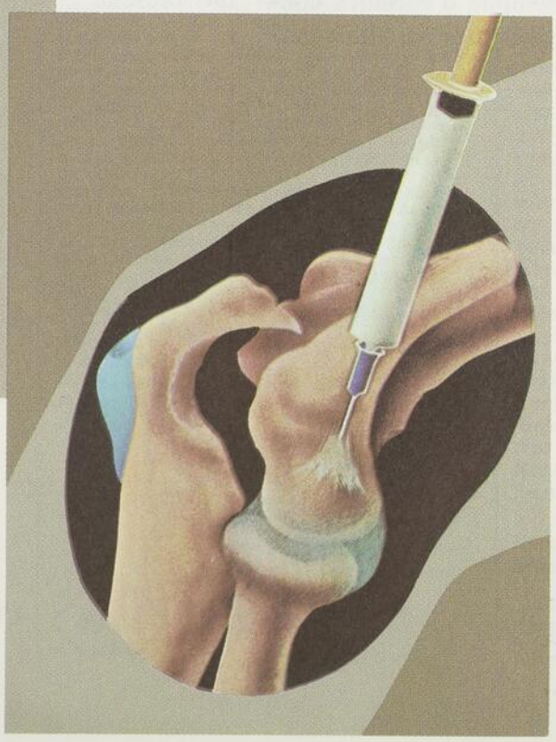
- un soulagement marqué de la douleur et du gonflement, souvent en quelques heures
- le rétablissement de la mobilité
- un effet thérapeutique au siège même de l'inflammation



Injection dans la bourse séreuse



Injection dans la gaine tendineuse



Injection péri-articulaire du coude

Posologie et mode d'administration:

Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite.
Intra-articulaire, péri-articulaire, intrabursale

Voici une posologie pouvant servir de guide:

Grosse articulation (genou, cheville, épaule) 20-80 mg

Articulation moyenne (coude, poignet) 10-40 mg

Petite articulation (métacarpo-phalangienne, inter-phalangienne, sterno-claviculaire, acromio-claviculaire).....4-10 mg

Bursite sous-deltoïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses.....4-30 mg

Dans la plupart des cas, il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

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

Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

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

Aussi disponible:

Depo-Medrol avec lidocaïne

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

728 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL
MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 6670.2

Upjohn

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

MEMBRE
ACIM

Collège auprès des membres du *Big Four*: Rixford, Huntington, Stillman et Sherman. Le docteur Martin avait à peine fini sa description des avantages qu'il attendait de cette association que Rixford se leva et dit: "If there were no questions or remarks, I would declare the meeting adjourned. There were profound silence. The stillness became intolerable. Rixford... wished to remind men present that Dr. Martin was the editor of S.G.O., of which he had every reason to be proud." Franklin Martin comprit alors que, dans l'esprit du Big Four, son œuvre n'avait rien de plus méritoire que son intérêt personnel. Il y a quatre-vingt-dix ans de cela et rien n'est changé.

Cet accueil glacial, pour ne pas dire insultant que les animateurs de l'American College of Surgeons trouvèrent auprès des sommités chirurgicales des États-Unis, se retrouve encore à tous les niveaux: on a horreur des gens dynamiques à l'esprit d'avant-garde qui veulent faciliter la marche des mouvements vers le progrès. Cushing lui-même blessa le docteur Martin quand il lui répondit à ses demandes de coopération: "The greatest evil with the College is its publicity... and the exploitation of patients on the part of many member of the College".

Malheureusement, Harvey Cushing après sa présidence du Collège montra une certaine indifférence et, en 1930, le Collège commençait à perdre son prestige académique, alors que le bureau des Régents ne comptait qu'un seul professeur de chirurgie parmi ses membres: le docteur Howard Naffzigger.

Le docteur Evarts Graham, de St. Louis, attaqua un jour le Collège et réclama qu'au sein de ses dirigeants on trouve plus d'hommes appartenant à de nouvelles générations; son vœu fut exaucé et il fut même appelé à diriger les destinées de l'A.C.S.

L'histoire du Collège est remplie d'épisodes controversées et de polémiques virulentes sur des sujets explosifs, comme la standardisation des hôpitaux, la dichotomie, les opérations inutiles.

Le docteur Dunphy rappelle les avertissements servis en 1912 par le docteur Mumford: "What can you expect when the leaders of medicine neglect and mistreat their flocks" et il est heureux d'affirmer que le record du Collège des chirurgiens américains a dépassé tous les espoirs.

Il a participé au progrès de la thérapeutique du cancer, à la standardisation des hôpitaux, à l'élaboration d'une politique de soins pré et postopératoires, à la formation de l'éducation médicale.

L'idéal de Franklin Martin est toujours respecté. L'American College of Surgeons n'a pas pour objectif d'obtenir des gains pécuniaires, son but est toujours non lucratif, mais d'œuvrer pour le bien-être de l'humanité.

L'œuvre n'a pas sombré avec la disparition de Franklin Martin et des fondateurs du Collège et il cite Toynbee: "Society is a field of action, but the source of all action is in the individual composing it".

Le docteur Dunphy ajoute: "A leader cannot save his fellow men from the ruin and the shipwreck of a disintegration society unless they have the will to do their part".

Le succès du Collège tient au rôle joué dans les sociétés par ses "fellows". Les régents et les gouverneurs peuvent étudier, planifier, recommander et diriger, mais l'exécution de leurs programmes repose sur l'appui de tous les membres.

À retenir ces mots de la fin: "So don't dream about the past and bemoan the terrible present. Remember every great past was once a trying present. It became a great past because of the determined action of individual responding to the challenges of the present".

Édouard DESJARDINS

Noludar® Roche®

(méthyprylone)

Résumé posologique:

Indications L'insomnie due à la nervosité, l'excitation, la peur, l'inquiétude ou le surmenage.
Réactions adverses Nausée, céphalée, somnolence, vertige, excitation paradoxale, érythème.
Précautions Comme pour les autres somnifères, les patients qui prennent du 'Noludar' doivent s'abstenir de consommer de l'alcool, les réactions individuelles étant imprévisibles.
Posologie
Adultes: Une capsule au coucher.
Enfants: de plus de 6 ans: 100 mg au coucher.
de 2–6 ans: 75 mg au coucher.
de 6 mois–2 ans: 50 mg au coucher.
Présentation Capsules à 300 mg; 100, 500. Elixir, 50 mg/c. à thé (5 ml); 400 ml.

Renseignements complets sur demande.
®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Dalmane® Roche®

(flurazépam)

Résumé posologique:

Indications Insomnies de tout genre, caractérisées par l'endormissement difficile, de fréquents réveils nocturnes et des réveils précoces. Le 'Dalmane' peut être administré sans aucun inconvénient pendant une brève période ou comme traitement intermittent à des patients souffrant d'insomnie récurrente ou ayant des heures irrégulières; cependant, son innocuité et son efficacité lors de traitement prolongé n'ont pas encore été établies.
Contre-indications Sensibilité connue au médicament. Faute de données cliniques, il est aussi déconseillé chez les personnes de moins de 15 ans.
Mise en garde L'innocuité du 'Dalmane' chez les femmes enceintes ou pouvant le devenir n'a pas encore été établie; on devra alors mesurer les effets bénéfiques de ce médicament contre les dangers possibles pour la mère et l'enfant.
Précautions *Personnes âgées:* il est recommandé de limiter la dose d'attaque à 15 mg chez les personnes âgées et fragiles afin d'éviter l'hypersédation, les étourdissements et l'ataxie qui ont été signalés à l'occasion.
Troubles émotifs: observer les précautions habituelles chez les patients fortement déprimés ou en phase de dépression latente. Des mesures de protection s'imposent chez les malades présentant des tendances suicidaires.
Potentialisation de l'action médicamenteuse: les patients doivent s'abstenir de consommer des boissons alcooliques ou de prendre d'autres agents dépresseurs du SNC, lors d'un traitement au 'Dalmane'.
Assuétude physique et psychologique: le 'Dalmane' comme tout autre agent hypnogène doit être administré prudemment aux personnes prédisposées à l'accoutumance ou portées à accroître la posologie d'elles-mêmes.
Mesures générales: On devra mettre en garde les patients de redoubler de vigilance dans toute situation exigeant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides, immédiatement après la prise du médicament. Si le 'Dalmane' est administré pour une période prolongée, il convient de contrôler régulièrement la formule sanguine et les fonctions rénale et hépatique. Les précautions habituelles s'imposent chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. Les réactions au médicament peuvent varier selon la dose et la susceptibilité individuelle.
Effets secondaires Etourdissements, somnolence, sensations ébrieuses et ataxie. Ces réactions sont tout spécialement courantes chez les personnes âgées et fragiles (voir précautions). On a aussi signalé des cas d'hypersédation, de léthargie et de désorientation qui sont probablement imputables à une intolérance ou un surdosage.
Posologie et administration Afin d'obtenir les effets bénéfiques optimaux, il importe d'établir une posologie individuelle. La posologie normale pour adultes est de 30 mg au coucher. Chez les personnes âgées et fragiles, on recommande une dose d'attaque de 15 mg jusqu'à l'établissement de la dose efficace.
Présentation 'Dalmane' 15: capsules à 15 mg (orange et ivoire), 100 et 500.
'Dalmane' 30: capsules à 30 mg (rouge et ivoire), 100 et 500.

Renseignements complets sur demande
®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Gantanol Roche

Sulfamidothérapie efficace lors de:

cystite
prostatite
pyélite
urétrite

et comme prophylaxie des infections consécutives à l'instrumentation urologique

'Gantanol' (sulfaméthoxazol)
Résumé posologique.
Indications:
Infections bactériennes causées par des organismes sensibles aux sulfamides; prévention des infections consécutives à l'instrumentation urologique.
Contre-indications:
Prématurés et nouveau-nés, intolérance aux sulfamides en général, maladie hépatique grave. Femmes enceintes: une semaine avant l'accouchement.
Réactions adverses:
Céphalée, nausée, vomissements, urticaire, dyscrasie sanguine, fièvre médicamenteuse, érythème, hématurie. L'apparition d'un ou plusieurs de ces effets commande l'arrêt du traitement.
Précautions:
Observer les précautions inhérentes à la sulfamidothérapie. Pratiquer des hémogrammes pendant un traitement prolongé.
Posologie:
Adultes: 4 comprimés ou 4 c. à thé de suspension en dose d'attaque, puis 2 comprimés ou 2 c. à thé de suspension b.i.d. Enfants (jusqu'à 40 kg): dose d'attaque — 1 comprimé ou 1 c. à thé de suspension par 10 kg de poids, puis ½ comprimé ou ½ c. à thé de suspension par 10 kg de poids b.i.d.
Présentation:
Comprimés à 500 mg; 100, 500.
Emballage jumelé contenant 28 comprimés de Gantanol® et 12 comprimés d'Uro Gantanol®.
Suspension, 500 mg/c. à thé (5 ml); 100 et 400 ml.

Renseignements complets sur demande
®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

TABLE DES ANNONCEURS

Ayerst, Laboratoires (Orbénine) 325-6

Ayerst, Laboratoires (Amoxil) 459-60-1-2-3

Ciba, Produits Pharmaceutiques (Otrivin) 329

Ciba, Produits Pharmaceutiques (Locacorten-Vioforme) 450-1

Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens) 456

Desbergers Limitée (Ascofer) . Quatrième page de la couv.

Eaton, Les Laboratoires (Vivonex) 457

Frosst, Chas. E. & Cie (Supres) 310-1

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Tégrétol) ..... Deuxième page de la couv.

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Tégrétol — posologie) 453

Herdt & Charton Inc. (Hormodausse) 441

Herdt & Charton Inc. (Sulfarlem) 443

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Noludar) . 315-467

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Dalmane) . 331-467

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Gantanol) . 447-467

Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario (Neurologue pédiatrique) 464

Hôpital Saint-François-d'Assise (Symposium de monitorage fœtal) 464

Les Services de Santé Upjohn 323

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet) 469-70

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet) ..... Troisième page de la couv.

Nadeau Limitée, Laboratoire (Nadopen-V) 449

Nordic Pharmaceutiques Ltée (Glucophage) 444-5

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Robinul) 333

Sandoz Pharmaceuticals (Sandomigran) 317-8-9-20

Schering Corporation Limited (Garamycin Injectable) 334-5-6

Upjohn, Compagnie du Canada (Medrol) 338

Upjohn, Compagnie du Canada (Motrin) 454-5

Upjohn, Compagnie du Canada (Depo-Medrol) ... 465

Suite de la page 458

A. Janssens — Le rôle du psychologue dans l'approche des déments séniles. Mme Fr. Crepin-Van Der Linden — Le traitement des dépressions. Docteur Jacques Defleur — Le traitement des conduites d'agitation chez le vieillard. Docteur Claude Meyers — Les structures médico-sociales. Docteur Monique Asiel — Aspect psychologique de la pratique de la médecine générale en gérontologie. Docteur Jean Colet.

(Communiqué des éditeurs)

un nouveau venu sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

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

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

MISE EN GARDE: Quand SINEMET* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.
SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.
Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt.
Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.
Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.
L'innocuité de SINEMET* *pour les jeunes de moins de 18 ans* n'est pas encore établie.
Grossesse et lactation: L'administration de SINEMET* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

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

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Les plus courantes: *Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive. **Réactions graves:** Oscillations de la capacité fonctionnelle: variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques: idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance au suicide et démence.
Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, "akinésie paradoxale", augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.
Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*: élévation du taux d'urée sanguine, des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:

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

Amorce du traitement chez les malades n'ayant pas reçu préalablement de la lévodopa
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.

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

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

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

*Marque déposée

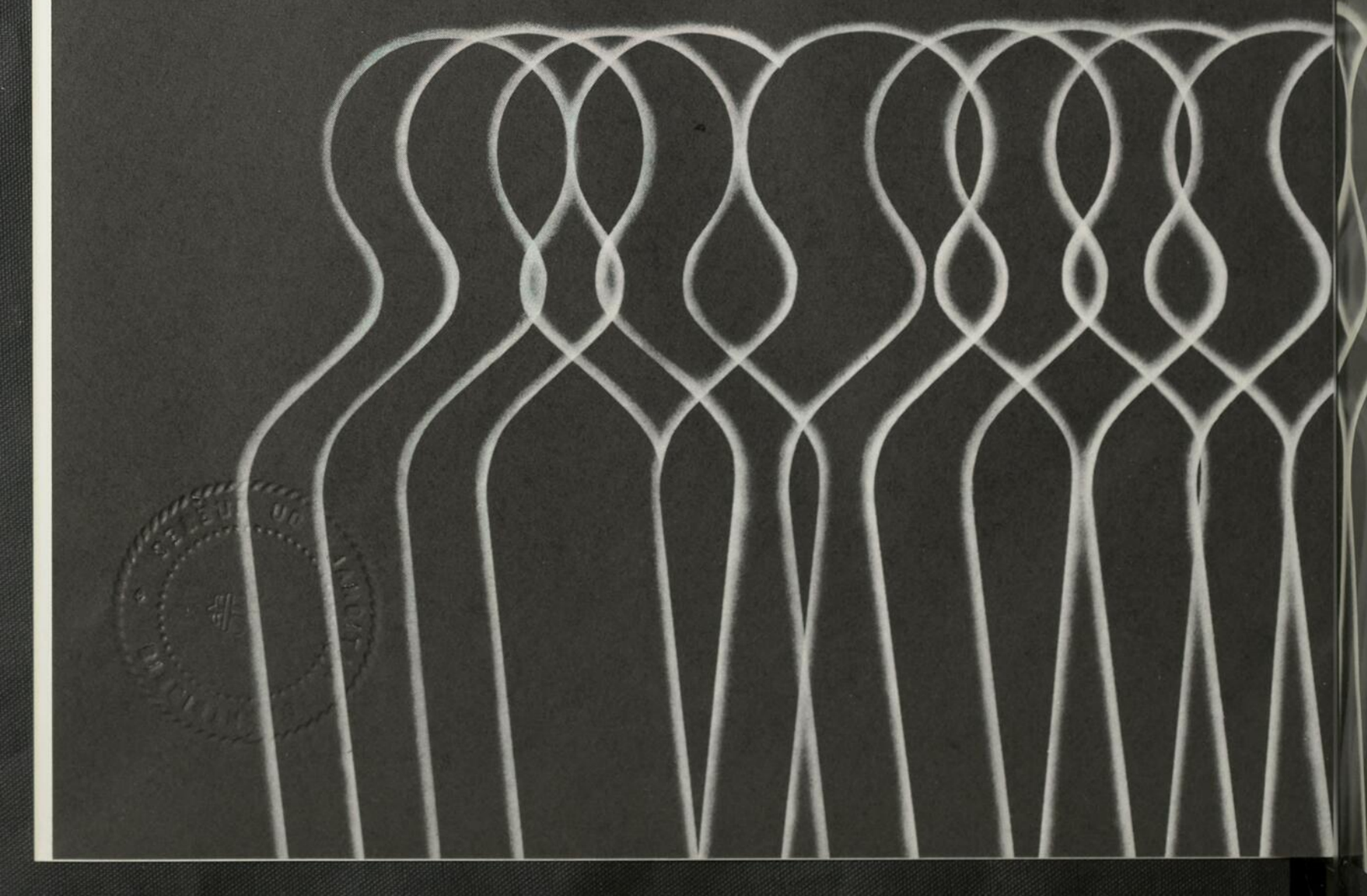
MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

(MC-973a)

un nouveau venu **sinemet***

(association de carbidopa et de lévodopa)

Un grand pas dans le traitement du syndrome parkinsonien



un nouveau venu sinemet*

améliore la qualité de la vie

SINEMET* permet de maîtriser nombre de symptômes du syndrome parkinsonien, notamment la rigidité et la bradykinésie.

une grande efficacité

Un traitement au moyen de SINEMET* permet de réduire de 75 à 80 p.c. la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir un soulagement symptomatique.

une plus grande tolérance

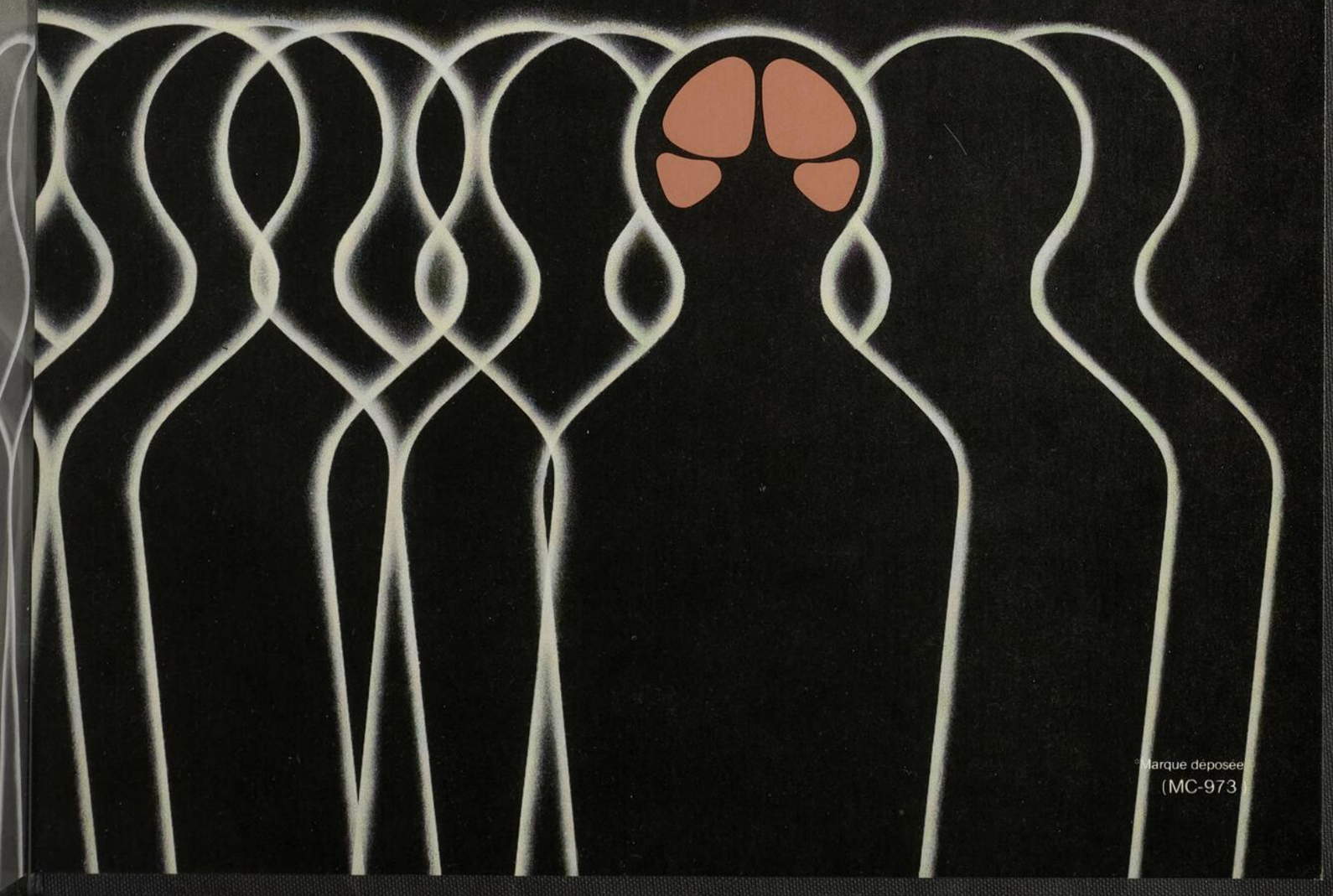
SINEMET* réduit ou élimine les réactions défavorables périphériques telles que la nausée, les vomissements et possiblement les arythmies cardiaques que l'on observe fréquemment avec la lévodopa seule. Le traitement combiné ne diminue pas les réactions défavorables dues à la lévodopa sur le système nerveux central.

un transfert thérapeutique facile

Les malades qui prennent déjà de la lévodopa peuvent facilement passer à SINEMET*.

(Se reporter aux rubriques "Posologie" et "Administration" de la monographie.)

A NOTER: L'administration de SINEMET* n'est pas recommandée dans le traitement du parkinsonisme d'origine médicamenteuse.



*Marque déposée

(MC-973

ascofer®

(ASCORBATE FERREUX 275 mg)

Le rôle de l'acide ascorbique sur l'absorption digestive du fer s'explique par son pouvoir réducteur; en effet, l'acide ascorbique maintient le fer à l'état ferreux, évitant ainsi la transformation en sel ferrique. Cependant, il existe un rapport maximal d'activité entre l'acide ascorbique et le fer. Brise et Hallberg (1) ont démontré qu'on obtenait une majoration optimale (plus de 30%) de l'absorption du fer quand on apporte simultanément 200 mg d'acide ascorbique pour 30 mg de fer élémentaire. ASCOFER correspond à ce rapport.

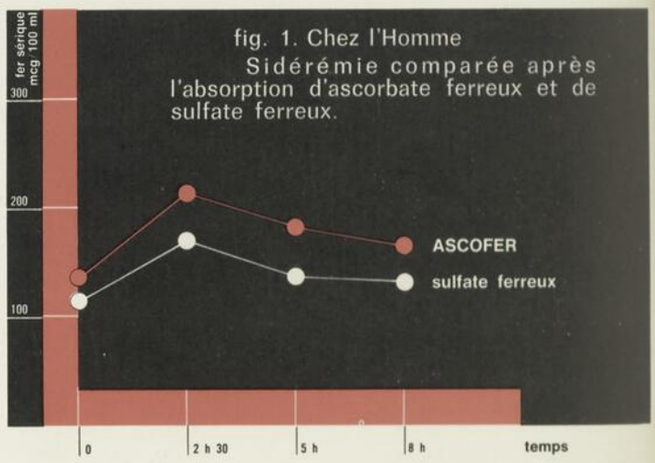


fig. 1. Chez l'Homme
Sidérémie comparée après l'absorption d'ascorbate ferreux et de sulfate ferreux.

Les travaux réalisés avec l'ascorbate ferreux lui-même (2) confirment entièrement l'effet favorable de la fraction ascorbate sur l'absorption digestive du fer. La figure 1 démontre bien cet effet, par les courbes de sidérémies tracées après l'absorption d'une dose d'ascorbate ferreux correspondant à 4 mg/kg de poids corporel de fer élémentaire, comparativement à une même dose de sulfate ferreux.

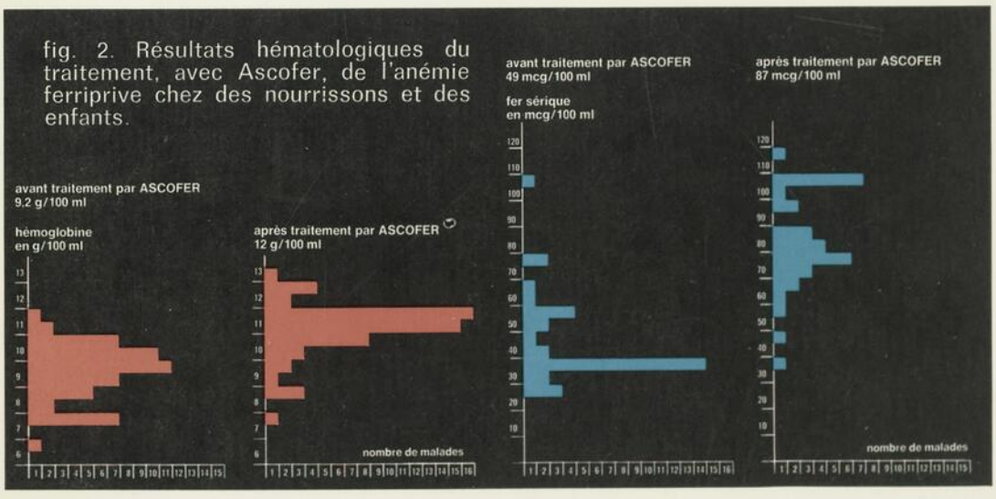


fig. 2. Résultats hématologiques du traitement, avec Ascofer, de l'anémie ferriprive chez des nourrissons et des enfants.

En pédiatrie, l'efficacité clinique et hématologique d'ASCOFER a été démontrée. La figure 2 illustre bien l'activité thérapeutique d'ASCOFER; on note que chez 53 enfants traités, la teneur moyenne en hémoglobine passe de 9.2 mg/100 ml avant le traitement à 12 mg/100 ml après le traitement. D'autre part, l'évolution des taux sériques du fer, sous l'effet d'Ascofer, témoigne d'une normalisation du métabolisme du fer, taux moyen de 49 mg/100 ml avant le traitement et de 87 mg/100 ml après le traitement.

Ascofer s'avère donc très efficace dans le traitement de l'anémie ferriprive puisqu'il restaure l'hémoglobine, normalise la valeur globulaire et élève le fer sérique.

Références:

1. Brise H. and Hallberg L. Effect of ascorbic acid on iron absorption. Acta Med. Scand. Suppl. 376, 171, 51-58, 1962.
2. Mikhajlova 1.1 La valeur comparative des différentes préparations à base de fer. Sovetsk. Med., 30,6, 51-52, 1967.

FORMULE: Chaque capsule contient 275 mg d'ascorbate ferreux correspondant à 33 mg de fer élémentaire.
INDICATIONS: Anémie hypochrome ferriprive.
CONTRE-INDICATIONS: Hémochromatose, hémosidérose et anémie hémolytique.
MISE EN GARDE: Administrer avec prudence aux patients souffrant d'ulcères du tractus gastro-intestinal parce qu'il peut aggraver ces états.
POSOLOGIE: Adulte: 1 capsule, 2 fois par jour aux repas, dans les cas d'anémie ferriprive légère; 1 capsule, 4 fois par jour dans les cas d'anémie sévère. Enfants et nourrissons: tel que prescrit par le médecin.

Remboursable par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec.

5 AVR. 1976
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC

Desbergens Ltée. Montréal, Canada

ACIM