

# Sommaire

## ÉDITORIAL

- Robert CARRIER:  
LA CHIMIE BIOLOGIQUE DANS NOS HÔPITAUX . . . . . 429

## COMMUNICATIONS

- Claude BROSSEAU:  
L'ANALYSE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE DANS  
LA MALADIE HÉMOLYTIQUE PÉRINATALE . . . . . 433
- Laval LECLERC et Jean-Marc LESSARD:  
ÉVALUATION DES RÉSULTATS D'UNE SÉRIE D'OSTÉOCHONDRITES PRI-  
MITIVES DE LA HANCHE TRAITÉES DEPUIS 1950 . . . . . 439
- T. HAKAMI et F.-X. DEMERS:  
RAPPORT PRÉLIMINAIRE SUR L'EMPLOI DU CORPS JAUNE EN CANCÉ-  
ROLOGIE DE L'ENDOMÈTRE ET DU SEIN . . . . . 450
- Fernand HOULD et Simon VERRET:  
NEUROPATHIE RADICULAIRE HÉRÉDITAIRE AVEC PERTES DE SENSIBI-  
LITÉ: Etude d'une famille canadienne-française . . . . . 454
- Jean-Paul DÉCHÈNE:  
UN CAS DE CHIRURGIE PULMONAIRE DROITE EXTENSIVE AVEC RÉ-  
SECTION DE LA CARÈNE ET ANASTOMOSE DE LA BRONCHE SOUCHE  
GAUCHE À LA TRACHÉE. Première utilisation du SF4 dans notre milieu . . . . . 460
- . . . . .
- Alexander G. KARCZMAR:  
MULTIPLE MECHANISMS OF ACTION OF DRUGS AT THE NEUROMYAL  
JUNCTION AS STUDIED IN THE LIGHT OF THE PHENOMENON OF  
« REVERSAL » . . . . . 465
- Jacques THIBAUT et François GAGNÉ:  
LE DIAGNOSTIC ANATOMIQUE DE LA NÉPHRITE HÉRÉDITAIRE. VALEUR  
ET LIMITES DES MÉTHODES HISTOPATHOLOGIQUES CONVENTION-  
NELLES . . . . . 481
- Michel ROUILLARD, Laurent MARCEAU et Jean-Claude POULIOT:  
LE CITANEST DANS L'ÉPIDURALE SIMPLE. . . . . 488

## REVUE CHIRURGICALE

- Edouard BEAUDRY:  
LES VARICES ET LES SYNDROMES DE STASE VEINEUSE (suite et fin) . . . . . 493

## ESSAI PHARMACEUTIQUE

- Edris RICE-WRAY, Carmen BECERRA, Julio ESQUIVEL et Manuel MAQUEO:  
ESSAI CLINIQUE D'UNE ASSOCIATION DE LYNÉSTRÉNOLE ET DE MES-  
TRANOLE (LYNDIOL) COMME CONTRACEPTIF ORAL . . . . . 515

- . . . . .
- |                            |     |  |     |
|----------------------------|-----|--|-----|
| ANALYSES . . . . .         | 526 | NOUVELLES . . . . .                              | 535 |
| LIVRES RECUS . . . . .     | 530 | CONGRÈS . . . . .                                | 542 |
| REVUE DES LIVRES . . . . . | 531 | NOUVEAUX PRODUITS PHARMA-<br>CEUTIQUES . . . . . | 544 |

(SUITE DU SOMMAIRE À LA PAGE 10)

# Laval Médical

Journal de clinique et de biologie médicale



Recherche et réalisation entièrement Canadiennes

# PROVIODYNE

BACTÉRICIDE • FONGICIDE • TRICHOMONACIDE • SPORICIDE • VIRULICIDE

\* Marque **ROUGIER** de POVIDONE-IODE stabilisé (N.F. XII)

Brevet Canadien No 684 559

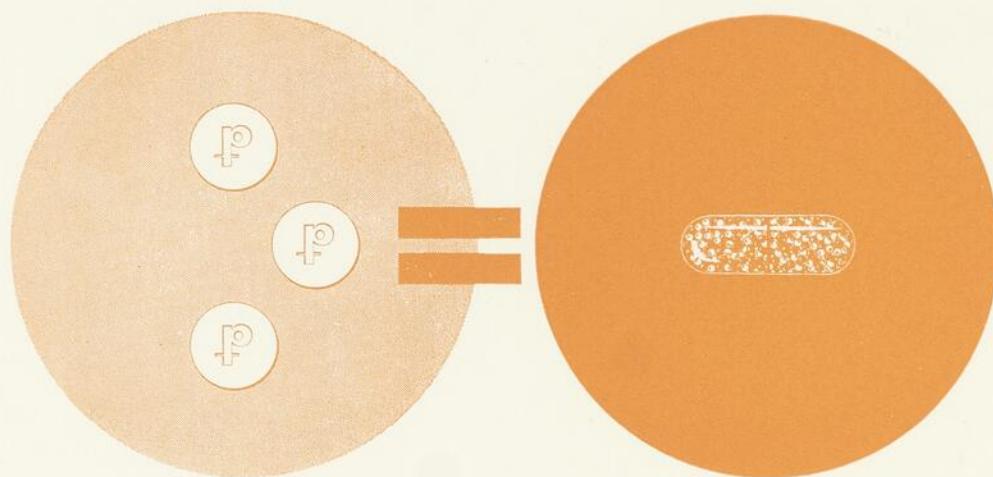
SOLUTION — DÉTERGENT — GEL — POLYMADE

Une fondation **ROUGIER**: l'Institut de Recherches Appliquées en Thérapeutique (IRAT)

Documentation sur demande.

**ROUGIER**

Pourquoi  
prescrire  
3 comprimés  
*quand 1 seule capsule 'Spansule' suffit*



## 1 CAPSULE SPANSULE\* LARGACTIL†

30 mg = 1 comprimé à 10 mg 3 fois par jour  
75 mg = 1 comprimé à 25 mg 3 fois par jour  
150 mg = 1 comprimé à 50 mg 3 fois par jour  
300 mg = 1 comprimé à 100 mg 3 fois par jour

CHLORHYDRATE DE CHLORPROMAZINE

Mêmes indications, contre-indications et précautions  
que pour les autres formes du Largactil  
Renseignements complets sur demande

**p**oulenc LIMITÉE  
8580 ESPLANADE, MONTRÉAL 11

† brevet canadien Rhône-Poulenc

\* marque déposée des capsules à désagrégation prolongée Smith Kline & French

# Laval médical

<i>Directeur</i>	M. le professeur R. GINGRAS, <i>Doyen de la Faculté de médecine.</i>
<i>Rédacteur en chef</i>	M. le professeur Georges-A. BERGERON, <i>Professeur de Physiologie pratique.</i>
<i>Assistant-rédacteur</i>	M. le docteur Robert CARRIER, <i>Département de Biochimie.</i>
<i>Secrétaire à la rédaction</i>	M. le docteur Pierre POTVIN, <i>Professeur agrégé en Physiologie.</i>
<i>Secrétaire-administrative</i>	Mlle J. BERGERON.

## CONDITIONS DE PUBLICATION

*Laval médical* paraît tous les mois, sauf en juillet et août. Il est l'organe officiel de la *Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* et publie les travaux originaux des membres de cette Société. Journal de clinique et de biologie médicale, le *Laval médical* accepte également les travaux soumis qui lui sont recommandés par son comité de rédaction.

## MANUSCRITS

Il est essentiel que, dans les manuscrits, le nom des auteurs cités, dans le texte comme dans la bibliographie, vienne en écriture moulée.

## COPIES

Les copies doivent être dactylographiées avec double espace.

## CLICHÉS

Pour les fins de clichage, nos collaborateurs devront nous fournir des photographies noires sur papier glacé. Les dessins seront faits à l'encre de Chine sur papier blanc.

## ABONNEMENT

Le prix de l'abonnement est de dix dollars par année au Canada et de quinze dollars à l'étranger. Les membres de la Société médicale des Hôpitaux universitaires jouissent du privilège d'un abonnement de groupe dont les frais sont soldés par la Société.

**Direction :**  
UNIVERSITÉ LAVAL, QUÉBEC.

**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(Téléphone : 656-2944)  
Indicatif régional : 418

bulletin de la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

## BUREAU DE DIRECTION

M. le docteur Renaud LEMIEUX, *président* ;  
MM. les docteurs Rosaire GINGRAS, *vice-président* ;  
Georges-A. BERGERON, *secrétaire* ;  
Robert CARRIER.

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. le docteur Rosaire GINGRAS,  
*doyen de la Faculté de médecine* ;  
M. le docteur Jean-Marc LESSARD,  
*président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Pierre JOBIN,  
*directeur du Département d'anatomie* ;  
M. le docteur André JACQUES,  
*directeur-adjoint du Département d'anesthésie* ;  
M. le docteur Louis BERLINGUET,  
*directeur du Département de biochimie* ;  
M. le docteur Wilfrid CARON,  
*directeur du Département de chirurgie* ;  
M. le docteur Jean-Luc BEAUDOIN,  
*directeur du Département de médecine* ;  
M. le docteur Léo GAUVREAU,  
*directeur du Département de microbiologie et*  
*trésorier de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Charles-A. MARTIN,  
*directeur du Département de psychiatrie* ;  
M. le docteur René SIMARD,  
*directeur du Département d'obstétrique et gynécologie* ;  
M. le docteur Paul PAINCHAUD,  
*directeur du Département d'oto-rhino-laryngologie et d'ophtalmologie* ;  
M. le docteur Carlton AUGER,  
*directeur du Département de pathologie* ;  
M. le docteur Donat LAPOINTE,  
*directeur du Département de pédiatrie* ;  
M. le docteur Corneille RADOUCO-THOMAS,  
*directeur du Département de pharmacologie* ;  
M. le docteur Claude FORTIER,  
*directeur du Département de physiologie* ;  
M. le docteur Jean-Paul DÉCHÊNE,  
*vice-président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Louis DIONNE,  
*secrétaire général de la Société médicale*  
*des Hôpitaux universitaires de Laval* ;  
M. le docteur Georges-A. BERGERON,  
*secrétaire correspondant*  
*de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval.*



# FLAGYL

métronidazole

## trichomonacide

comprimés oraux à 250 mg  
comprimés vaginaux à 500 mg

Renseignements complets sur demande.

**Poulenc** LIMITÉE

**On peut se fier à VCK 500**  
Procure une pénicilline  
phénoxyéthyl potassique  
—la pénicilline qui est  
uniformément bien  
absorbée même en  
présence d'aliments.

**VCK 500 est économique**  
Procure une activité  
antibactérienne deux à  
quatre fois plus grande  
que ne le fait la  
pénicilline G; dose  
pour dose il est plus  
économique que les  
pénicillines à  
"indications spéciales".



Moyen économique pour une pénicillinothérapie efficace

## NOUVEAU<sup>Pr</sup> VC-K 500

500.000 unités de pénicilline phénoxyéthyl potassique par capsule

**INDICATIONS:** VC-K 500 s'est révélé efficace dans le traitement des infections à streptocoques et à pneumocoques, ainsi que dans les infections causées par des souches de staphylocoques sensibles.

**PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS:** Bien que les réactions allergiques graves soient beaucoup moins fréquentes après l'administration orale de la pénicilline qu'après l'administration par voie intramusculaire, VC-K 500 ne doit pas être administré aux malades ayant déjà présenté une sensibilité à la pénicilline. Comme pour tout antibiotique, il est important, durant le traitement, de surveiller le développement d'une surinfection qui pourrait se produire par des micro-organismes résistants.

**POSOLOGIE USUELLE POUR ADULTE:** 500.000 U.I. trois fois par jour.

**PRÉSENTATION:** Les capsules de VC-K 500, contenant 500.000 U.I. de pénicilline phénoxyéthyl potassique, sont présentées en flacons de 12 et de 100. Des renseignements complémentaires sont disponibles sur demande.

LA COMPAGNIE ELI LILLY (CANADA) LIMITÉE, TORONTO, CANADA



**PR** **MICTAZINE**

PYÉLITE - CYSTITE - PYÉLONÉPHRITE

PROSTATITE

INFECTION URINAIRE AIGÜE

FORMULE

<i>Malva purpurea</i> . . . . .	100 mg
Monobromure de camphre . . . . .	25 mg
Sulfadiazine 2½ grs . . . . .	167 mg
Sulfamérazine 2½ grs . . . . .	167 mg
Sulfaméthazine 2½ grs . . . . .	167 mg

2 comprimés 3 à 4 fois par jour



ÉCHANTILLONS ET DOCUMENTATION SUR DEMANDE



**WELCKER & CIE, LIMITÉE**

1775, boul. Edouard-Laurin, Montréal-9, - Canada.

un produit de la recherche Hoechst

# Lasix<sup>®</sup>

furosémide

Le nouveau diurétique  
**'règle la diurèse  
comme un robinet'**

Lasix, le nouveau diurétique,  
"représente le plus grand progrès en  
diuréticothérapie depuis l'avènement  
du chlorothiazide"<sup>1</sup>. Plus de 100  
travaux publiés, portant sur des  
milliers de malades, en démontrent  
l'efficacité et la sécurité. Lasix . . . le  
diurétique *complet* pour usage  
courant dans la pratique  
quotidienne.

<sup>1</sup>Kerr, D.N.S. et Robson, A.O.: Practitioner, 194:694, 1965.

## Lasix offre ces avantages cliniques remarquables :

- **efficacité** supérieure à celle de tout thiazide — Lasix l'emporte sur les thiazides en agissant tout au long du néphron
- **action rapide, courte durée** — Lasix se met à l'oeuvre plus tôt, termine la diurèse plus rapidement — libère les malades pour toute une journée de travail, une nuit de sommeil ininterrompu
- **contrôle précis** — diurèse prompte prévisible, réglable par la dose — posologie adaptable permettant d'obtenir une réaction de l'intensité voulue, au moment voulu
- **meilleur rapport Na/K** — excrétion grandement accrue de sodium, excrétion proportionnellement plus faible de potassium
- **sécurité** — Lasix possède une large marge de sécurité, liée à la posologie, même dans les oedèmes réfractaires — moins d'effet sur le métabolisme hydrocarboné que les thiazides
- **adaptable à une vaste gamme de malades** — Lasix l'emporte en rendement sur les thiazides dans les oedèmes d'origine cardiaque, hépatique, rénale, faciles à maîtriser ou graves — efficace dans l'hypertension bénigne ou moyenne

*Renseignements complets en page suivante*



**HOECHST**

PHARMACEUTICALS

3400 O., RUE JEAN-TALON, MONTREAL 16

DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITEE



# Lasix<sup>®</sup>

furosémide  
Le nouveau diurétique  
'règle la diurèse  
comme un robinet'

**Composition:** Chaque comprimé contient 40 mg de furosémide.

**Indications:** Œdème lié à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose du foie, à la néphrose et à la néphrite chronique ou autres états œdémateux. Hypertension faible ou modérée, et avec d'autres hypotenseurs dans les cas sévères.

**Posologie — œdème:** La dose initiale habituelle est de 1-2 comprimés (40-80 mg). Adapter selon la réaction. Si la diurèse ne s'est pas produite après 6 heures, augmenter les doses suivantes de 1 comprimé (40 mg) à toutes les 6 heures, au besoin. Ensuite, la dose efficace peut être répétée de 1-3 fois par jour. Ne pas dépasser 200 mg/jour. Adapter la dose d'entretien aux besoins de chaque malade. Un programme posologique intermittent de 2-4 jours consécutifs par semaine peut être utilisé. Pour des doses dépassant 120 mg/jour, on conseille des observations cliniques et biochimiques attentives.

**Posologie — hypertension:** La dose habituelle est de 1-2 comprimés (40-80 mg) par jour. Adapter la posologie et ajuster celle des hypotenseurs concomitants.

**Contre-indications:** Arrêt complet de la fonction rénale. En présence de coma hépatique et de déplétion électrolytique, n'instaurer le traitement que lorsque l'état du malade a été amélioré ou corrigé. Ne pas administrer aux enfants faute d'expérience dans ce domaine.

**Avertissement:** On a rapporté que les diurétiques sulfamidés diminuaient la capacité des artères à réagir aux amines hypertensives et augmentaient l'effet de la tubocurarine. Donc, administrer avec prudence le curare ou ses dérivés pendant un traitement avec Lasix. Interrompre pendant 1 semaine avant toute chirurgie élective.

**Précautions:** Ne pas restreindre sévèrement l'apport en chlorure de sodium. Comme avec tout nouveau médicament, observer régulièrement pour déceler toute dyscrasie sanguine, dommage hépatique ou autres réactions idiosyncratiques. Les études sur la reproduction animale n'ont pas révélé d'anomalies foetales provoquées par le médicament. Cependant, Lasix a été très peu employé dans la grossesse, l'administrer durant cette période seulement lorsque essentiel. Des études chez les animaux ayant suggéré une vague possibilité de relation avec des désordres du métabolisme calcique, déterminer le calcium sérique lorsque le métabolisme calcique est anormal.

**Effets secondaires:** Comme avec tout diurétique puissant, la déplétion électrolytique peut survenir, surtout avec des doses élevées et un régime déchloruré. Symptômes de déplétion électrolytique: faiblesse, étourdissements, léthargie, crampes dans les jambes, anorexie, vomissements ou confusion mentale. Vérifier les électrolytes sériques, surtout le potassium, aux doses élevées, durant un traitement avec des glucosides de la digitale, des stéroïdes susceptibles de produire une déplétion potassique, ou lorsqu'il y a risque de coma hépatique. Un supplément potassique, une diminution de la dose, ou l'inter-ruption du traitement peuvent être nécessaires.

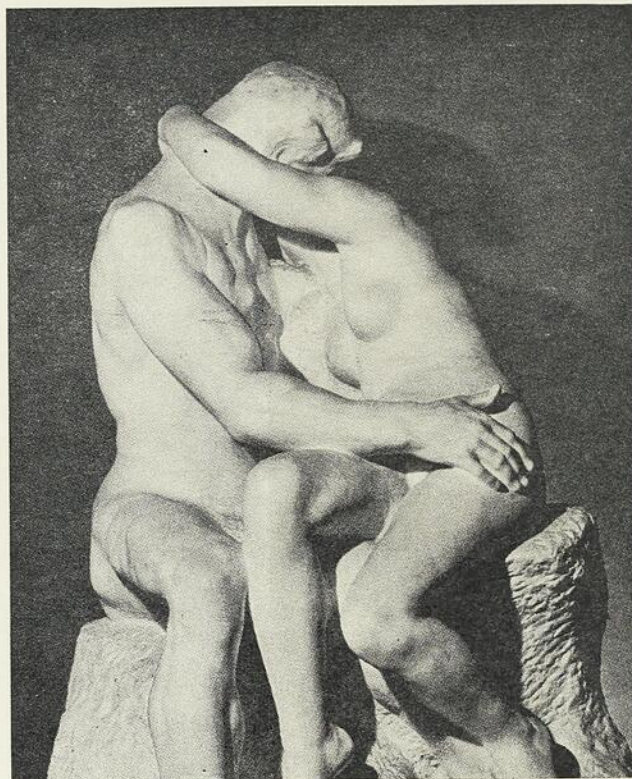
Chez les hypertendus recevant des agents ganglioplégiques, veratrum et hydralazine, guanéthidine ou méthylidopa, réduire la dose de ces médicaments dont l'effet hypotenseur est augmenté par Lasix. L'hyperuricémie asymptomatique peut survenir, rarement avec goutte. Des élévations passagères de l'urée sanguine sont possibles au cours de la déshydratation, à être évitée durant l'insuffisance rénale. Lasix n'a aucun effet prononcé sur le métabolisme des glucides. On conseille, toutefois de vérifier le glucose sanguin et urinaire chez les diabétiques. Une éruption cutanée, du prurit, des paresthésies, de l'hypotension orthostatique ou une intolérance gastro-intestinale peuvent survenir. On soupçonne un seul cas de thrombocytopenie d'avoir été lié au traitement avec Lasix. On n'a pas observé de manifestation de toxicité telle que leucopénie, agranulocytose, anémie aplastique, photosensibilité, complications hépatiques ou pancréatite, comme avec les autres diurétiques sulfamidés.

**Présentation:** Comprimé à 40 mg, blancs, sécables, en flacons ambrosés de 50 et 500.

Renseignements supplémentaires sur demande.



**HOECHST**  
PHARMACEUTICALS  
3400 O., RUE JEAN-TALON, MONTRÉAL 16  
DIVISION DE HOECHST DU CANADA LIMITÉE



« le baiser »

RODIN

Soulagement  
symptomatique  
de la plupart des  
états de tension et d'anxiété



# Nack

"NOM DE MARQUE DES CAPSULES DE  
CHLORHYDRATE DE CHLORDIAZEPOXIDE N.F."

**Nack** 5 NOIRE JAUNE en bouteille de 50 - 500

**Nack** 10 NOIRE GRISÉ en bouteille de 50 - 500

**Nack** 25 NOIRE BEIGE en bouteille de 50 - 500



**LABORATOIRE OCTO LIMITÉE,**  
920 EST, PORT ROYAL - MONTRÉAL 12, P.Q.



**Quelle différence!**

le meilleur  
le plus vite servi,  
(juste le temps  
d'enlever la capsule  
d'aluminium)

léger  
onctueux  
succulent

*Laval*

Si vous ne l'avez pas encore essayé, goûtez toute la savoureuse différence entre un yoghourt ordinaire et un yoghourt LAVAL préparé sous la surveillance de l'Institut Rosell d'Oka.

875, 4e Avenue, Québec 3, P. Q. (418) 529-9021



## VARICYL

Médication adjuvante pour la paroi veineuse. Varicyl maintient la résistance et l'élasticité des veines à l'aide des substances suivantes :

ESCULINE : 20 mg

HESPERIDINE (bioflavonoïdes) : 100 mg

ACIDE ASCORBIQUE : 150 mg

**Indications :** Varices, hémorroïdes, troubles de la circulation de retour.

**Posologie :** Une dragée T. i. d.

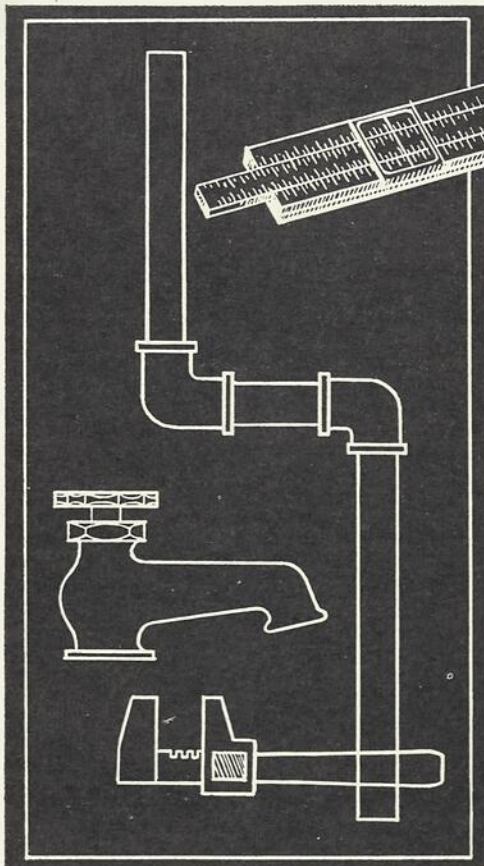
**N** LABORATOIRE  
**NADEAU**  
LABORATORY LTD.

# sommaire

## suite

### ANALYSES

APPORT DES ÉPREUVES BIOLOGIQUES DANS LE DIAGNOSTIC PRÉOPÉ- RATOIRE DES CALCULS DU CHOLÉDOQUE . . . . .	526
LÉSIONS ULTRASTRUCTURALES DU FOIE, DANS LES HÉPATITES ALCOO- LIQUES SUBAIGUËS ET LES HÉPATITES ALCOOLIQUES CIRRHOGÈNES	526
LES RÉSULTATS DU TRAITEMENT CHIRURGICAL EN DEUX TEMPS DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE HAUT SITUÉ . . . . .	527
KYSTE SOLITAIRE NON PARASITAIRE DU FOIE . . . . .	527
STÉNOSES MULTIPLES « IDIOPATHIQUES » DE L'INTESTIN GRÊLE . . .	527
L'ARTÉRIOGRAPHIE MÉSENTÉRIQUE DANS LA RECTOCOLITE ULCÉRO- HÉMORRAGIQUE . . . . .	528
LA LYMPHOGRAPHIE DANS LA PANCRÉATITE CHRONIQUE DE L'ADULTE	529
LES DÉBUTS ATYPIQUES DE L'HÉPATITE VIRALE . . . . .	529



Conçu pour un soulagement à double  
action de la constipation chronique

## KONDRÉMUL®

- il pénètre les matières fécales et les amollit
- il lubrifie pour un passage plus facile sans entraîner de suintement

Une émulsion d'huile minérale et de mousse d'Irlande, stable et remarquablement exquise.

**POSOLOGIE**—ADULTES—Une cuillerée à soupe au coucher et au lever; à mesure que l'état s'améliore, diminuer à une cuillerée à soupe au coucher.  
ENFANTS — Une à deux cuillerées à thé au coucher suffisent habituellement.

**KONDRÉMUL**  
(étiquette bleue)

**KONDRÉMUL**  
à la  
Phénolphtaléine  
(étiquette rouge)

**KONDRÉMUL**  
au Cascara  
(étiquette verte)

Flacons de 8 et de 16 onces liquides.

Documentation complète sur demande

© Marque déposée



## La Médecine n'a pas de frontières... Mais

Le médecin — vivant dans un contexte socio-économique déterminé — partage avec ses concitoyens l'honneur et la responsabilité de bâtir une nation. L'évolution sociale de la médecine en effet — avec ses implications économiques — va probablement susciter une dimension nouvelle plus importante du rôle social du médecin.

Société de personnes et de capitaux canadiens, la Maison Rougier est également vouée aux intérêts de la collectivité et se veut intimement liée au grand dessein de l'identité canadienne. Et nous sommes volontiers de l'opinion de ceux qui croient qu'une organisation d'inspiration vraiment canadienne est susceptible de mieux servir l'intérêt national.

**JR**  
ROUGIER

Le plus important laboratoire pharmaceutique *authentiquement* canadien.





Dès  
vos débuts  
dans la  
profession,  
vous avez  
probablement  
appris  
à compter  
sur

# 'NEOSPORIN'

marque déposée

*Toute une famille d'antibiotiques topiques*

*Trois antibiotiques*

**LA POLYMYXINE B**

**LA NÉOMYCINE**

**LA BACITRACINE OU  
LA GRAMICIDINE**

*Présenté sous les formes suivantes:*

CRÈME\* dans un excipient du type évanescent hydrosoluble.  
ONGUENT\*\* • LOTION, dans un véhicule hydrosoluble, incolore,  
non parfumé. • SOLUTION OPHTALMO-AURICULAIRE\* •  
VAPORISATION AÉROSOL\*\*.



*Documentation détaillée sur demande*

**BURROUGHS WELLCOME & CO. (CANADA) LTD., Montreal**

\*avec gramicidine  
\*\*avec bacitracine

**IL N'A  
PAS A  
LUTTER  
AVEC LES  
PELLICULES**

Mais la plupart de vos malades le doivent. Si seulement ils se rendaient compte que vous avez la réponse à leurs difficultés avec les pellicules. Mais il n'y en a pas beaucoup qui l'envisagent comme un problème médical. C'est pourquoi ils ont besoin de votre aide. Qu'ils souffrent d'une affection définie ou qu'ils aient besoin d'un examen général, un mot amical de votre part, quelques explications fondamentales— une ordonnance pour du Selsun— auront rendu leur visite doublement utile. Retenez bien ceci: le Selsun est aussi facile à employer qu'un shampoing; fait disparaître les symptômes en deux ou trois applications— permet souvent d'espacer les traitements de trois ou quatre semaines ou même davantage. Il n'y a tout simplement pas de meilleur moyen de venir à bout des pellicules.

305234 SKULL MURPHY, LUTTEUR.

Précautions: Une sensibilisation de la peau du cou et de l'oreille externe peut parfois se produire. La chute des cheveux qui peut accompagner le traitement du cuir chevelu provient généralement de l'appauvrissement ou d'une affection de la chevelure et du cuir chevelu.

\*Nom déposé

Documentation médicale envoyée sur demande

**SELSUN\***  
(SUSPENSION DÉTERGENTE DE SULFURE DE SÉLÉNIUM)  
RÉPONSE MÉDICALE À UN PROBLÈME MÉDICAL

 LABORATOIRES ABBOTT LIMITÉE  
C.P. 6150, MONTRÉAL

De retour  
avec  
la famille...



... Mais le retour à la normale se poursuit avec le Surbex-500. Chaque comprimé fournit un demi-gramme d'acide ascorbique, en plus de doses thérapeutiques de vitamines B. Vous avez l'activité d'une injection sous une forme orale facile à prendre.

Et grâce à l'enrobage Filmtab spécial d'Abbott la grosseur du comprimé est réduite de 30%. De plus, les convalescents sont protégés contre les goûts, odeurs et arrière-goûts désagréables de vitamines.

En prescrivant le Surbex-500, Docteur, vous fournissez le moyen de refaire les réserves et de le faire le plus facilement possible.

**Chaque Filmtab de Surbex-500 représente:**

Mononitrate de Thiamine (B <sub>1</sub> ).....	15 mg
Riboflavine (B <sub>2</sub> ).....	10 mg
Niacinamide.....	100 mg
Chlorhydrate de Pyridoxine.....	5 mg
d-Pantothénate de Calcium.....	20 mg
Acide Ascorbique.....	500 mg
Foie Desséché, N.F.....	150 mg

*Documentation médicale envoyée sur demande*

FILMTAB\*

**SURBEX\* 500**

À HAUTE TENEUR EN VITAMINES B AVEC 500 MG DE C



LABORATOIRES ABBOTT LIMITÉE  
C.P. 6150, MONTRÉAL

## la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

Secrétariat: Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

### MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

M. le professeur Raoul KOURILSKY, de Paris.  
M. le professeur Albert JENTZER, de Genève.  
M. le professeur Henry L. BOCKUS, de Philadelphie.  
M. le professeur Alexander BRUNSWIG, de New-York.  
M. le professeur Charles H. BEST, de Toronto.  
M. le professeur Jean MARCHE, de Paris.  
M. le professeur P. M. F. BISHOP, de Londres.

### BUREAU

Président : M. le professeur Jean-Marc LESSARD.  
Vice-président : M. le docteur Jean-Marie DELÂGE.  
Secrétaire général : M. le docteur Louis DIONNE.  
Secrétaire correspondant : M. le professeur Georges-A. BERGERON.  
Trésorier : M. le docteur Clément JEAN.  
Membres : MM. les professeurs Léo GAUVREAU et René SIMARD ;  
MM. les docteurs Louis-Philippe ALLEN, F.-X. BRISSON, Claude BROUSSEAU, Jean-Paul DÉCHÈNE,  
Paul-M. GAGNON, André LAPOINTE, Jean-Marie LOISELLE, Georges NORMAND et Guy SAUCIER.

### MEMBRES

Tout le personnel médical de la Faculté de médecine et des Hôpitaux universitaires.

## LAXATIF DOUX

(sans accoutumance)



1 à 2  
comprimés par jour

**ETHICA LIMITÉE**

3398 est, boulevard Métropolitain — MONTRÉAL

# ASADRINE

vitaminée C

**UPSA**

effervescente

**3** doses usuelles  
**1** seule présentation

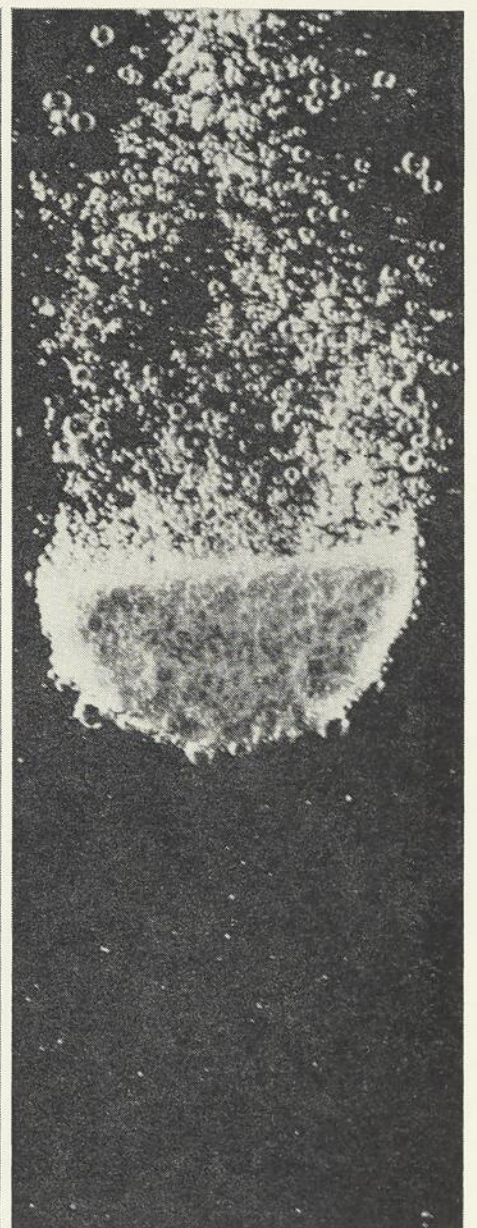
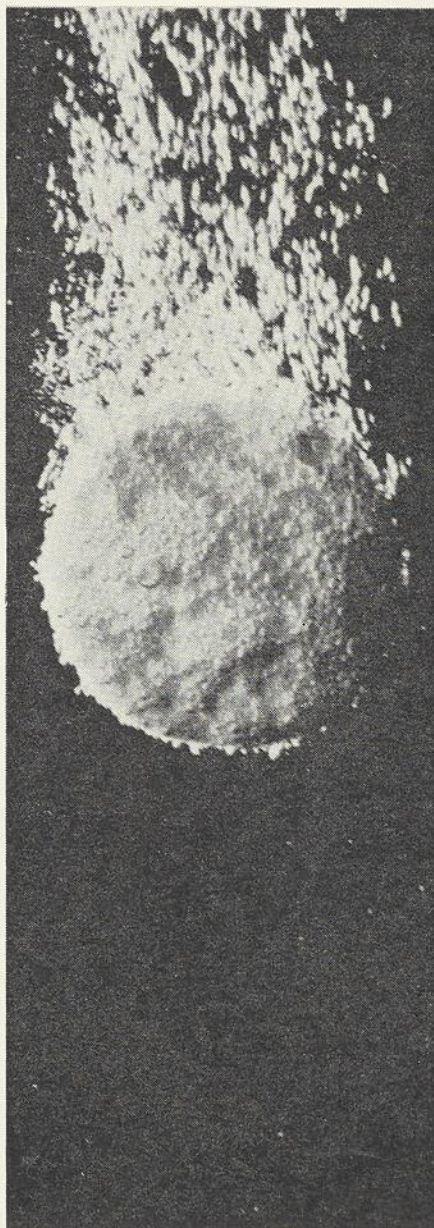
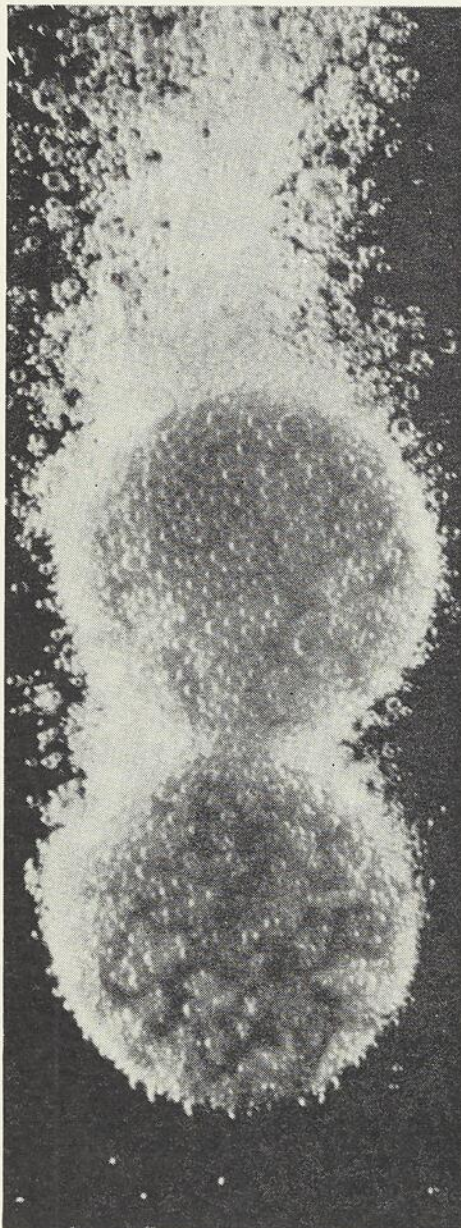
acide acétyl salicylique 0,330 g  
acide ascorbique (Vitamine C) 0,200 g  
glycocolle 0,100 g  
excipient q.s. pour un comprimé  
effervescent de 3,500 g  
(en solution pH 5,8)

boite de 2 tubes de 10 comprimés

forte

normale

enfant



“Le  
Traitement  
par Excellence  
pour la plupart  
des Hypertendus”\*

# Hygroton®-Réserpine



Deux  
constituants  
à action durable  
qui garantissent  
des effets  
antihypertenseurs  
soutenus et  
bien harmonisés.

Rareté d'effets secondaires,  
absence de résistance médicamenteuse,  
un seul comprimé par jour,  
sont des avantages qui assurent un  
régime maniable pour le médecin et  
pour le malade.

## Geigy

\*Finnerty, F. A., et coll., Circulation, 32:1, juillet 1965

### Posologie

Dose d'attaque: habituellement 1 comprimé par jour.  
Dose d'entretien: la plus petite dose efficace possible, soit, habituellement 1 comprimé trois fois par semaine, ou 1/2 comprimé par jour. Autres agents antihypertenseurs (le cas échéant): instaurer le traitement avec la moitié, ou moins, de la posologie habituelle, en exerçant une surveillance étroite.

### Réactions secondaires

Rarement graves. De temps à autre: faiblesse, étourdissements, somnolence ou congestion nasale.

### Précautions d'emploi

A moins d'indications contraires, permettre le sel en quantité raisonnable, mais considérer l'addition de suppléments de potassium sous forme alimentaire ou autre. Cirrhose, diabète, goutte, Cardiaques en cure digitalique. Possibilité d'hyperuricémie ou d'hyperglycémie. Ulcère peptique, colite ulcéreuse, cholélithiase. Anesthésie générale.

### Contre-indications

Dépression mentale. Insuffisance rénale aiguë.

### Présentation

Hygroton-Réserpine: comprimés rainés, roses, à 50 mg d'Hygroton® (3-hydroxy-3 (4-chloro-3-sulfamylphényl) phthalimidine), et 0.25 mg de réserpine.

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



Produits Pharmaceutiques Geigy

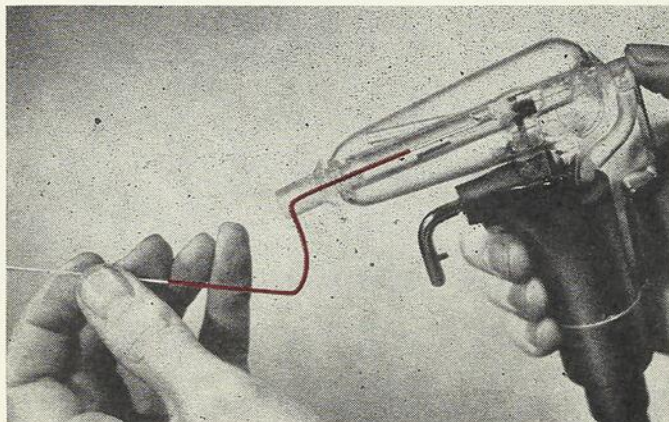
Division de Geigy (Canada) Limited, Montréal 9, Qué.




UNE  
GOUTTE  
DE  
SANG...

### ... suffit au dosage exact du pH

Le fait que l'électrode Radiomètre soit si petite facilite la détermination du pH et permet de faire de ce procédé vital, une question de routine — que le sang soit veineux ou artériel.



L'ensemble complet comprend les techniques de prélèvement et de manipulation des spécimens, un thermostat à circulation d'eau et le pH mètre 27 fabriqué spécialement pour le dosage du sang.

Deux gouttes de plus  et il est possible, en ajoutant le micro tonomètre de Radiomètre, d'effectuer la mesure de l'équilibre acido-basique d'après la méthode d'Astrup, avec le dosage complet du pH, CO<sub>2</sub>, excès de base, taux de bicarbonate et bases tampons.

On peut ajouter à cet ensemble des électrodes pour la lecture instantanée des gaz physiologiques. Des détails complets vous seront fournis sur demande.

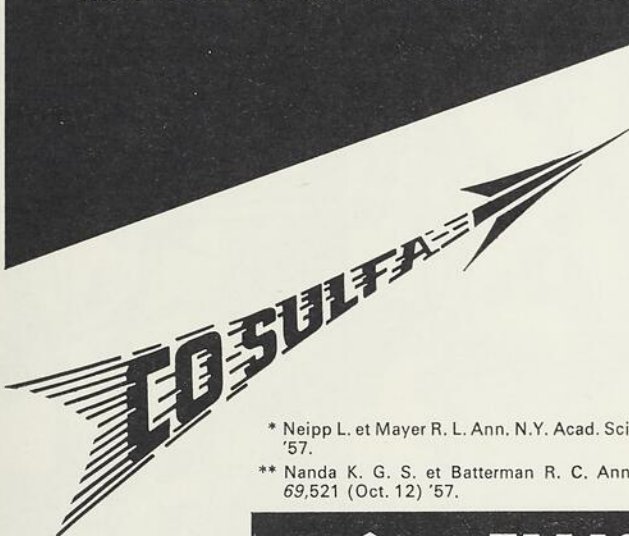


**CANADIAN LABORATORY SUPPLIES  
LIMITED**

Halifax Montreal Ottawa Toronto Winnipeg Edmonton Vancouver

**COSULFA** Comprimés  
0.5 g.  
MARQUE DE SULFACHLORPYRIDAZINE

*Un sulfamide\* nouveau et plus actif, recommandé principalement dans le traitement de maladies des voies urinaires et d'infections généralisées.*

- 
- I Niveaux sériques atteints en une heure.
  - II Solubilité et degré d'absorption rapides.
  - III Évacuation aisée par voie urinaire.
  - IV Résultats efficaces par dose de deux (2) comprimés, toutes les huit (8) heures.\*\*

\* Neipp L. et Mayer R. L. Ann. N.Y. Acad. Sci. 69,448 (Oct. 12) '57.

\*\* Nanda K. G. S. et Batterman R. C. Ann. N.Y. Acad. Sci. 69,521 (Oct. 12) '57.

*Dépliants et échantillons sur demande.*



**ELLIOTT-MARION CIE LTÉE**  
MONTRÉAL 9, QUÉBEC

# Tualone-300

HYPNOGÈNE NON BARBITURIQUE

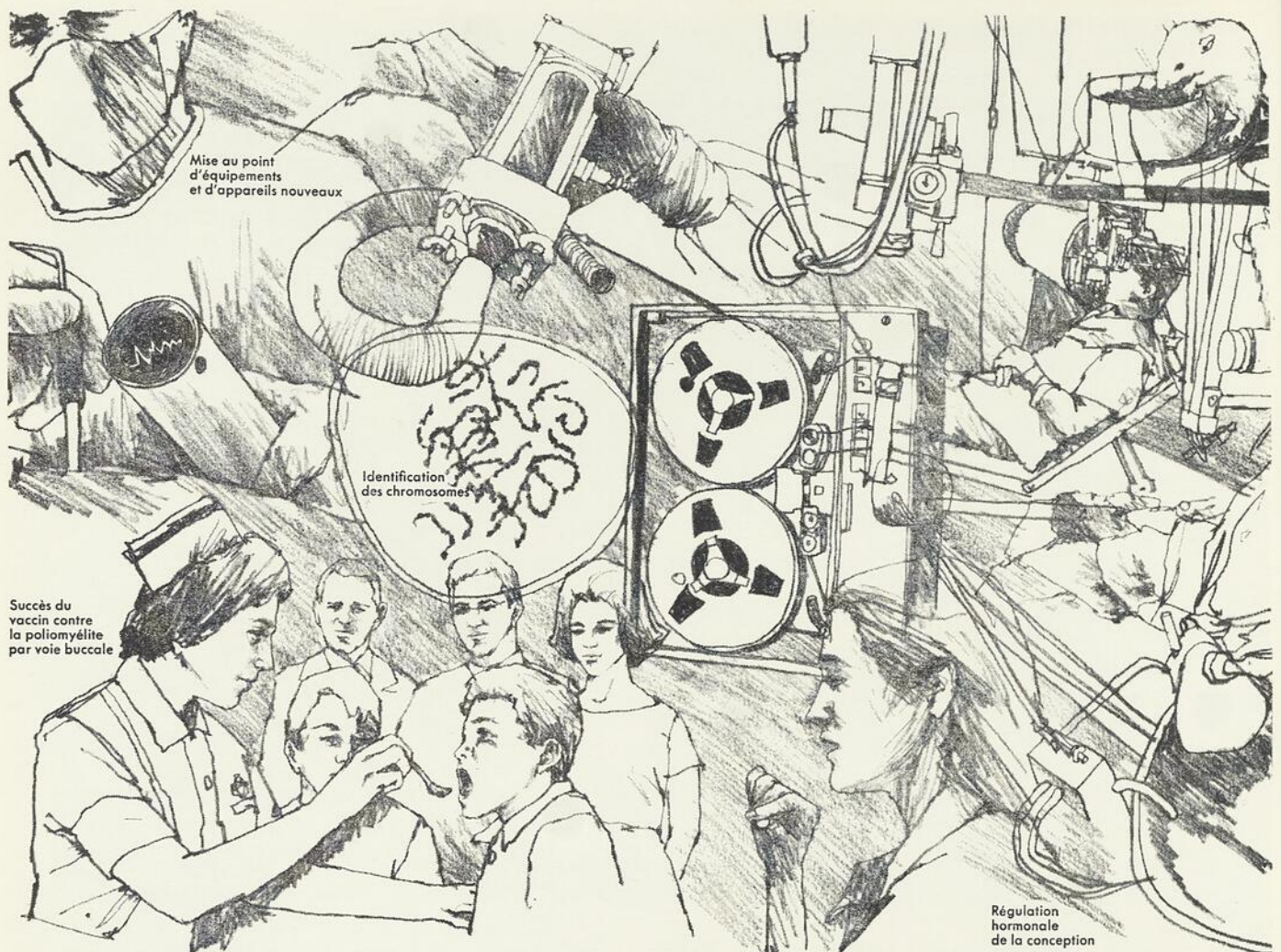
Chaque CAPSULE contient: MÉTHAQUALONE HCl..... 300 mg

- AVANTAGES :**
- Efficacité égale aux barbituriques
  - Induction au sommeil en 15 minutes
  - Potentialise les analgésiques
  - Aucun effet secondaire sérieux
  - Réveil lucide

**INDICATIONS :** Insomnies de toute nature

**POSOLOGIE :** 1 capsule 15 minutes avant le coucher

**J. M. MARSAN & COMPAGNIE LIMITÉE**  
MONTRÉAL CANADA



## d'une année à l'autre... toujours d'actualité **HydroDIURIL\***

Depuis longtemps l'HydroDIURIL\* (hydrochlorothiazide U.S.P.) a servi à la fois de base et d'agent des plus pratiques dans le traitement de l'hypertension et de l'œdème. Dans l'hypertension essentielle, l'HydroDIURIL procure une réduction de la tension artérielle qui se maintient toute la durée d'un traitement à long cours. Bien que l'on ne saisisse qu'imparfaitement encore le mécanisme de son action on sait que l'HydroDIURIL entraîne une chute transitoire du volume du sang en circulation et qu'il diminue la résistance périphérique totale (peut-être en agissant directement sur les vaisseaux périphériques au moyen d'une modification de la distribution de l'eau et des électrolytes).<sup>1</sup>

Chez les patients atteints d'une hypertension essentielle modérée, l'emploi de l'HydroDIURIL seul peut ramener la tension artérielle à des niveaux normaux et ne semble pas entraîner d'hypotension posturale. En présence d'une hypertension dont la gravité va de modérée à grave, l'HydroDIURIL est un composé qui peut servir de base—c'est un élément thérapeutique fondamental dont les effets synergiques viendront augmenter l'efficacité d'autres antihypertenseurs

pouvant être ajoutés à un traitement.

L'HydroDIURIL est d'un emploi varié qu'il s'agisse d'œdème ou d'hypertension. Il modifie rapidement l'équilibre des liquides dans toutes les formes d'œdème qu'il soit d'origine cardiaque, rénale ou hépatique dans l'œdème et la toxémie de la grossesse ou l'œdème d'origine médicamenteuse. Lorsque la diminution de l'œdème est un facteur dans la réduction du poids l'HydroDIURIL peut aussi servir avec succès.

L'HydroDIURIL vous offre la souplesse de sa posologie... Il peut être administré en dose quotidienne unique ou fractionnée selon les besoins et la réponse du patient.

1. Silah, J. G., Jones, R. E., Bashour, F. A. et Kaplan, N. M.: Amer. Heart J., 69:301, mars, 1965.

**POSOLOGIE:** La posologie habituelle par voie buccale chez l'adulte varie de 50 mg à 200 mg par jour en doses fractionnées, selon les besoins et la réponse du patient.

**PRÉCAUTIONS:** L'hydrochlorothiazide doit être administrée avec prudence en cas de déséquilibre électrolytique, chez les malades digitalisés, chez les opérés et chez les sujets souffrant d'arythmies. Il faut aussi entourer de précautions l'emploi de l'hydrochlorothiazide chez les malades souffrant d'une affection hépatique ou rénale ou ayant des antécédents de coma hépatique, d'oligurie et de hausse de l'azote non protéique. L'hydrochlorothiazide peut, quoique rarement, causer

de l'hyperuricémie ou réduire la tolérance au glucose. De la thrombocytopenie, du purpura, des éruptions cutanées, de la photosensibilité constituent des effets secondaires qu'on a signalés que rarement. On recommande de surveiller attentivement tous les patients afin de déceler des réactions secondaires ou des manifestations inusitées d'idiosyncrasie médicamenteuse telles que la leucopénie, l'agranulocytose ou l'anémie aplastique. A celles-là peuvent aussi s'ajouter certains effets secondaires, peu fréquents aussi, sous forme de troubles gastro-intestinaux, de diarrhée, de vertiges et de paresthésies. L'hydrochlorothiazide potentialise l'action des autres antihypertenseurs; il faut en conséquence réduire, d'au moins la moitié, la posologie de tels agents en particulier celle des ganglioplégiques et des adrénolytiques.

**CONTRE-INDICATION:** Anurie.

**AVERTISSEMENTS:** L'HydroDIURIL peut entraîner ou augmenter de l'hyperazotémie. Administrer avec prudence aux malades souffrant d'une altération du fonctionnement rénal et de cirrhose. Réduire d'au moins la moitié la posologie des autres médicaments antihypertenseurs en particulier celle des ganglioplégiques.

**RENSEIGNEMENTS DÉTAILLÉS CONCERNANT LES INDICATIONS, LA POSOLOGIE, LES EFFETS SECONDAIRES, LES PRÉCAUTIONS ET BIBLIOGRAPHIE SUR DEMANDE.**

**PRÉSENTATION:** Comprimés dosés à 25 mg ou à 50 mg d'hydrochlorothiazide U.S.P., en flacons de 100 et de 1,000.

\*Marque déposée

**MSD MERCK SHARP & DOHME OF CANADA LIMITED MONTREAL**

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

# Laval médical

VOLUME 38

NUMÉRO 5

MAI 1967

## ÉDITORIAL

### LA CHIMIE BIOLOGIQUE DANS NOS HÔPITAUX

**L'**évolution explosive de la chimie biologique dans nos hôpitaux mérite notre attention. Elle est une discipline immédiatement impliquée dans le diagnostic et le contrôle de la thérapeutique moderne.

On ne peut oublier que la pathologie des années 1930 englobait alors les quatre grandes sections de laboratoire que l'on distingue aujourd'hui, à savoir l'anatomie pathologique, la microbiologie, l'hématologie et la chimie biologique ; comme toute discipline médicale, cependant, elles possèdent un important point commun, la qualité du diagnostic et du contrôle de la thérapeutique.

En 1967, la chimie biologique est plus facile à définir qu'elle ne l'était antérieurement. La chimie clinique d'autrefois était une infime section de la pathologie clinique ; elle est maintenant une discipline au même titre que l'anatomie pathologique, l'hématologie et la microbiologie. Elle est cette discipline de laboratoire qui pourvoit à l'exploration des différents métabolismes du corps humain sur les plans diagnostique et thérapeutique par des méthodes, des analyses ou des procédés basés sur la chimie ou la physico-chimie.

L'apport scientifique qui a prévalu à l'amélioration considérable des soins médicaux au cours des dernières années est dû, en grande partie, aux données nouvelles fournies par la chimie biologique.

L'évolution de la chimie biologique comme telle a fait croître considérablement la composante professionnelle du travail du biochimiste par rapport à la composante technique. La valeur des méthodes et des procédés analytiques employés et la qualité des manipulations constitueront toujours une partie importante du travail ; cependant, depuis quelques années, la consultation journalière, la collaboration pour l'interprétation des résultats obtenus et la responsabilité partagée avec le clinicien pour le diagnostic différentiel et pour le contrôle de la thérapeutique devient le rôle de plus en plus important dévolu au biochimiste. Le rapport de la valeur des composantes technique et professionnelle tend à s'abaisser constamment pour finir par s'inverser dans les hôpitaux universitaires. Quoique, souvent encore, le biochimiste

remplisse ses consultations par l'intermédiaire du médecin traitant, il est de plus en plus demandé au lit du malade, ce qui complète l'aspect social de la consultation médicale.

L'ampleur que prend une discipline en médecine à travers de nouvelles données scientifiques mène à des subdivisions disciplinaires normales. A titre d'exemple, le spécialiste en médecine d'autrefois est aujourd'hui un interniste en cardiologie, en gastro-entérologie, en endocrinologie, etc. Ne commence-t-elle à peine à se définir que la chimie biologique tend à se subdiviser en sections, soit analytiques, comme l'enzymologie, la fluorimétrie ; soit fonctionnelles, comme l'endocrinologie, la biochimie pédiatrique, etc.

L'importance de cette discipline dans nos hôpitaux est fonction de plusieurs facteurs, et principalement du statut et du nombre de lits d'un hôpital.

En rappelant brièvement certains rôles que joue la chimie biologique dans un hôpital universitaire, nous pourrions plus facilement déduire la part que prend cette discipline de laboratoire dans l'hôpital général sans enseignement et dans l'hôpital régional. Ainsi, selon les attributions et les statuts mêmes d'un hôpital, le Service de chimie biologique remplira un ou plusieurs rôles complémentaires à partir de la consultation quotidienne simple jusqu'à l'enseignement et à la recherche clinique. L'hôpital régional moyen ou petit peut possiblement se contenter d'un simple Service de consultation, tandis que l'hôpital universitaire exige de l'enseignement à tous les paliers. Ce dernier pourvoit ainsi à la relève du personnel des hôpitaux de moindre envergure et, par la recherche, il fournit les éléments essentiels à la qualité des soins dispensés. Les buts visés par un hôpital universitaire sont les suivants :

#### *1. La consultation quotidienne :*

La consultation quotidienne est la fin première qui justifie la nécessité d'un Service de chimie biologique à l'hôpital ; le médecin traitant, son interne ou son résident, font appel à ce Service jour et nuit, pour confirmer un diagnostic, pour évaluer la gravité d'un coma, etc.

#### *2. La recherche clinique :*

L'amélioration de la qualité des soins médicaux repose en grande partie sur les résultats recueillis aux laboratoires. Les revues médicales d'importance nous le font observer tous les jours. La valeur et la précision des méthodes d'analyse, tant du point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif, sont les résultats d'une recherche sérieuse, appliquée et constante de chaque milieu hospitalier pris individuellement ou collectivement.

Les discussions et les échanges quotidiens entre le Service de chimie biologique et les médecins traitants permettent fréquemment l'élaboration d'hypothèses qui resteront trop souvent vaines, faute de ressources matérielles appropriées.

#### *3. L'enseignement :*

Le Service de chimie biologique doit assumer sa part de responsabilité dans l'enseignement nécessaire au maintien de la qualité des soins médicaux. Il devra de plus veiller à assurer la relève de son personnel technique et professionnel.

La consultation journalière auprès du médecin traitant est certainement la forme d'enseignement qui contribue le plus à maintenir la qualité des soins médicaux.

L'ampleur des données récentes en chimie biologique empêche les spécialistes les plus avertis, faute de temps, de maintenir leurs connaissances complètement à jour ; ils se réfèrent alors à un confrère spécialiste dans ce domaine, de la même manière que l'interniste demande l'avis du gynécologue dans un cas particulier relevant de cette discipline. Cette consultation est une forme d'enseignement médical permanent, qui, pour les mêmes raisons, se dispense auprès des omnipraticiens.

Cependant, cet enseignement prend une tout autre forme auprès des stagiaires, des externes et des internes ; les deux premiers groupes complètent leurs troisième et quatrième années d'études médicales pour l'obtention du diplôme de médecin, tandis que ceux du troisième groupe sont en pratique médicale surveillée. Ces divers groupes d'étudiants acquièrent des connaissances nouvelles en chimie biologique ou bien ils mettent en application les connaissances acquises au cours de l'enseignement pré-clinique. Ces futurs médecins doivent connaître les possibilités et les limites du laboratoire de biochimie dans le diagnostic différentiel et la conduite du traitement : le laboratoire de biochimie est un moyen, un instrument et non une fin ; il confirme ou non un diagnostic suivant que l'anamnèse et l'examen physique ont été faits consciencieusement.

Les résidents, d'autre part, qui se préparent à l'obtention d'un certificat de compétence doivent à tout prix apprécier ce Service à sa juste valeur pour qu'eux-mêmes puissent à leur tour enseigner à leurs étudiants et tenter d'en faire de meilleurs médecins qu'eux-mêmes. Cette dernière forme d'enseignement est de l'ordre des études supérieures.

Quant à l'enseignement destiné à assurer la relève du personnel professionnel et technique, il diffère considérablement des précédents ; il s'adresse à de futurs spécialistes en chimie biologique ou encore aux techniciens qui viendront se joindre à l'équipe.

Après avoir montré les rôles multiples que peut jouer le Service de chimie biologique dans l'hôpital général universitaire, il est facile d'en restreindre les responsabilités pour établir le rôle d'un tel Service dans un hôpital de moindre envergure. Ici, en général, le Service se limite exclusivement à la consultation quotidienne ; mais le petit hôpital peut toujours compter sur les hôpitaux généraux plus considérables pour assurer la qualité des soins médicaux, conséquence de l'enseignement et de la recherche cliniques. Il ne faut pas oublier que ce groupe d'hôpitaux moyens ou petits constitue, au Québec, la majorité.

Les buts de l'enseignement de la chimie biologique aux futurs médecins diffèrent suivant leur degré de formation. L'enseignement de la biochimie fondamentale est essentiel au futur médecin au même titre que toute autre discipline préclinique ; il est un jalon essentiel dans le champ des connaissances nécessaires à l'acquisition des sciences cliniques. Si l'on convient que la définition d'une discipline est fonction de son objet, il faut reconnaître que la biochimie générale diffère essentiellement de la biochimie médicale clinique ; la première est une science d'information tandis que la seconde est un instrument de diagnostic immédiat pour le soin du malade. Cependant les méthodes ou les procédés analytiques sont souvent communs aux deux disciplines, tout comme un même microscope peut être l'instrument par excellence à la fois de l'histologiste, du pathologiste ou de l'hématologiste, et le travail de chacun n'est pas semblable pour autant.

L'avenir de la chimie biologique dans l'évolution de la médecine moderne est très prometteur. Ainsi, depuis quelques années, le dépistage des erreurs métaboliques où la contribution de la chimie biologique est essentielle, peut éviter, dans bien des cas, des charges inutiles à la société. Il conviendrait aussi de noter que, sur le plan économique, l'usage approprié du Service des laboratoires et principalement de la chimie biologique peut conduire plus rapidement au diagnostic et subséquemment abréger le séjour d'un malade à l'hôpital.

Enfin, il semble que l'essor futur de toutes les disciplines médicales devra une grande partie de leurs réalisations à la chimie biologique constamment en évolution.

Robert CARRIER, M. D., D. SC.,  
*biochimiste.*

---

### L'ANALYSE SPECTROPHOTOMÉTRIQUE DU LIQUIDE AMNIOTIQUE DANS LA MALADIE HÉMOLYTIQUE PÉRINATALE \*

Claude BROSSEAU, F. R. C. P. (C),

*chef du Service d'hématologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus,  
Québec.*

Les progrès réalisés en immuno-hématologie et en pédiatrie ont permis, depuis 25 ans, de réduire la fréquence des complications de la maladie hémolytique du nouveau-né. Alors qu'en 1941, il mourait 20 pour cent des nouveau-nés atteints, ce pourcentage a diminué graduellement jusqu'à deux pour cent grâce à l'utilisation de l'exsanguino-transfusion (11). Le kernictère et ses séquelles neurologiques terribles ont été entièrement éliminés par l'utilisation judicieuse de l'exsanguino-transfusion (1). Cependant, si l'on peut contrôler l'évolution de la maladie du nouveau-né, l'incompatibilité foeto-maternelle a continué de provoquer un grand nombre de morts fœtales par anémie.

Jusqu'à ces dernières années, dans le but de réduire le taux de mortalité prénatale, on était souvent forcé d'interrompre la grossesse avant le terme, lorsqu'on croyait le fœtus viable et avant que l'anémie ne devienne catastrophique. Pour se résoudre à cette mesure dangereuse, on s'appuyait alors sur l'étude des antécédents, sur les dosages répétés d'anticorps de la mère et sur la connaissance du génotype paternel. Parfois, en dépit de cette étude, on constatait que le fœtus dont on avait provoqué la naissance, était soit faiblement atteint par la maladie, soit même indemne parce qu'il était de groupe sanguin inattendu. Les complications de la prématurité s'ajoutaient alors, dans les cas d'atteinte modérée,

à celles de la maladie hémolytique, et c'était au prix d'efforts acharnés que l'on pouvait arracher à la mort un bon nombre de nouveau-nés (2). D'autres, indemnes de la maladie hémolytique, mouraient de prématurité, parce que l'on ne disposait pas de moyens biologiques capables de prédire avec certitude l'atteinte fœtale.

En 1950, Bevis (3), sachant que le liquide amniotique est formé en partie de sécrétions fœtales, a commencé de l'analyser méthodiquement, pour y rechercher des indices d'atteinte par la maladie hémolytique. En 1952 (4), il pouvait affirmer que le dosage du fer et de l'urobilinogène du liquide amniotique constituait un moyen sûr de déceler la maladie fœtale et d'en prédire la gravité. Il a décrit aussi le mode de prélèvement du liquide par amniocentèse et les méthodes d'analyse chimique auxquelles il le soumettait. Bevis (5), en 1956, et Walker (12), en 1957, ont ensuite simplifié la méthode et l'ont affinée. Ils ont montré que la spectrophotométrie du liquide amniotique renseigne autant que l'analyse chimique. Mackay et Townsend ont ensuite soutenu que l'amniocentèse (10) et l'analyse spectrophotométrique (9) pouvaient avantageusement remplacer les autres méthodes de dépistage de la maladie hémolytique et qu'elles pouvaient servir en même temps à en établir le pronostic.

C'est cependant Liley (7) qui, en 1961, a fixé les normes qui rendirent cette méthode populaire et sûre. Il a démontré alors que, dans la maladie hémolytique, l'augmentation de la bilirubine du

\* Travail présenté à la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval, le 28 octobre 1965.

liquide amniotique se traduit, à la spectrophotométrie, par un pic situé précisément à 450 millimicrons. Il a en outre affirmé que toute femme porteuse d'anticorps devrait subir une amniocentèse pour l'analyse spectrophotométrique, entre la 29<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine, entre la 33<sup>e</sup> et la 35<sup>e</sup> semaine et parfois plus tard si la courbe montrait une déviation inquiétante.

#### MÉTHODE

L'amniocentèse, intervention très facile, peut même se faire au cabinet du médecin. Depuis plus de deux ans, nous utilisons couramment cette méthode à l'hôpital de l'Enfant-Jésus. Le prélèvement de liquide amniotique, souvent fait à la Clinique externe, n'a jamais causé d'accident à la mère ou au fœtus. Les dix millilitres de liquide sont gardés à l'abri de la lumière et, après centrifugation, ils sont soumis au balayage photométrique de 350 à 700 millimicrons. Le liquide peut être conservé, à condition qu'il reste à l'abri de la lumière et de préférence au réfrigérateur.

Les valeurs obtenues sur papier semi-logarithmique, avec la densité optique en ordonnée, permettent d'apprécier la concentration des pigments biliaires de l'hémoglobine et de juger indirectement de la quantité des globules rouges du fœtus détruits sous l'effet des anticorps maternels. Si l'on ne dispose pas d'un spectrophotomètre enregistreur, on peut, à l'aide d'un spectrophotomètre ordinaire de bonne qualité, faire cette épreuve en enregistrant les valeurs obtenues à 350, 365, 380, 390, 400, 410, 415, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 485, 500, 515, 530, 540, 555, 570, 585, 600, 620, 640, 670 et 700 millimicrons. L'étalonnage de l'appareil se fait avec de l'eau distillée (densité optique = 0) et il est ensuite aisé d'inscrire les valeurs obtenues sur papier semi-logarithmique et d'obtenir un graphique aussi facile d'interprétation que le graphique obtenu au moyen d'un spectrophotomètre enregistreur (figures 1 et 2).

#### ANALYSE DES RÉSULTATS

Au cours des grossesses normales, la concentration des pigments biliaires est presque nulle

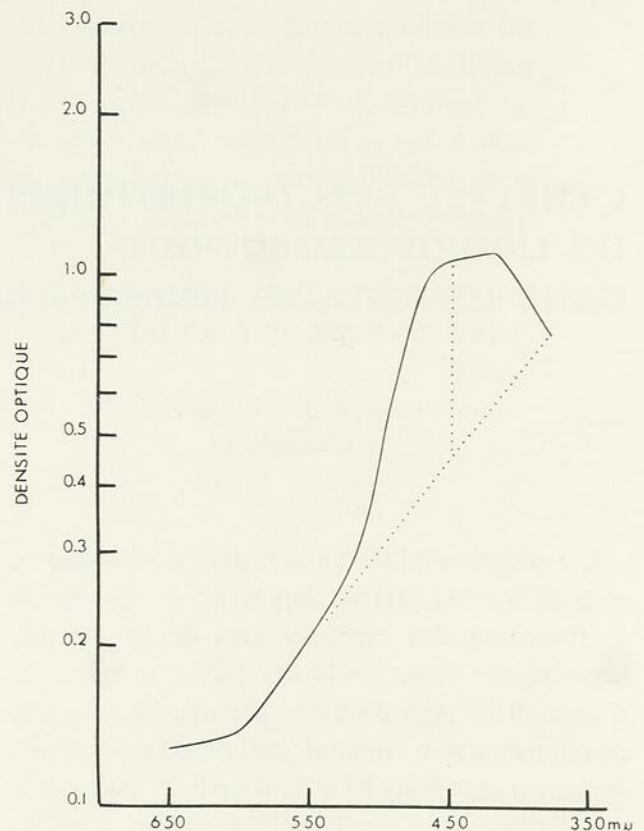


Figure 1. — Liquide jaune citrin, contenant des globules rouges de groupe O Rh positif; l'épreuve de Coombs directe faite sur ces globules est positive. Le pic à 450 millimicrons est de 0,745 à 26 semaines de grossesse (2 septembre 1965). Analyse effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre Spectronic 20 (Baush & Lomb).

*Conclusion.* Atteinte fœtale grave, nouvelle analyse à faire dans une semaine. L'analyse ne fut pas répétée. Le 21 septembre 1965, la mère cesse de percevoir les mouvements fœtaux. Une tentative de déclenchement médical faite le 23 septembre, a été inefficace; la césarienne pratiquée le 30 septembre a permis d'évacuer un fœtus mort.

(figures 3 et 4) et la courbe obtenue est rectiligne. Il arrive parfois que l'aiguille traversant la paroi abdominale ou utérine transperce un petit vaisseau et que le liquide soit souillé de sang. Dans ces cas, la courbe obtenue indique, par ses dénivellations caractéristiques à 414, 540 et 576 millimicrons que l'oxyhémoglobine contamine le liquide (figure 5).

Lorsque le fœtus est atteint par la maladie hémolytique, on observe un pic situé à 450 millimicrons et qui indique la concentration relative de la bilirubine dans le liquide amniotique (figures 1, 2, 4, 7 et 8). En réunissant par une ligne hypothétique les parties planes de la courbe, qui encadrent le pic de la bilirubine (entre 525 et 373  $\mu$ ), on peut calculer la hauteur du pic. La valeur

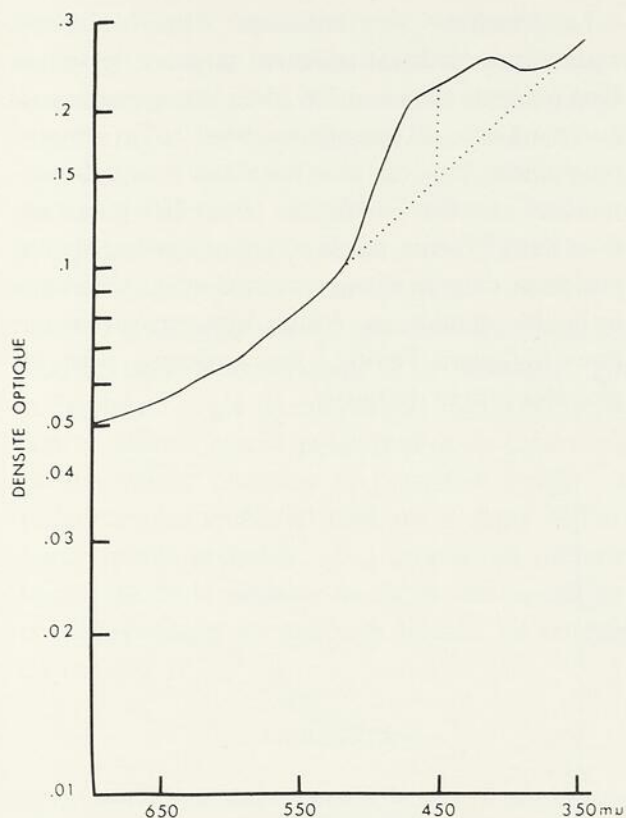


Figure 2. — Courbe obtenue à l'aide d'un spectrophotomètre Spectronic 20 (Bausch & Lomb). Pic de 0,750 à 30 semaines de grossesse fait le 22 février 1965.  
*Conclusion.* Maladie hémolytique fœtale grave. L'enfant est né par césarienne, le 19 mars 1965, l'hémoglobine du cordon était à 10,2 g. Il subit trois exsanguino-transfusions, mais il décéda malheureusement d'infection pulmonaire.

obtenue est ensuite reportée sur un diagramme établi d'abord par Liley à la suite de l'étude de 101 cas (figure 6). La plupart des auteurs ont d'ailleurs confirmé les conclusions de Liley.

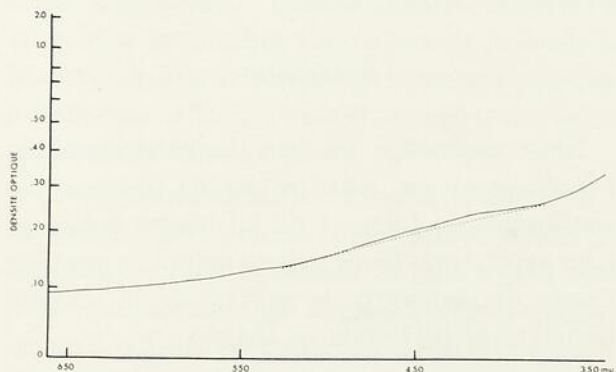


Figure 3. — Courbe spectrophotométrique normale: aucune atteinte fœtale par la maladie hémolytique. Cette courbe et toutes les suivantes ont été obtenues à l'aide d'un spectrophotomètres enregistreur Beckman (modèle DB).

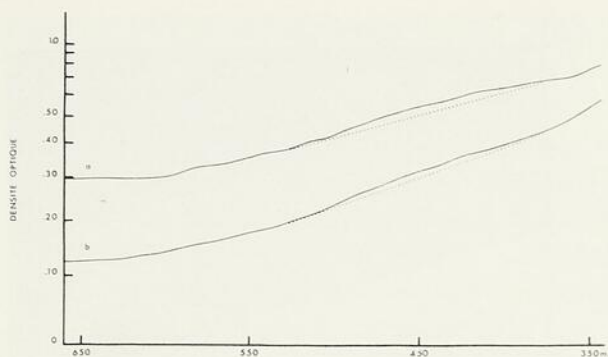


Figure 4. — L'analyse pratiquée à la 36<sup>e</sup> semaine chez une femme gravide VI, ayant déjà eu un enfant, le deuxième, atteint et traité par exsanguino-transfusion et ayant ensuite subi deux avortements (4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> grossesses) montre un pic de 0,050 (courbe a), la deuxième analyse (courbe b) faite à la 38<sup>e</sup> semaine montre un pic de 0,010.

*Conclusion.* L'analyse montre que le fœtus était indemne ou légèrement atteint et que l'accouchement prématuré n'était pas indiqué. L'épreuve directe de Coombs à la naissance était positive, mais la bilirubine ne s'est pas élevée plus haut que 8 mg et l'évolution fut entièrement normale sauf une légère anémie corrigée par la simple transfusion.

Lorsque la maladie hémolytique produit une anémie grave chez le fœtus, elle entraîne la mort par anasarque. L'aggravation de la maladie hémolytique se traduit alors à l'analyse spectrophotométrique par une élévation importante graduelle ou soudaine du pic de la bilirubine (figure 7). Lorsque l'hémolyse est lente et compensée par une érythropoïèse suffisante, la hauteur du pic diminue à mesure que la grossesse avance (figure 8).

La contamination par le sang nuit parfois à l'analyse, mais souvent elle est un moyen supplé-

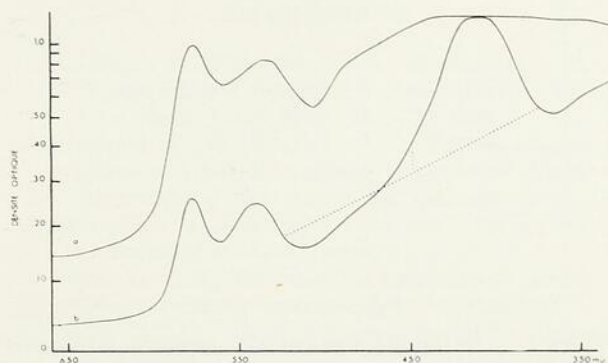


Figure 5. — Contamination massive du liquide amniotique par de l'oxyhémoglobine, à cause d'une piqûre à travers un vaisseau de la mère au moment de l'amniocentèse. Courbe a: liquide non dilué, courbe b: liquide amniotique dilué au quart. Malgré la dilution, la hauteur du pic à 450  $\mu$  ne peut être facilement appréciée. Un nouveau prélèvement est nécessaire.

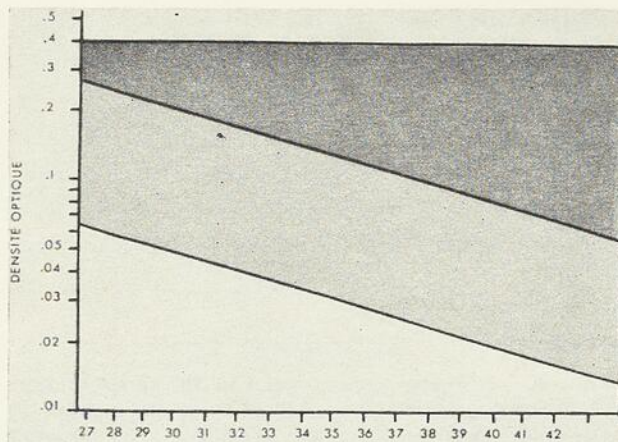


Figure 6. — Diagramme établi par Liley. En abscisse, l'âge de la grossesse en semaines; en ordonnée, la densité du liquide amniotique mesurée à 450 millimicrons. Lorsque la valeur obtenue se situe dans la zone inférieure, le fœtus est indemne ou très légèrement atteint. Dans la partie moyenne (en grisé pâle) se situe la zone d'atteinte moyenne. La partie supérieure indique une atteinte grave avec mort imminente.

mentaires d'évaluation pronostique et thérapeutique. Après centrifugation des globules rouges, on détermine s'ils sont chargés d'hémoglobine fœtale ou adulte par la méthode de Zipursky (13). S'il s'agit d'hémoglobine fœtale, et si l'épreuve directe de Coombs faite sur le culot de globules rouges est positive, on peut affirmer à coup sûr l'existence d'une maladie hémolytique. On peut aussi déterminer, dans ces cas, le groupe sanguin du fœtus.

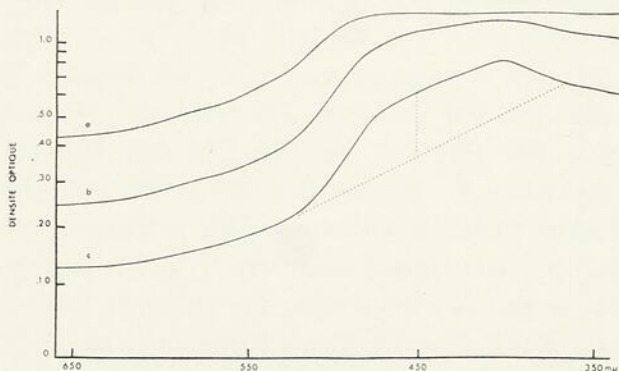


Figure 7. — Le liquide amniotique, verdâtre, contenait des anticorps anti-D. La courbe obtenue ne permet pas d'apprécier la hauteur du pic à 450 millimicrons (courbe a). Même dilué de moitié (courbe b), l'évaluation est impossible; dilué au quart (courbe c), la hauteur du pic est de 0,267 ( $0,267 \times 4 = 1,068$ ). Ce chiffre indique une atteinte très grave du fœtus avec mort probable ou imminente. L'accouchement provoqué a permis de mettre au monde un fœtus mort-né.

La recherche des anticorps dans le liquide amniotique est habituellement positive, lorsqu'ils sont présents chez la mère; leur dosage ne nous a guère apporté de renseignements: jusqu'à maintenant leur titre est plus bas dans le liquide amniotique que dans le sérum. Peut-être pourrions-nous dans l'avenir, par la comparaison du titre des anticorps dans le sérum maternel et du titre dans le liquide amniotique établir une corrélation qui nous indiquera l'avidité des anticorps pour les globules rouges du fœtus.

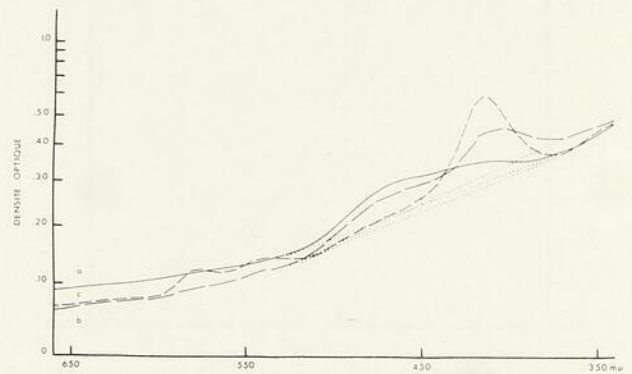


Figure 8. — Trois courbes d'analyse spectrale du liquide amniotique chez une femme dont les enfants précédents ont été gravement atteints. Le titre des anticorps anti-D était de 2 048 le 6 mai 1966, date de la première analyse (courbe a); à ce moment la malade est à la 29<sup>e</sup> semaine de sa grossesse et le pic à 450 millimicrons est de 0,063: atteinte fœtale modérée. Les deux autres analyses, pratiquées à 32 (courbe b) et à 35 semaines (courbe c) donnent respectivement des valeurs de 0,050 et 0,030. Ces valeurs reportées sur le diagramme (figure 6) montrent une décroissance régulière, voisine de la courbe inférieure établie par Liley. On peut affirmer que le bébé sera atteint, qu'il aura besoin d'exsanguino-transfusions, mais qu'il n'y a aucun avantage à interrompre la grossesse.

#### DISCUSSION

Notre expérience des deux dernières années et l'étude de 41 cas, nous permet de confirmer les conclusions de Liley et de lui rendre hommage pour avoir, après Bevis, mis au point une méthode exacte de démontrer la gravité de la maladie hémolytique périnatale *in utero*.

Nous reprenons à notre compte ses recommandations à l'effet que toute femme enceinte qui possède des anticorps à quatre mois de grossesse, devrait subir des analyses de liquide amniotique.

A moins que les antécédents ne justifient une tentative précoce, la première analyse devrait avoir lieu entre la 29<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine et être reprise ensuite selon les recommandations de Liley. Si l'on observe une élévation dangereuse du pic à 450 millimicrons, il est parfois utile de faire une amniocentèse chaque semaine jusqu'à ce que l'on soit sûr que l'enfant est gravement atteint ou non.

Liley a pu prédire avec une remarquable précision le taux d'hémoglobine à la naissance, par la hauteur du pic de bilirubine. Freda (6), par contre, affirme que la prédiction de ce chiffre n'a qu'une valeur douteuse et il préfère établir un pronostic plus immédiat basé sur le degré de l'atteinte fœtale probable. Il a proposé de mesurer la gravité de la maladie de façon semi-quantitative et d'espacer les analyses suivant les critères du tableau I.

TABLEAU I

Gravité relative de la maladie suivant les mesures spectrophotométriques

DENSITÉ OPTIQUE	GRAVITÉ
0,000 à 0,200 .....	+
0,201 à 0,350 .....	++
0,351 à 0,700 .....	+++
0,701 et plus .....	++++

Ces deux conclusions ne se contredisent pas mais les propositions de Freda nous semblent plus faciles à appliquer. Elles permettent de suivre à intervalles rapprochés l'évolution de la maladie fœtale et de fixer le moment où l'on doit provoquer l'accouchement ou procéder à une transfusion intra-utérine (8).

Le spectrophotométrie du liquide amniotique a déjà donné des résultats remarquables, Freda (6) rapporte qu'il a vu diminuer de 30 à 8 pour cent le taux de mortalité des fœtus gravement atteints depuis qu'il utilise couramment cette méthode. Il se base sur l'étude de plus de 300 cas et il affirme qu'elle a en outre permis d'éviter toutes les interruptions inopportunes de la grossesse et plusieurs césariennes inutiles.

(2)

CONCLUSIONS

L'analyse spectrophotométrique permet d'établir s'il y a maladie hémolytique fœtale et d'en évaluer la gravité. Elle est la seule méthode sûre de le faire et elle rend toutes les autres méthodes désuètes. Elle permet de sauver un grand nombre de vies fœtales en indiquant le moment opportun de déclencher l'accouchement. Nous croyons qu'il serait inadmissible qu'une femme porteuse d'anticorps ne puisse dorénavant bénéficier de cette analyse indispensable. Tout hôpital devrait offrir ce complément devenu essentiel au soin de la maladie hémolytique périnatale, dont Liley (7) dit : « If these services are lacking in a hospital, the Rhesus sensitized patient should in all fairness be transferred to somewhere where they are available. »

REMERCIEMENTS

Nous tenons à exprimer notre plus vive reconnaissance aux techniciennes qui ont rendu ce travail possible : madame Diane Prévost-Blache, D. T. M., et mesdemoiselles Mariette Parent, D. T. M., Pauline Francœur, D. T. M., et Armande Villeneuve. Nous remercions aussi les médecins du Service d'obstétrique de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, dont la collaboration nous a permis de mettre cette méthode au point.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, F. H., DIAMOND, L. K., et VAUGHAN, V. C., Erythroblastosis fetalis. VI. Prevention of kernicterus, *Amer. J. Dis. Child.*, **80** : 779, 1950.
2. ARMITAGE, P., et MOLLISON, P. L., Further analysis of controlled trials of treatment of hæmolytic disease of the newborn, *J. Obst. Gynæc. Brit. Emp.*, **60** : 605, 1953.
3. BEVIS, D. C. A., Composition of liquor amnii in hæmolytic disease of newborn, *Lancet*, **2** : 443, 1950.
4. BEVIS, D. C. A., The antenatal prediction of hæmolytic disease of the newborn, *Lancet*, **1** : 395, 1952.
5. BEVIS, D. C. A., Blood pigments in hæmolytic disease of the newborn, *J. Obst. Gynæc. Brit. Emp.*, **63** : 68, 1956.
6. FREDA, V. S., The Rh problem in obstetrics and a new concept of its management using amniocentesis and spectrophotometric scanning of amniotic fluid, *Am. J. Obst. Gynæc.* **92** : 31, 1965.
7. LILEY, A. W., Liquor amnii analysis in the management of the pregnancy complicated by Rhesus sensitization, *Am. J. Obst. Gynæc.*, **82** : 1359, 1961.

8. LILEY, A. W., Intra-uterine transfusion of foetus in hæmolytic disease, *Brit. Med. J.*, 2 : 1107, 1963.
  9. MACKAY, E. V., et WATSON, D., The management of iso-immunized pregnant women with particular reference to amniocentesis, *Australia and New Zealand, J. Obst. Gynæc.*, 1 : 78, 1961.
  10. TOWNSEND, L., Induction of labour in Rh-immunized patients, *Australia and New Zealand, J. Obst. Gynæc.*, 1 : 27, 1961.
  11. WALKER, W., MURRAY, S., et RUSSEL, J. K., Stillbirth due to hæmolytic disease of the newborn, *J. Obst. Gynæc. Brit. Emp.*, 64 : 573, 1957.
  12. WALKER, A. H. C., Liquor amnii studies in the prediction of hæmolytic disease of the newborn, *Brit. M. J.*, 2 : 376, 1957.
  13. ZIPURSKY, A., HULT, A., WHITE, F. D., et ISRAELS, L. G., Foetal erythrocytes in the maternal circulation, *Lancet*, 1 : 450, 1959.
-

## ÉVALUATION DES RÉSULTATS D'UNE SÉRIE D'OSTÉOCHONDRITES PRIMITIVES DE LA HANCHE TRAITÉES DEPUIS 1950\*

Laval LECLERC, M. D., F. R. C. S. (C),<sup>1</sup>

*résident dans le Service d'orthopédie,  
Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec,*

Jean-Marc LESSARD, M. D., F. R. C. S. (C),

*chef du Service d'orthopédie,  
Hôpital de l'Enfant-Jésus.*

L'ostéochondrite primitive de la hanche représente de trois à quatre pour cent (2) de toutes les lésions de la hanche chez l'enfant. Mais si l'orthopédiste et le clinicien connaissent bien l'apparition et la fréquence de cette entité clinique, la maladie n'en demeure pas moins « mystérieuse » à bien des points de vue. Depuis son appellation comme maladie ou syndrome spécifique reconnu par Legg aux Etats-Unis, Calvé en France et Perth en Allemagne en 1910, elle a suscité et elle suscite encore des controverses multiples. Nous ne voudrions pas remettre en question la panoplie d'hypothèses plus ou moins fondées qui ont jalonné, par exemple, la recherche d'un facteur causal. Qu'il nous soit permis d'exprimer cependant comme nôtre l'opinion de Charles Goff, probablement partagée par plusieurs, à savoir que la maladie est d'abord causée par une insuffisance vasculaire dans une matrice non exempte de prédispositions constitutionnelles. D'autres facteurs comme le traumatisme, la maladie, le *stress*, les agents nocifs du milieu, ne sont sûrement pas étrangers à l'apparition de cette insuffisance vasculaire (12). De nombreux travaux sur l'irrigation de la tête fémorale, et particulièrement la connaissance de stades vasculaires parallèles à la croissance de l'enfant,

rapportés par Trueta en 1957 (26), ont grandement contribué à confirmer l'hypothèse vasculaire en même temps qu'ils nous auront permis de mieux apprécier l'évolution de la maladie.

L'ostéochondrite primitive de la hanche a été longtemps mal connue au point de vue anatomopathologique et bien que le traitement ait été quelquefois chirurgical depuis le début du siècle, nous avons dû attendre les travaux de Howorth et Pouseti en 1948 et 1956 (16) pour commencer à percevoir l'image histologique de ce qui, de plus en plus au cours d'exploration, s'avère un déficit vasculaire artériel.

Il est quand même un aspect du syndrome [terme préféré par Goff (11)] qui nous intéresse plus particulièrement dans ce travail. Non pas que le véritable « chaos » créé autour du traitement soi-disant approprié nous soit accessible, mais surtout parce que cet aspect pratique nous amène, à la suite de bien d'autres, à rechercher la meilleure formule thérapeutique. Comment se comportent et vont se comporter dans l'avenir les patients que nous avons traités depuis quelques années pour cette affection? Telle est la question qui a été à l'origine de ce travail. Evidemment, nous n'avons pas dédaigné les renseignements connexes que l'étude d'une série de cas échelonnée sur quelque quinze ans vont nous apporter, même si tel n'est pas le but premier de ce travail.

\* Travail présenté devant la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval, le 24 mars 1966.

1. Adresse actuelle : 448, place M<sup>sr</sup>-Langis, Rimouski, Province de Québec, Canada.

## PRÉSENTATION DE CAS

Quelque 58 patients ont été hospitalisés en notre milieu pour ostéochondrite juvénile de la hanche depuis 1950. Le traitement, bien que gouverné par le même principe de base, a différé selon le médecin traitant. Comme l'indique le tableau détaillé des cas étudiés (tableau I), on notera une tendance, surtout au cours des premières années, à l'application d'une culotte plâtrée au début du traitement. Pour certain, cette culotte plâtrée sera prescrite pour le temps de la période inflammatoire du début (de 4 à 8 semaines), et elle sera suivie du port de béquilles ; pour un autre, la culotte plâtrée occupera dans bien des cas, la majeure partie du traitement soit le stade dégénératif et le début de la régénération. Enfin un troisième préférera, la plupart du temps l'application d'une traction en extension durant les quelques dix premiers jours, suivi du port d'un appareil pelvi-pédieux : *walking caliper*, type Thomas. Nous n'avons que peu considéré le type de traitement en rapport avec cette étude, notre but étant de voir et d'évaluer les résultats indifféremment de façon globale. Nous n'y reviendrons qu'en discussion au cours d'une analyse plus poussée des résultats.

Le tableau II nous donne une idée de la répartition des cas étudiés. Aux quelque 58 cas obtenus au début, nous avons soumis un questionnaire qui puisse nous renseigner sur l'âge d'apparition de la maladie, l'intervalle de temps avant la consultation, l'état subjectif actuel, etc., dont nous avons colligé les détails au tableau I. Chaque patient était de plus invité à venir nous rencontrer pour l'examen clinique et les radiographies de contrôle. Nous avons pu de la sorte réunir 44 cas dont les dossiers ont pu fournir des renseignements complémentaires tels que l'âge, l'apparition, la fréquence, etc. Et parmi ces 44 cas, 27 patients, examinés par la méthode de Ratliff (23) témoignent de leur état actuel tandis qu'une évaluation à partir des clichés radiologiques fournit un pronostic éloigné pour 30 patients.

Parmi 44 cas nous n'avons rencontré que quatre patients de sexe féminin, ce qui ne correspond

pas à la moyenne observée par d'autres auteurs (8, 9 et 10) ou les chiffres varient entre 15 et 20 pour cent.

La bilatéralité n'est ici représentée que par quatre cas, mais trois cas d'atteinte bilatérale ont été soustraits de notre travail pour insuffisance des dossiers. Par contre, le nombre d'atteinte de la hanche droite (21 cas soit 47 pour cent) corrobore à peu près les chiffres des autres groupes (9 et 11).

Les premiers signes de la lésion se manifestent invariablement par de la douleur ou de la boiterie ou le plus souvent les deux à la fois, comme l'indique le tableau I. Il serait probablement téméraire d'affirmer avec quel pourcentage l'un ou l'autre domine. Dans un cas, il y a eu une élévation de température les jours précédents et au moment de l'admission, fait d'ailleurs rapporté de temps à autre dans l'anamnèse de la maladie (2). Deux cas ont aussi allié aux signes habituels une douleur surtout marquée au genou.

La prédisposition constitutionnelle, soulignée par Goff (12) dans l'étiologie générale de la maladie, compte pour nous un argument de plus, en présence de deux cas, en même temps porteurs d'ostéochondrite ailleurs : plateau tibial et rotule.

De même la fréquence familiale occasionnelle de l'affection se vérifie en présence de l'atteinte de deux membres d'une même famille dans trois cas [les cas 2 et 3, 14 et 20 et 30 et 33 (tableau I)].

L'âge du début de la maladie varie entre trois et 13 ans. Une bonne proportion des cas sont rencontrés à l'âge de cinq ans, de six ans et à l'âge de huit ans (figure 1), la période d'observation s'étend de deux à 16 ans avec une valeur moyenne autour de 10 ans comme l'indique la figure 2. Malheureusement, il s'agit là de périodes d'observation qui couvrent tous les cas présentés et l'intervalle entre la fin de la maladie et le calcul de l'évaluation clinique n'est pas si élevé, avec une moyenne de 8,3 ans. La moyenne du temps d'observation dans le groupe des malades soumis à l'évaluation anatomo-radiologique est encore un peu moins élevée. Cette dernière moyenne cependant nous importe moins, les valeurs mathématiques retrouvées au cours de l'étude des

TABLEAU I

Données complètes et détaillées de nos 44 cas

Cas n°	Côté	Age du début	Intervalle avant consultation	Premier signe clinique	Sexe	Période d'observation (années)	TRAITEMENT EN MOIS					RÉSULTATS FINALS					Indice anatomique (pourcentage)
							Plâtre	Béquilles	Appareil	Autres	Total	Age actuel	Douleur	Activité	Mouvement	Image radiologique	
1	G	6	1 a	D-B	M	5	4 1/2	—	18	—	22 1/2	11	5	5	5	4	93
2	D	5	6 m	D-B	M	5	—	—	24	—	28	10	5	5	5	4	58
3	G	5	6 s	B	M	15	6	2	—	—	9	20	4	5	4	3	73
4	D	5	6 m	B	F	14	—	—	24	—	27	19	4	4	4	4	85
5	D	5	1 m	B	F	2	—	—	13	T.10	13	7	5	4	4	4	95
6	G	5	6 m	B	M	5	—	—	—	—	9	10	5	5	5	4	87
7	G	5	5 a	B	M	8	2	—	—	—	12	13	5	4	4	4	—
8	D	8	18 m	D-B	M	3	—	6	12	—	12	11	5	4	4	4	55
9	G	9	1 s	D-B	M	13	2	—	18	—	26	22	5	5	5	5	88
10	D	6	9 m	D-B	M	11	3	—	—	—	15	22	5	5	5	5	70
11	D	8	4 m	D-B	M	8	2	11	—	—	13	17	4	5	2	2	84
12	D	6	3 m	B	M	4	—	—	18	SS10 T 30	29	10	5	4	4	3	—
13	D	10	6 m	D-B	M	3	—	6	18	—	24	13	5	5	5	3	82
14	D	5	18 m	T0B	M	11	13	10	—	—	23	16	5	5	5	5	92
15	D	5	12 m	D	M	9	7	1/4	—	—	7 1/4	14	5	5	5	4	76
16	G	11	3 m	D-B	M	13	4	1/2	—	—	24	24	4	5	5	2	87
17	G	5	12 m	D-B	M	13	2	—	—	—	2	18	5	5	4	4	74
18	D	9	1 m	D	M	3	—	3	24	—	27	12	5	5	5	5	84
19	D	3	2 s	D	M	10	4	1	—	—	5	13	5	4	4	3	74
20	D	10	1 s	D-B	F	13	4	6	—	—	10	23	5	5	5	4	79
21	G	13	24 m	D-B	M	6	6	—	—	—	7	19	4	4	4	3	81
22	D	8	2 m	D	M	4	—	1	15	—	16	12	5	5	5	3	64
23	G	6	1 s	D-B	M	8	1 1/2	36	—	—	37 1/2	14	4	4	4	4	81
24	D	4	1 s	D-B	F	5	—	—	24	—	24	9	5	5	5	4	91.5
25	D-G	5	12 m	B	M	6	5	—	—	—	5	12	5	5	5	4	74
26	D-G	5	1 m	B	M	5	—	12	—	—	12	10	5	5	5	4/7	—
27	D-G	3	2 s	B	M	14	4	—	—	—	4	17	4	5	4	3/3	—

B. MALADES NON EXAMINÉS

Cas N°	Sexe	Côté	Age du début	Intervalle avant consultation	Premier signe	TRAITEMENT EN MOIS				RÉSULTATS FINALS			Age actuel	Période d'observation
						Plâtre	Béquille	Appareil	Total	Douleur	Activité	Indice anatomique		
28	M	D	8	12 m	D+B	3	—	—	3	5	5	—	21	13
29	M	M	5	1 m	D+B	2	—	24	26	5	5	81	8	3
30	M	G	6	6 m	D+B	3	—	12	15	5	5	77	10	4
31	M	G	8	3 m	D	15	—	—	15	4	4	—	18	10
32	M	G	7	6 m	B	1	12	—	14	4	4	85	11	4
33	M	D	8	3 m	B	12	12	—	24	5	4	—	21	13
34	M	G	8	12 m	D-B	7	12	—	19	4	5	75	20	12
35	M	G	9	3 m	B	12	—	—	18	5	5	—	24	9
36	M	G	5	2 m	D+B	10	11	—	24	5	5	—	12	7
37	M	D	6	4 m	B	16	—	—	16	4	4	75	12	—
38	M	G	5	1 m	B	12	—	—	12	5	5	80	7	2
39	M	D	8	1 m	D-B	1 1/4	6	—	7 1/4	4	5	—	19	11
40	M	D	13	6 m	D-B	1 1/4	6	—	7 1/2	4	5	—	24	11
41	M	D	8	1 m	B	—	—	24	24	5	5	75	12	4
42	M	D	5	48 m	B	2	6	18	36	5	5	—	8	3
43	M	D	8	6 m	D	—	—	—	6	3	5	—	24	16
44	M	G-D	6	12 m	D	6	—	—	6	4	4	—	11	11

LÉGENDES : D : droit ; G : gauche ;  
a : année ; m : mois ; s : semaine ;  
SS : Snyder Slings ;  
T : traction.

T0 : température ;  
D-B : douleur et boiterie ;  
M : sexe masculin ; F : sexe féminin.

TABLEAU II

Répartition des cas de 1950 à 1965

GROUPE DES MALADES	Nombre de cas
Examinés .....	27
Non examinés .....	17
Total .....	44
Evaluation : a) méthode de Heyman et Herndon .....	30
b) méthode de Ratliff .....	27

résultats anatomiques étant correspondantes à un pronostic objectif éloigné.

## MÉTHODE D'APPRÉCIATION

Le souci de tout orthopédiste qui traite une ostéochondrite primitive de la hanche est sans doute d'obtenir en fin de traitement une tête fémorale la plus sphérique possible et la plus près des critères anatomiques normaux. Malheureusement l'expérience nous montre bien que le traitement qui conduit invariablement à cette ultime image n'est pas encore découvert. Chacun, au cours de sa pratique, a eu alternativement la satisfaction d'une évolution idéale de la maladie et l'anxiété de ce qui arrivera à une hanche atteinte d'ostéochondrite où la tête fémorale est complètement détruite et bave en dehors de sa cavité, le col absent, l'acétabulum scléreux. Si, suivant la

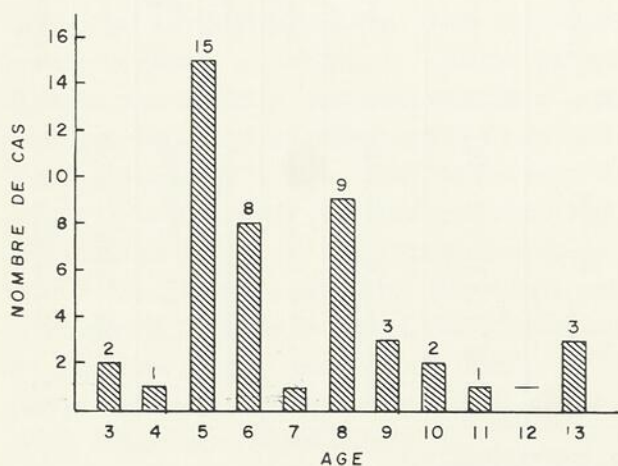


Figure 1. — Représentation de la fréquence suivant l'âge du malade à l'apparition de la maladie.

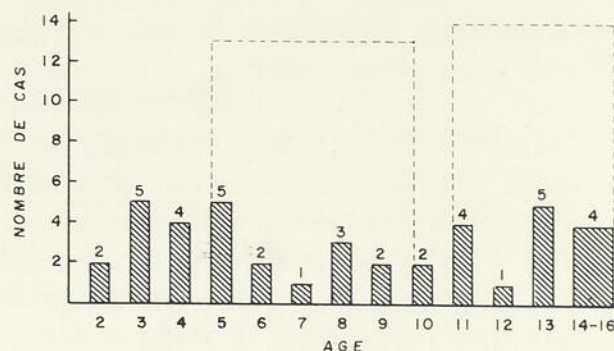


Figure 2. — Période d'observation de la maladie en années suivant le nombre de cas.

littérature, la période d'observation après la maladie s'allonge de plus en plus, les séries importantes passé l'âge de 25 ans sont rares et elles ne comprennent que peu de cas (4, 10, 18 et 23). Bien plus les critères d'évaluation ne sont pas encore standardisés et on retrouve dans la littérature une pléiade de moyens différents, individualisés par chaque examinateur qui compliquent les possibilités de comparaison. Nous avons voulu dans ce travail retenir deux façons de mesurer les résultats, celles-ci nous semblent les plus objectives et les plus loin possible de la forte dose de subjectivité rattachée au système banal de bon, médiocre et mauvais.

## 1. Appréciation clinique :

Le tableau III donne un certain nombre de points décroissants à chaque degré progressif de limitation ou d'atteinte de la maladie en considérant tour à tour la douleur, l'activité, le mouvement, l'image radiologique. Suivant cette méthode, un total de 18 points ou plus correspondrait à un résultat excellent ; entre 17 et 15 points, à un résultat bon ; entre 14 et 11 points, à un résultat pauvre ; 10 points ou moins, à un résultat médiocre. Cette méthode, popularisée par Ratliff en 1955, est basée sur celle utilisée par Müller et Seddon en 1953 lors de l'évaluation de la luxation congénitale de la hanche. Comme Wansbrough et ses associés l'ont démontré (27), elle s'avère utile et elle donne des résultats comparables à celle de Heyman et Herndon (15) à condition que la période d'observation soit assez longue (figure 3). Celle-ci étant assez courte (8, 3

TABLEAU III

Méthode d'appréciation clinique

FACTEURS	Nombre de points
<b>A. DOULEUR :</b>	
a) Importante .....	1
b) Importante au mouvement, peu au repos....	2
c) Modérée, limitant l'activité.....	3
d) Légère, après station debout prolongée sans toutefois limiter l'activité.....	4
e) Aucune .....	5
<b>B. ACTIVITÉ :</b>	
a) Marche possible sur une courte distance seulement et avec difficulté.....	1
b) Marche possible sur un demi-mille.....	2
c) Marche possible sur deux milles.....	3
d) Marche possible sur une longue distance, impossibilité de faire de durs travaux ou de participer aux sports.....	4
e) Normale.....	5
<b>C. MOUVEMENT :</b>	
a) peu ou pas.....	1
b) moins de 50 pour cent (contractures fixes)....	2
c) plus de 50 pour cent (pas de contracture fixe).....	3
d) Légère limitation.....	4
e) Complet, sans limite.....	5
<b>D. IMAGE RADIOLOGIQUE :</b>	
a) Évidence grossière d'arthrose, avec perte importante de l'espace articulaire.....	1
b) Tête complètement déformée, qui bave en dehors, absence de col, occasionnellement le grand trochanter est au-dessus du niveau de la tête : « bon » espace articulaire.....	2
c) Tête très aplatie, incomplètement recouverte, col très court, sclérose précoce de l'acétabulum à l'occasion.....	3
d) Tête légèrement aplatie, recouverte complètement, col un peu court.....	4
e) Image sensiblement normale.....	5

ans) dans notre cas, elle nous renseigne sur l'état actuel des hanches malades bien plus que sur leur pronostic.

2. Appréciation anatomo-radiologique :

Eyre Brook, en 1936 (18), le premier, a eu le mérite de mesurer de façon précise la séquelle anatomo-radiologique retrouvée au niveau de la tête fémorale atteinte d'ostéochondrite. Il ne fait que peu ou pas de doute que la déformation résiduelle au niveau de la tête fémorale donne une assez bonne image de ce que sera la fonction articulaire future, mais elle pêche en ce sens que cette image mathématique de la hanche ne tient pas compte des autres déformations possibles à l'acétabulum et au col fémoral entre autres. En ce sens l'ad-

dition des indices (ou « quotients ») ajoutés par Heyman et Herndon (15) complètent le tableau anatomique de toute l'articulation (figure 3). Cette méthode mesure la profondeur et la largeur de l'acétabulum, et sa relation avec la tête fémorale en même temps qu'elle nous dit ce qui reste exactement de col fémoral. Evidemment, ce tableau n'est qu'anatomique et il ne tient pas compte de l'évaluation clinique ; mais si, comme Wansbrough et ses associés (27) l'ont découvert dans leur groupe imposant, les résultats anatomiques collent d'assez près à l'évaluation clinique, nous avons là un très bon moyen de prédire ce que sera la hanche malade dans 10 ou 20 ans.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Appréciation clinico-radiologique :

Le tableau IV donne la répartition des résultats obtenus par cette méthode. Le pourcentage très élevé (96 pour cent) des résultats excellents ou bons peut surprendre à première vue. Ce pourcentage exprime en fait le bien-être clinique manifesté par les patients durant les premières années qui suivent la maladie. Il n'est pas non plus tellement supérieur à celui des autres groupes présentés pour la même durée d'observation soit entre trois et 15 ans. Si l'on étudie d'ailleurs le détail des dossiers au tableau I : on constate qu'invariablement du point de vue de la douleur, de l'activité, du mouvement, les résultats sont interprétés comme bons ou même excellents ; ceci, malgré

TABLEAU IV

Répartition des résultats obtenus par la méthode d'appréciation clinique

RÉSULTATS	NOMBRE DE HANCHES	POUR-CENTAGE
Excellents.....	18	60
Bons.....	11	36
Moyens.....	1	3
Médiocres.....	0	0
TOTAL.....	30	100

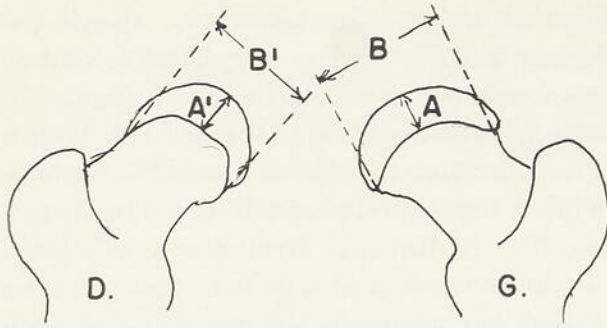


Figure 3a. — Quotient épiphysaire

HANCHE NORMALE	SYNDROME DE LEGG-PERTHES
Indice D = $\frac{A' (mm)}{B' (mm)} \times 100$	Indice G = $\frac{A (mm)}{B (mm)} \times 100$
Quotient (%) = $\frac{\text{Indice épiphysaire G.}}{\text{Indice épiphysaire D.}}$	

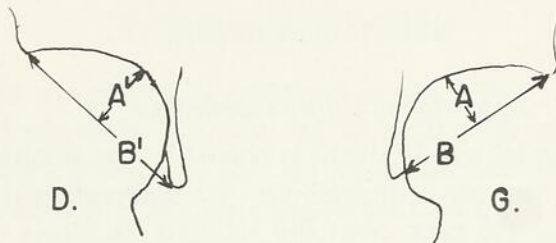


Figure 3c. — Quotient acétabulaire approximatif

HANCHE NORMALE	SYNDROME DE LEGG-PERTHES
Indice D = $\frac{A' (mm)}{B' (mm)} \times 100$	Indice G = $\frac{A (mm)}{B (mm)} \times 100$
Quotient (%) = $\frac{\text{Indice acétabulaire approximatif G.}}{\text{Indice acétabulaire approximatif D.}}$	

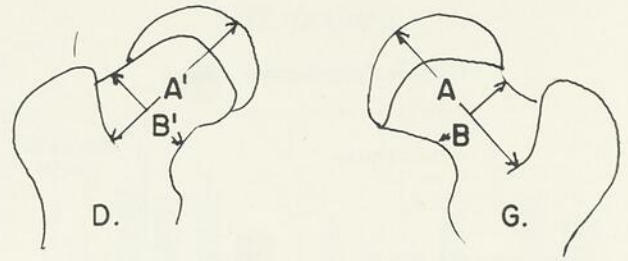


Figure 3b. — Quotient tête-col.

HANCHE NORMALE	SYNDROME DE LEGG-PERTHES
Indice D = $\frac{A' (mm)}{B' (mm)} \times 100$	Indice G = $\frac{A (mm)}{B (mm)} \times 100$
Quotient (%) = $\frac{\text{Indice tête-col G.}}{\text{Indice tête-col D.}}$	

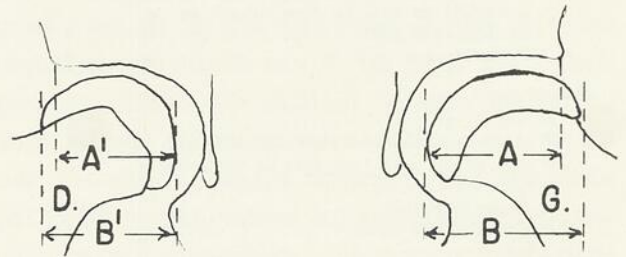


Figure 3d. — Quotient acétabulum-col.

HANCHE NORMALE	SYNDROME DE LEGG-PERTHES
Indice D = $\frac{A' (mm)}{B' (mm)} \times 100$	Indice G = $\frac{A (mm)}{B (mm)} \times 100$
Quotient (%) = $\frac{\text{Indice acétabulum-col G.}}{\text{Indice acétabulum-col D.}}$	

Figure 3a, b, c, d. — Indice anatomique (*comprehensive quotient*) de Heyman et Herndon (15) pour l'appréciation des lésions d'ostéochondrite primitive de la hanche.

l'âge, de 22 à 24 ans dans certains cas, quoique la moyenne s'étend entre 10 et 24 ans, malgré la durée d'observation, de 13 à 15 ans et surtout malgré une tête fémorale plus ou moins déformée.

Avec Ratliff (23), Wansbrough (27), Fèvre (10) et quelques autres (15 et 22), nous pouvons affirmer qu'avant l'âge de 25 ans les patients se plaignent très peu d'une hanche qui a été le siège d'une ostéochondrite dans le jeune âge.

Le tableau V indique les résultats obtenus par Ratliff (23). La comparaison avec nos propres résultats serait injuste et la différence entre les deux groupes s'explique facilement lorsque l'on compare l'âge des patients au moment de l'examen et la durée de la période d'observation. Les résultats de Ratliff se comparent beaucoup plus facilement,

on le verra, avec ceux que nous fournissons l'appréciation pronostique de Heyman et Herndon.

TABLEAU V

Résultats obtenus par Ratliff (23): l'âge des malades se situe entre 16 et 40 ans et leur période d'observation entre 11 et 30 ans avec une moyenne de 11 ans

RÉSULTATS	NOMBRE DE HANCHES	POUR-CENTAGE
Excellents.....	19	38
Bons.....	19	38
Moyens.....	7	14
Médiocres.....	5	10
TOTAL.....	50	100

2. *Appréciation anatomo-radiologique :*

Au tableau VI sont exposés les résultats du présent groupe selon l'appréciation mathématique de Heyman et Herndon. Quatre autres groupes appréciés selon les mêmes critères lui sont comparés. On remarquera que les chiffres varient beaucoup d'un auteur à l'autre. La meilleure série est sans doute celle qui comprend le plus grand nombre de cas avec, en même temps, la plus longue période d'observation. S'agit-il là d'un témoignage en faveur de la forme de traitement employée par Wansbrough et ses associés (27), ou bien les résultats s'améliorent-ils avec les années ?

Les cas jugés mauvais (les cas 2, 8 et 21) n'ont qu'une courte durée d'observation à partir du début de la maladie, soit 3, 5 et 6 ans. Par contre, les figures 6 et 7 suggèrent un effet bénéfique de la croissance sur ces hanches malades. Nous imaginons facilement un remaniement naturel de la tête et du col fémoral au cours de cette période riche en activité architecturale. De la sorte, nous nous attendons à voir la plupart des hanches malades s'améliorer avec la croissance. Par contre, lorsque l'atteinte a été telle que de lourds dommages ont handicapé la plaque métaphysaire, l'image anatomique à la soudure épiphysaire pourrait bien être pire que celle rencontrée au terme de la maladie.

Nous ne saurions expliquer de façon appropriée la supériorité de l'un ou de l'autre des résultats par le mode de traitement orthopédique. Si l'on consulte le relevé de la littérature depuis le début du siècle, relevé fait par Goff (11 et 12), on ne peut que douter du meilleur traitement orthopédique

suggéré. Tant de groupes en contradiction ont jalonné l'évolution de ce traitement, que nous sommes tenté de croire avec Mindell et Sherman (19), à la similitude des résultats peu importe le mode de thérapie employé. Manifestement si à l'aide du tableau 1 nous tentons de favoriser une forme de traitement particulière, nous manquons d'arguments d'ordre statistique. Les résultats bons se rencontrent dans un mode ou dans l'autre. Quant aux cas interprétés comme mauvais, leurs dossiers ne sont pas assez nombreux pour affirmer quoique que ce soit.

Le groupe qui présente le plus grand nombre de points communs avec le nôtre est celui de Chung et Moe (4) qui contient 29 cas, et dont la période d'observation moyenne est de 10,6 ans (8,5 ans pour le nôtre). Si nos résultats mauvais sont plus élevés par rapport à ce groupe, par contre le pourcentage des hanches satisfaisantes (excellentes et bonnes) est supérieur, soit 60 pour cent contre 41 pour cent. Ce pourcentage global rejoint d'ailleurs un peu plus celui des autres groupes.

AUTRES FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER  
LES RÉSULTATS

1. *Intervalle entre le début de la maladie et le début du traitement :*

On a souvent dit que le stage de destruction de la tête au moment de l'institution des traitements influençait beaucoup l'image définitive de l'affection. L'application du traitement au stade profondément dégénératif de la maladie va sans doute

TABLEAU VI

*Résultats de l'indice anatomo-radiologique d'après quelques auteurs*

AUTEURS	Nombre de cas	RÉSULTATS (pourcentage)			
		Excellents : 90 à 100	Bons : 80 à 90	Moyens : 70 à 80	Pauvres : moins de 70
HEYMAN et HERNDON.....	33	27,3	33,0	39,0	0
WANSBROUGH et coll.....	76	42,0	33,0	11,2	13,2
RALSTON.....	43	23,2	51,0	23,2	2,3
CHUNG et MOE.....	29	10,4	51,0	55,3	3,4
PRÉSENTE ÉTUDE.....	30	10,0	50,0	36,0	10,0

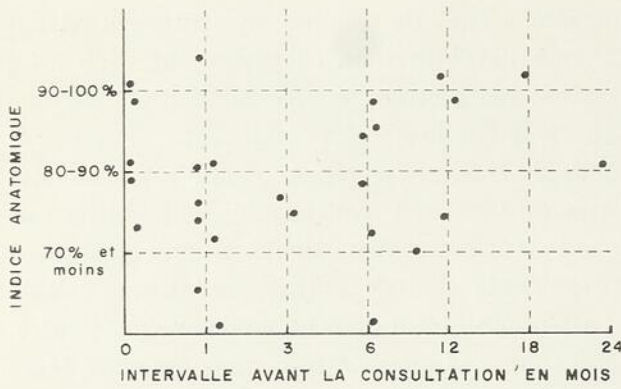


Figure 4. — Représentation graphique de l'indice anatomique par rapport à l'intervalle de temps (exprimé en mois) avant la consultation. Chaque point représente un malade.

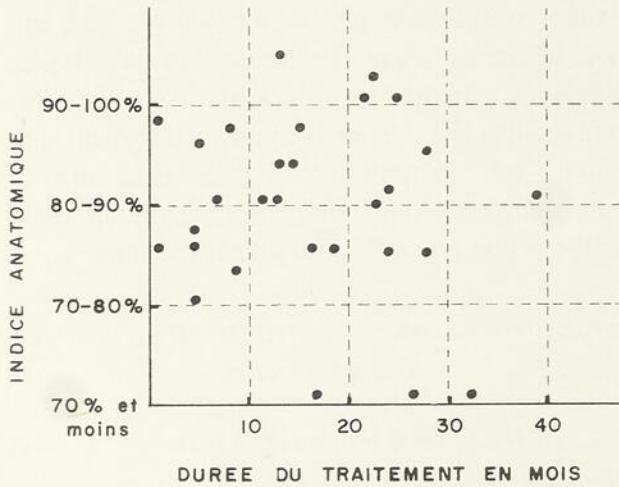


Figure 5. — Durée du traitement par rapport à l'indice anatomique. Chaque point représente un cas.



Figure 6. — Ostéochondrite en fin d'évolution chez un malade de 11 ans et dont l'indice anatomique est de 65 pour cent.

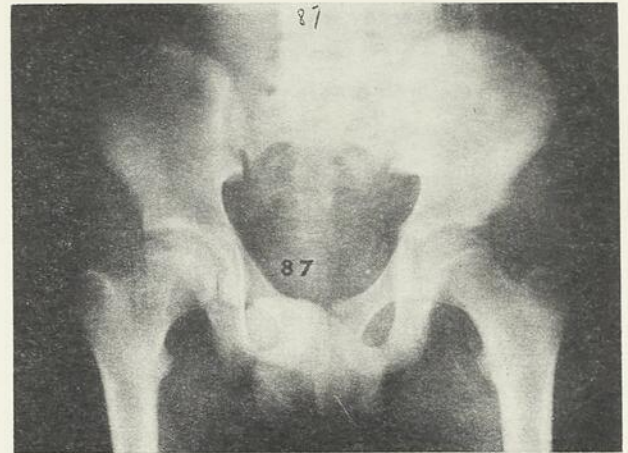


Figure 7. Radiographie du même patient (figure 6) à l'âge de 14 ans et dont l'indice anatomique est maintenant de 87 pour cent.

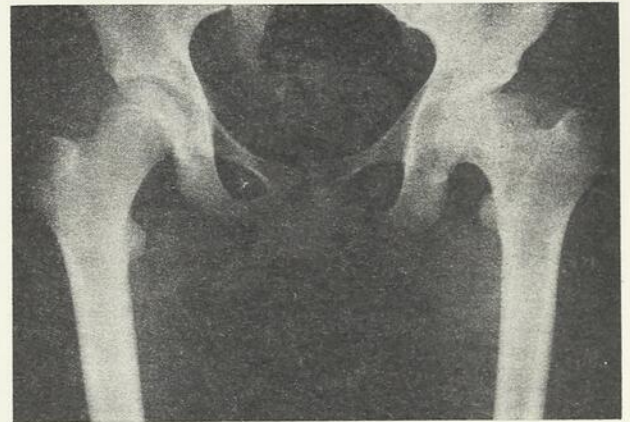


Figure 8. Résultats du traitement, l'indice anatomique est de 75 pour cent.



Figure 9. Résultats du traitement, l'indice anatomique est de 84 pour cent.

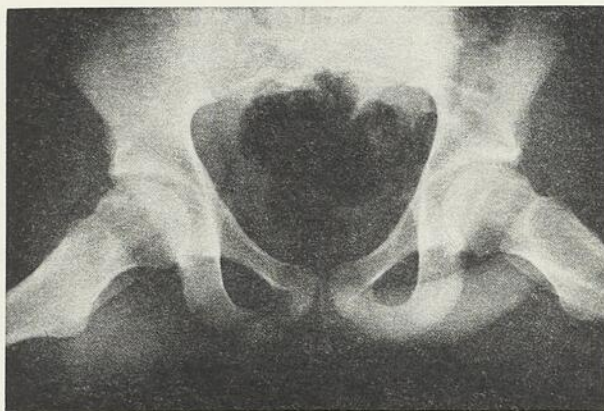


Figure 10. Radiographie prise chez le même malade (figure 9). L'indice anatomique est de 84 pour cent.

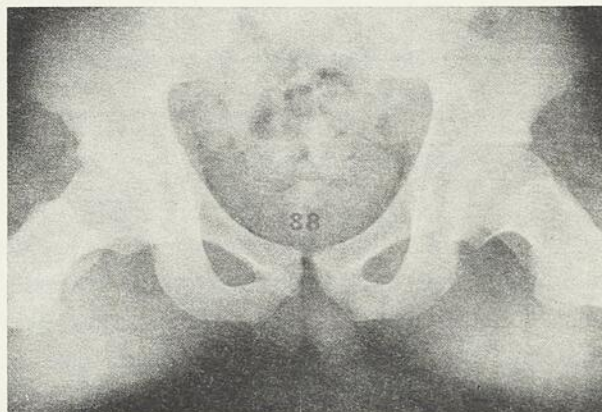


Figure 12. Radiographie prise chez le même malade (figure 11). L'indice anatomique est de 88 pour cent.

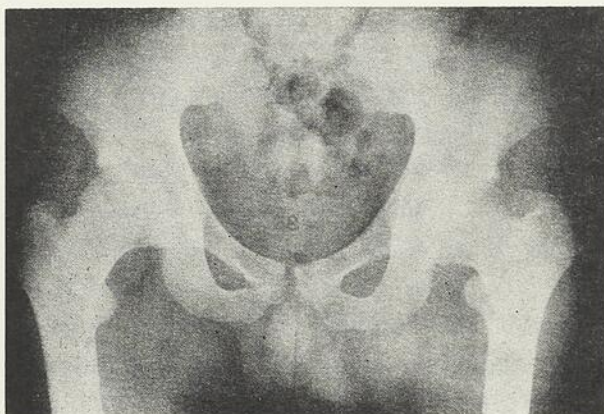


Figure 11. Résultats du traitement, l'indice anatomique est de 88 pour cent.

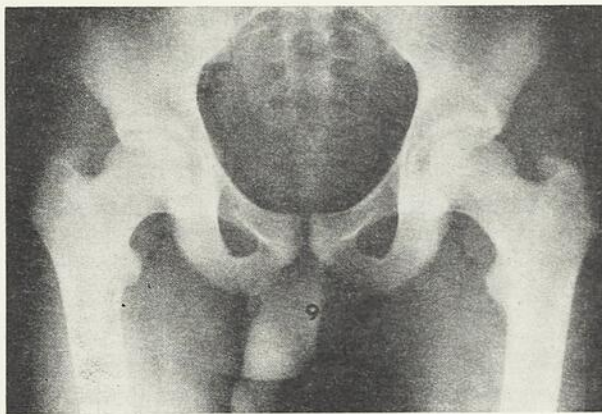


Figure 13. Résultats du traitement, l'indice anatomique est de 92 pour cent.

assombrir le pronostic. Au point de vue pratique, nous avons été frappés, en regardant les clichés de plusieurs malades qui ont attendu de six mois à un an avant de consulter, du stage peu avancé de la maladie. Se peut-il, comme Ralston (22) l'affirme, que la maladie n'évolue pas toujours progressivement, surtout au début, et qu'elle comporte des épisodes de rémission !

Si l'on accepte le début des troubles subjectifs comme le début de la maladie, l'intervalle avant l'institution du traitement n'aurait aucune influence, comme l'indique la figure 4 ; celle-ci distribue le nombre de cas dans chaque catégorie de résultats selon le temps où ils ont consulté.

#### 2. Age au début de la maladie :

Le tableau VII indique un résultat moyen et un résultat mauvais aux âges respectifs de 11 et de

13 ans. On constate quand même deux bons résultats chez les malades porteurs de la maladie à

TABLEAU VII

Résultats du traitement chez les malades entre les âges de trois et 13 ans.

ÂGE AU DÉBUT DE LA MALADIE	RÉSULTATS			
	Excellents	Bons	Moyens	Médiocres
3	—	1	—	—
4	—	1	1	—
5	2	1	1	1
6	1	2	2	—
7	—	—	—	—
8	—	2	2	1
9	—	2	2	—
10	—	—	—	—
11	—	1	1	—
12	—	—	—	—
13	—	—	—	1

10 ans. Nous serions enclin à croire avec Chung (4) que l'âge tardif ne conduit pas nécessairement à un mauvais pronostic.

### 3. *Durée totale du traitement :*

La durée du traitement varie nécessairement avec l'intensité de l'atteinte et la durée même de la maladie. Les critères de cessation de ce traitement sont en général ceux de Fergusson (9) : « Aucune zone nouvelle de condensation dans la tête fémorale depuis deux mois et aucune zone dense dans les lignes de force des travées osseuses » ou bien on attend tout simplement que la tête se soit reconstruite dans sa plus grande partie. On constate à la figure 5 que certains patients n'ont quand même pas attendu ce stage. Bien plus, parmi ceux qui n'ont porté que des béquilles pendant plusieurs mois, on sait pertinemment que certains ont, comme l'a avoué un patient..., « laissé ses béquilles contre la clôture pour aller jouer sa partie de balles ».

Les résultats ne sont pas nécessairement pires pour ceux-là. Nous n'irions pas jusqu'à omettre tout traitement des sujets atteints d'ostéochondrite, mais comme déjà plusieurs l'ont souhaité, un groupe de cas non traités suivis pendant une assez longue période serait sûrement intéressante.

### 4. *Pourcentage d'atteinte de la tête du fémur :*

Fergusson (8), parmi d'autres (20), est un partisan de cette théorie qui veut que plus l'atteinte est importante au cours de la maladie plus le résultat est mauvais. En effet, il semble vrai de dire que les atteintes antérieures ou marginales ont un meilleur pronostic que les atteintes complètes. Dans l'espoir de vérifier cette assertion, nous avons dans la plupart des cas mesuré selon la méthode de Ralston le pourcentage de fragmentation par rapport à la tête entière.

Le meilleur chiffre, soit 40 pour cent, correspondait à un indice anatomique de 93 pour cent. La plupart des pourcentages calculés correspondaient entre 50 et 60 pour cent, valeur aisément retrouvée dans la majorité des cas. Deux cas où il nous semblait y avoir une atteinte complète, ont donné des indices anatomiques de 80 et 58 pour cent.

Probablement que le degré d'atteinte a une influence, et probablement que Fergusson a raison de laisser marcher plus tôt ceux qui ont une lésion limitée de la tête fémorale.

### COMMENTAIRES

Il nous semble donc que le résultat immédiat de l'ostéochondrite juvénile de la hanche soit bon au moins jusque vers l'âge de 25 ans. Les dernières séries publiées, dont celle de Wansbrough et ses associés (27), qui présentent des patients dont la moyenne d'âge est de 25 ans ou plus, démontrent clairement la discordance entre le résultat immédiat et le résultat tardif. On souhaiterait bien sûr revoir tous les patients à l'âge 40 ans, et l'on se demande avec St. Clair et Strange (25) pourquoi ceux qui ont souffert d'ostéochondrite ne consultent justement pas à cet âge-là !

Quoiqu'il en soit, en regard des séries actuelles, l'évaluation anatomique globale (*comprehensive quotient*) de Heyman et Herndon nous semble être d'une bonne valeur pronostique, valeur relative il est vrai puisqu'il existe encore bien des hypothèses non confirmées. Avant la soudure épiphysaire, plusieurs facteurs peuvent entrer en jeu au niveau de la plaque métaphysaire et changer tout à fait l'allure de la tête fémorale. Quand la hanche parvient à l'âge adulte, l'indice reste-t-il le même ? Katz (17) soutient ce point tandis que d'autres prétendent le contraire. Malgré ces divergences, la formule de Heyman et Herndon semble être vraiment utile dans l'évaluation clinique tardive de ces malades.

Notre expérience ne nous permet pas de préférer un traitement à un autre. Il est logique qu'il faudrait soulager la hanche du lourd fardeau de la gravité ; mais pour suivre la loi de Wolff l'immobilisation ne devrait cependant pas être complète, ceci afin de permettre certains mouvements.

L'étiologie obscure de la maladie ne permet pas un traitement médical uniforme et vraiment efficace. On pourrait mentionner à titre d'exemple l'échec de Ponseti (21) quand il propose la L-triiodothyronine, sans oublier les traitements combinés à base d'œstrogène et d'extraits thyroïdiens (14) qui nous apparaissent non proportionnés et

même dangereux. Goff (11 et 12) propose de petites doses quotidiennes de tétracyclines. Ce traitement, quoiqu'assez empirique, agit favorablement sur l'évolution de la maladie et les résultats obtenus dans son dernier groupe laissent entrevoir la possibilité d'une limitation du stade de la destruction.

L'ostéotomie sous-trochantérienne (1), qui réduit les complications vasculaires semble encourageante et suivant à peu près le même principe, Salter (24) préconise l'ostéotomie innommée dans le traitement chirurgical de l'ostéochondrite.

#### CONCLUSIONS

Cette étude d'un groupe de 44 cas, répartie sur une période de 15 années, nous a permis de constater les heureux effets immédiats qui suivent l'ostéochondrite de la hanche. Par contre, à l'aide de l'indice anatomique ou *comprehensive quotient* de Heyman et Herndon auquel nous attribuons une valeur pronostique, on peut douter de la persistance de ces bons résultats chez les patients âgés de plus de 25 ans. Ce qui nous amène à rechercher un mode de traitement qui conduise vraisemblablement à un meilleur résultat anatomique en même temps qu'il raccourcisse la durée de la maladie.

#### REMERCIEMENTS

Nos remerciements vont aux docteurs R. Pagé et J.-J. Ferland pour nous avoir fourni l'occasion de consulter les dossiers de leurs malades et nous avoir permis de les inclure dans ce travail.

Nous sommes reconnaissants au Service de radiologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus pour leur coopération à l'examen des nombreuses radiographies. Mademoiselle Drolet, secrétaire de la bibliothécaire de l'Hôpital, mérite aussi notre considération pour la copie et la correction des épreuves.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. AXER, A., Subtrochanteric osteotomy in the treatment of Perthes' disease, *J. Bone & Joint Surg.*, **47-B** : 489, 1965.
2. BEAU, A., et LESURE, J., L'ostéochondrite de la hanche, *Rev. méd. Nancy*, **85** : 816, 1960.

3. CATHRO, A. J. M., et KIRKALDEZ-WILLIS, W. H., Treatment of Perthes' disease of the hip by cancellous bone grafting, *J. Bone & Joint Surg.*, **45-B** : 284, 1963.
4. CHUNG, S. M. K., et MOE, H., Legg-Calvé-Perthes' disease : clinical radiographic correlations, *Clin. Orthop.*, **41** : 123, 1965.
5. EMERICK, R. W., CORRIGAN, K. E., JOISTAD, A. H., et HOLLY, L. E., Thyroid function in Legg-Calvé-Perthes' disease : a new approach to an old problem, *Clin. Orthop.*, **4** : 160, 1954.
6. EVANS, D. L., et LLOYD-ROBERTS, G. C., Treatment in Legg-Calvé-Perthes' disease, *J. Bone & Joint Surg.*, **40-B** : 182, 1958.
7. EYRE-BROOK, A. L., Osteochondritis deformans coxae juvenilis or Perthes' disease, *Brit. J. Surg.*, **24** : 166, 1936.
8. FERGUSON, A. B., Jr., Orthopaedic surgery in infancy and childhood, 2<sup>e</sup> éd., *Williams & Wilkins*, (Baltimore), 1963.
9. FERGUSON, A. B., Jr., Synovitis of the hip and Legg-Perthes' disease, *Clin. Orthop.*, **4** : 180, 1954.
10. FÈVRE, M., et LAGRANGE, J., Réflexions sur 40 cas de *coxa plana*, *Rev. Chir. Orthop.*, **42** : 44, 1956.
11. GOFF, C. W., Legg-Calvé-Perthes' syndrome and related osteochondroses of youth, *Charles C. Thomas*, (Springfield), 1954.
12. GOFF, C. W., Influence of small daily doses of tetracycline on the clinical courses of Legg-Calvé-Perthes' syndrome, *Clin. Orthop.*, **38** : 71, 1965.
13. GOFF, C. W., Legg-Calvé-Perthes' syndrome : an up-to-date critical review, *Clin. Orthop.*, **22** : 93, 1962.
14. GUERITEE, N., DUCROQUET, J., et DUCROQUET, P., Propositions d'un traitement médical original de l'ostéochondrite juvénile de la hanche, *Sem. Hôp. Paris*, **52** : 3042, 1959.
15. HEYMAN, C. H., et HERNDON, C. H., Legg-Calvé-Perthes' disease, *J. Bone & Joint Surg.*, **32-A** : 767, 1950.
16. HOWORTH et PONSETI, cités par STRANGE, F. G., et ST. CLAIR, *The hip*, *Heineman*, (Londres), 1965.
17. KATZ, J. F., Legg-Calvé-Perthes disease : results of treatment, *Clin. Orthop.*, **10** : 61, 1957.
18. LAGRANGE, J., RIGAUT, P., GUIVARCH, J., et GUYON-VARCH, G., L'ostéochondrite primitive de la hanche, *Gaz. méd. France* : 113, 1964.
19. MINDELL, E. E., et SHERMAN, M. S., Late results in Legg-Perthes' disease, *J. Bone & Joint Surg.*, **33-A** : 1, 1951.
20. O'GARRA, J. A., The radiographic changes in Perthes' disease, *J. Bone & Joint Surg.*, **41-B** : 465, 1959.
21. PONSETI, I. V., et COTTON, E. L., Legg-Calvé-Perthes' disease : pathogenesis and evolution : failure of treatment with L-triiodothyronine, *J. Bone & Joint Surg.*, **43-A** : 261, 1961.
22. RALSTON, E. L., Legg-Calvé-Perthes' disease : factors in healing, *J. Bone & Joint Surg.*, **43-A** : 249, 1961.
23. RATLIFF, A. H. C., Pseudocoxalgia : a study of late results in the adult, *J. Bone & Joint Surg.*, **38-B** : 498, 1956.
24. SALTER, R., Communication, *Hôpital Sainte-Justine (Montréal)*, 1965.
25. STRANGE, F. G., et ST. CLAIR, *The hip*, *Heineman*, 1965.
26. TRUETA, J., The normal vascular anatomy of the human femoral head during growth, *J. Bone & Joint Surg.*, **39-B** : 358, 1957.
27. WANSBROUGH, R. M., CARRIE, A. W., WALKER, N. F., et RUCKERHAUER, G., *Coxa plana*. Its genetic aspects and results of treatment with the long Taylor Walking Caliper, *J. Bone & Joint Surg.*, **41-B** : 135, 1959.

## RAPPORT PRÉLIMINAIRE SUR L'EMPLOI DU CORPS JAUNE EN CANCÉROLOGIE DE L'ENDOMÈTRE ET DU SEIN \*

T. HAKAMI et F.-X. DEMERS,  
*Hôpital de l'Enfant-Jésus.*

Nous avons choisi dans le fichier de l'un de nous, trois observations cliniques qui illustreront nos constatations, nos résultats et nos espérances, dans l'utilisation des injections d'hormones du corps jaune lors des récurrences d'adénocarcinomes de l'endomètre ou du sein.

### *Première observation (dossier 196-031) :*

Le 29 juillet 1965, une patiente de 62 ans, opérée il y a trois ans pour épithélioma de l'endomètre, est hospitalisée pour récurrence à toute la paroi antérieure et postérieure du vagin. Une biopsie confirme le diagnostic : métastase d'un adénocarcinome de l'endomètre. La radiothérapie et l'application locale de radium, pour être utiles, exposeraient de façon certaine notre patiente à des fistules. La chirurgie serait des plus mutilante : le cartonnage néoplasique vaginal se rend à la muqueuse rectale et le bas-fond vésical est œdématisé à son contact avec le vagin.

Nous optons donc pour un traitement avec des hormones du corps jaune, tel que préconisé par Kelley et Baker en 1961 (1), en y associant un médicament cytotoxique, le cyclophosphamide (Procytox). Pour une durée de 20 jours à partir du 29 juillet 1965, notre patiente prend 200 mg de Procytox par jour soit, au total, 80 comprimés. A partir de la même date et jusqu'au 21 octobre 1965, elle reçoit 34 injections intramusculaires de 100 mg de Depo-Provera. Lors de l'examen effectué à la fin du traitement, le vagin est souple, il n'y

a aucune perte sanguine et aucune trace de lésion. Des examens cytologiques faits à tous les mois depuis ce temps ont toujours donné le résultat : Négatif I. La valeur œstrogénique varie entre 30 et 40. Notre patiente se sent très bien et elle est surprise qu'on s'occupe encore d'elle.

### *Deuxième observation (dossier 214-975) :*

Hystérectomisée à 65 ans le 23 juin 1964 pour polypes et adénocarcinome de l'endomètre, les examens de cytologie vaginale donnent des résultats négatifs du 23 juillet 1964 au 22 septembre 1966. Elle nous revient alors accusant des pertes sanguines légères. Un examen au spéculum et un examen gynécologique sont sans particularité mais la cytologie donne le résultat : Positif V. Notre patiente reçoit alors 24 injections de 100 mg de Depo-Provera. Le 20 octobre 1966, les constatations cliniques sont négatives ; cependant, la cytologie est toujours : Positif V. Nous associons au traitement hormonal du Procytox, 50 mg *per os* q.i.d., et nous espérons que la lésion disparaîtra sous l'effet des médications associées.

### *Troisième observation (dossier 5027) :*

Le 6 avril 1965, une femme de 62 ans subit une mastectomie radicale droite pour adénocarcinome : les plans musculaires profonds sont envahis, cinq ganglions sur huit sont positifs. Le traitement chirurgical est complété par la chimiothérapie et la radiothérapie locale. La patiente souffre aussi d'un goître toxique : celui-ci est guéri

\* Travail présenté à la Société médicale des Hôpitaux universitaires le 3 novembre 1966.

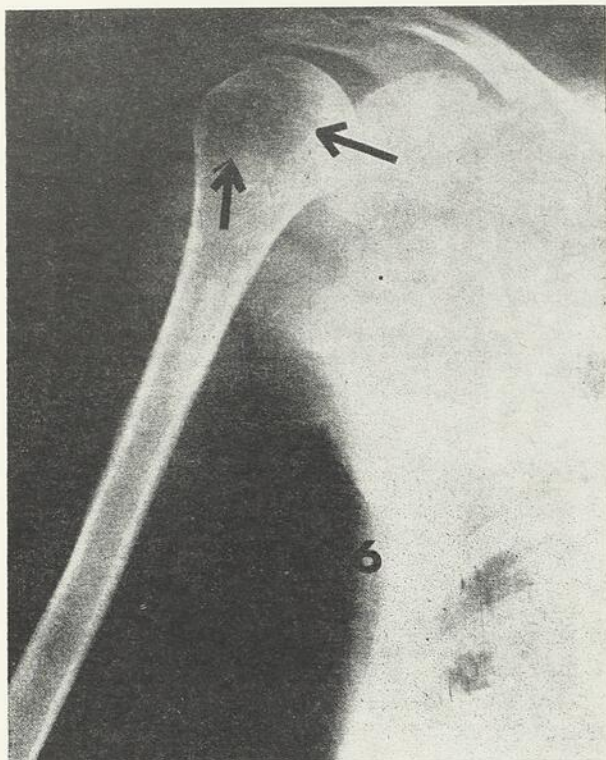


Figure 1. — Troisième observation: radiographie de l'épaule droite, le 6 juin 1966.

par un traitement à l'iode<sup>131</sup> pendant son séjour à l'hôpital.

Au cours du mois de juin 1966, la patiente doit être hospitalisée pour des douleurs multiples. La radiographie nous montre des métastases à la boîte crânienne droite, à l'humérus droit, à la région supérieure droite du sacrum et au col fémoral gauche (figures 1, 2 et 3). Notre patiente

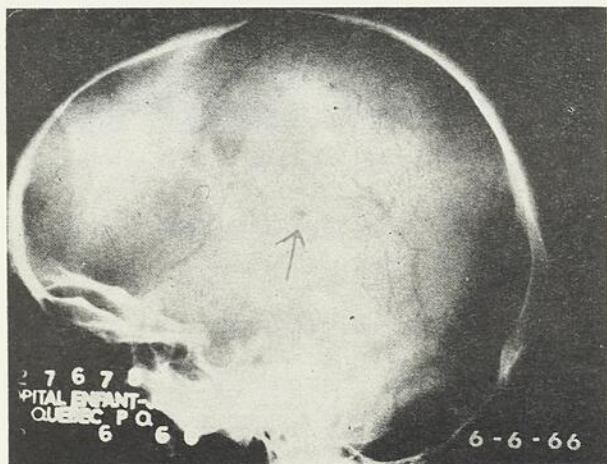


Figure 2. — Radiographie du crâne, le 6 juin 1966.

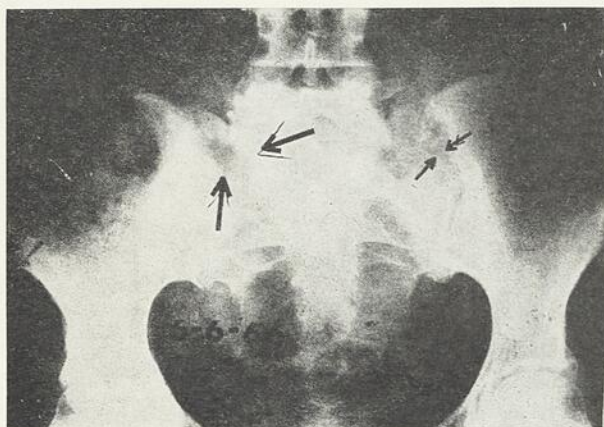


Figure 3. — Radiographie du bassin, le 6 juin 1966.

garde le lit, doit se saturer de Darvon, d'aspirine et ce, sans grand succès; malgré tout, elle est souffrante. Du 11 juillet au 26 septembre 1966, elle reçoit 37 injections de 100 mg d'hormones du corps jaune. De nouvelles radiographies sont faites au mois d'août (figures 4 et 5). Dès le mois d'août, elle ne prend plus de calmants, elle circule et elle prend part aux soins du ménage; elle a gagné neuf livres de poids, elle mange et elle dort bien. Les dernières radiographies (figures 6 à 8) confirment les conclusions du radiologiste en date du 13 octobre 1966. « En comparaison avec les examens antérieurs, il n'y a pas de changement appréciable »; il n'y a pas de nouvelles métastases visibles, celles existantes ne semblent pas avoir évolué.

Des cytologies vaginales faites en série ont montré des variantes dans la valeur œstrogénique de 54 à 71. Comme chez nos autres patientes,

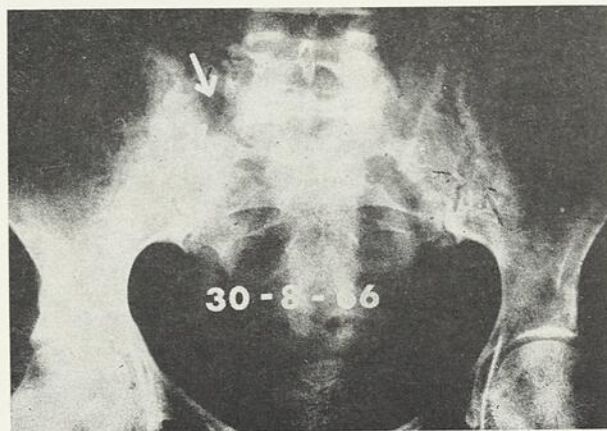


Figure 4. — Radiographie du bassin, le 30 août 1966.



Figure 5. — Radiographie de l'épaule droite, le 30 août 1966.

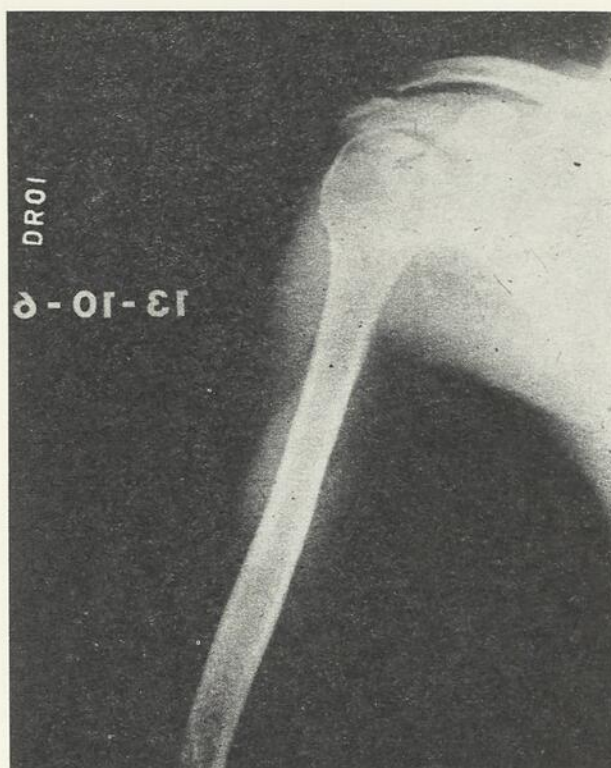


Figure 7. — Radiographie de l'épaule droite, le 13 octobre 1966.

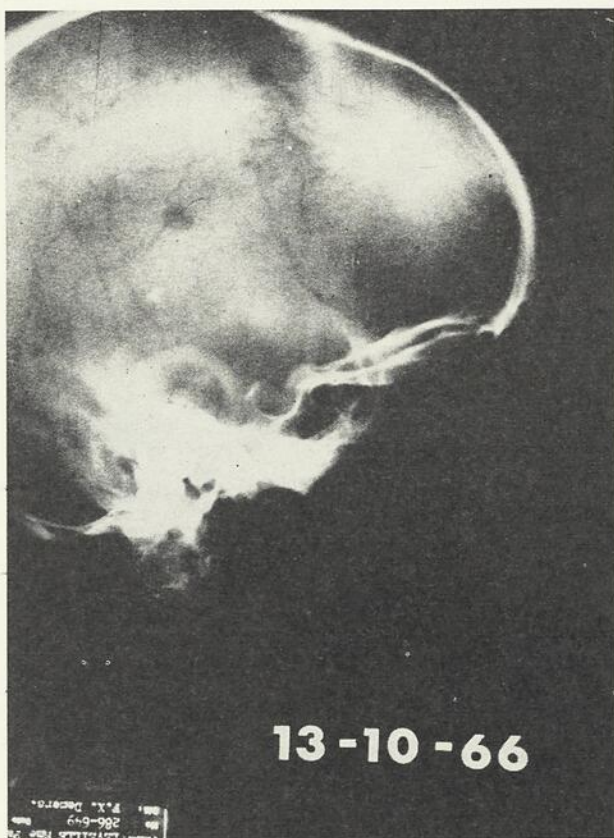


Figure 6. — Radiographie du crâne, le 13 octobre 1966.

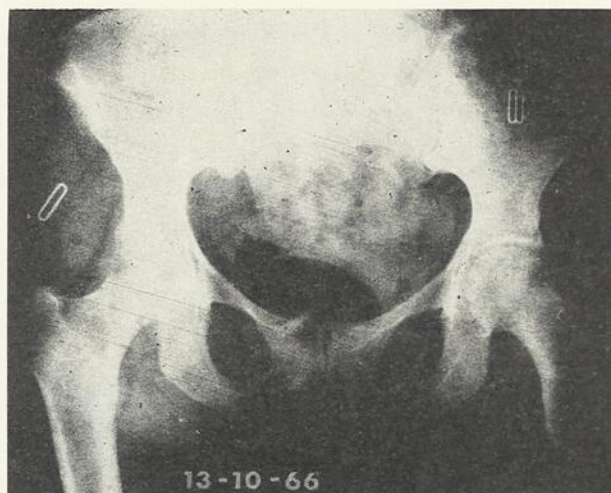


Figure 8. — Radiographie du bassin, le 13 octobre 1966.

il n'y eut jamais de manifestations cytologiques d'activité lutéinique.

#### CONCLUSION

1. Les injections de corps jaune n'ont pas amené de changement dans la valeur œstrogénique des cytologies vaginales et l'action lutéinisante ne s'est pas manifesté au niveau des cellules du vagin.

2. Les lésions de l'endomètre sont disparues rapidement en associant un agent cytotoxique au traitement hormonal.

3. Les hormones du corps jaune ont fait disparaître les douleurs, elles ont permis un gain de poids, elles ont conservé la féminité à nos patientes, elles ont arrêté l'évolution des métastases osseuses existantes et nous n'en n'avons pas vu apparaître de nouvelles, et elles nous ont permis de traiter nos patientes à domicile.

4. Malgré ces résultats heureux, il ne nous a pas été possible de déterminer la posologie idéale ; nous croyons que les injections de corps jaune ont fait vivre nos patientes plus longtemps et plus confortablement.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. KELLEY, R. M., et BAKER, W. H., Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium, *New Engl. J. Med.*, 264 : 216, 1961.
2. SHERMAN, A., Progesterone caproate in the treatment of endometrial cancer, *Obst. Gynec.*, 28 : 309, 1966.

## NEUROPATHIE RADICULAIRE HÉRÉDITAIRE AVEC PERTES DE SENSIBILITÉ:

### Étude d'une famille canadienne-française.\*

Fernand HOULD, M.D., F.R.C.P. (C), et Simon VERRET, M.D.†

Au cours de la pratique médicale, nous sommes quelquefois confrontés avec des maladies bizarres et inusitées qui nous intriguent et nous fascinent à la fois, tout spécialement si les symptômes rencontrés se retrouvent chez plusieurs membres d'une même famille.

La neuropathie radiculaire familiale sensitive s'inscrit d'emblée sous ce prédicament des maladies bizarres et rarissimes. Cette entité se caractérise par l'incidence familiale d'absence ou de déficit des sensibilités tactile, douloureuse, thermoalgésique et possiblement discriminatoire des extrémités, accompagnée de lésions mutilantes des doigts, des mains et des pieds, évoluant de pair avec une destruction progressive des tissus osseux sous-jacents.

La maladie fut décrite dans la littérature médicale française sous différentes appellations: l'acropathie ulcéro-mutilante de Thévenard (10), en 1942; l'acropathie ulcéro-mutilante pseudosyringomyélique ou pseudotabétique, et de façon classique en Angleterre, en 1951, par Denny-Brown (2).

Il n'en existerait pas plus de 40 cas bien documentés dans la littérature mondiale (1, 4 et 8). La lésion pathologique consiste dans une dégénérescence des ganglions rachidiens (2).

Le but de ce travail est de présenter une famille canadienne-française de six enfants dont quatre de ses membres sont atteints d'une maladie appa-

rentée à cette entité. Nous soulignerons au cours de ce travail, les différences qui nous semblent exister entre les deux maladies.

#### OBSERVATIONS

La famille L. (figure 1) comprend six enfants tous vivants, dont deux présentent un état de santé essentiellement normal, Richard (6 ans) et Bertrand (2 ans). On ne retrace aucune consan-

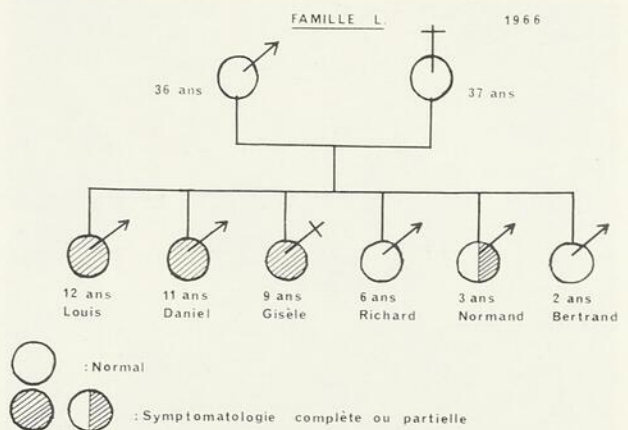


Figure 1. — Distribution de la maladie dans la famille L.

guinité chez les parents et aucune ascendance juive ou caucasienne. Le père et la mère sont d'un niveau social moyen, d'une intelligence et d'un comportement au-dessus de la moyenne. Les enfants manifestent un degré élevé d'intelligence, deux d'entre eux sont même dans une classe accélérée pour enfants surdoués.

Nous nous arrêterons surtout aux deux enfants aînés de la famille, Louis et Daniel.

\* Travail présenté à la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec, le 6 décembre 1966.

† Service de pédiatrie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus de Québec et Département de pédiatrie de la Faculté de médecine de l'Université Laval.

*Première observation :*

Louis, âgé de 12 ans, est né en 1954, à la suite d'une grossesse normale et d'un accouchement sans incident. Il présente un développement staturo-pondéral et psycho-moteur selon les normes. On ne retrace aucun antécédent infectieux particulier. L'histoire clinique se résume ainsi :

Alors que la famille résidait sur la Côte-Nord, Louis, âgé de deux ans, présente une douleur et un gonflement au pied droit : son articulation est alors immobilisée dans un cylindre plâtré pendant six semaines. A l'âge de huit ans, l'enfant consulte une deuxième fois pour une plaie minime au genou droit, apparemment consécutive à un traumatisme, plaie qui parvient difficilement à guérir au bout d'un mois. Un malaise persistant toujours à cette région, une radiographie révèle une fracture de la rotule : nous sommes en septembre 1962. Un cylindre plâtré est mis en place pour 40 jours. En décembre 1962, le malaise au genou persistant toujours, l'enfant est examiné dans un centre orthopédique de la Métropole où, une perte de substance ayant été notée à la rotule droite, une première greffe est faite, suivie d'une deuxième en 1963 et d'une troisième intervention avec prothèse de métal en 1964.

En septembre, octobre et décembre 1965, alors qu'il est âgé de 11 ans, trois autres fractures sont décelées aux membres inférieurs droit et gauche, fractures apparemment spontanées, sans souvenir de traumatisme, selon le témoignage de l'enfant et des parents. Devant l'allure déconcertante de la maladie, l'enfant est dirigé vers le Service d'orthopédie de la clinique Mayo et subit des examens élaborés en neurologie.

Au premier abord, l'aspect physique de ce patient semble normal, exception faite des cicatrices et des déformations modérées, secondaires aux fractures et aux interventions, notées aux membres inférieurs. Une anomalie, retrouvée aussi chez le père, est visible au gros orteil du pied droit et rappelle quelque peu le pied onglé (*Pferd Fuss*) dont font mention certains auteurs. Les doigts sont légèrement en baguette de tambour comme chez tous les autres membres de la famille.

L'examen neurologique, par ailleurs, révèle de grossières anomalies. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis et les cutanés plantaires en flexion. On note une diminution ou une abolition de toutes les sensibilités douloureuse (aiguille) et thermo-algésique aux extrémités. La propriété du tact est sévèrement touchée, à tel point que l'enfant ne distingue aucune pièce de monnaie quand il les recherche dans ses goussets, ni même un briquet ou un porte-clef garni. Il ne peut reconnaître aux faces plantaires deux points distants même de 10 cm. La figure 2 illustre les déficits des sensibilités et leur localisation. Sa démarche est légèrement difficile avec un polygone de base quelque peu élargi, probablement aussi en relation avec la faiblesse manifeste de sa cheville droite nécessitant depuis ce temps le port d'un appareil de soutien. En station debout

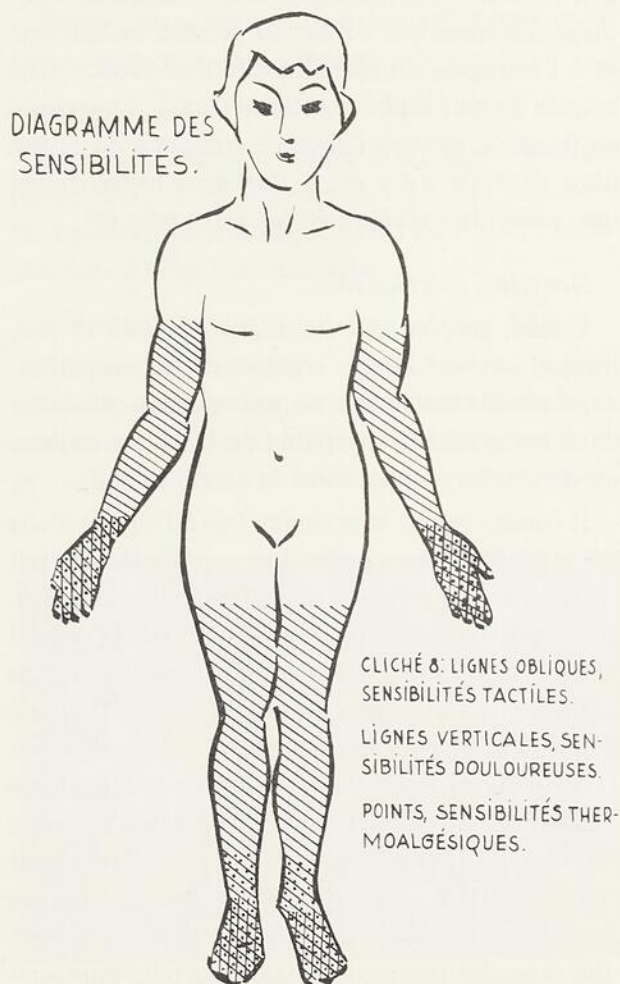


Figure 2. — Déficiences des sensibilités et leur localisation.

fixe, on note aisément la « danse des muscles jambiers ».

Tout un éventail d'explorations biologique, radiologique, électrique et anatomo-pathologique fut effectué chez ce petit malade, principalement lors de son séjour à la clinique Mayo. Nous avons obtenu toutes les données nécessaires grâce à l'amabilité du docteur Peter James Dick, neurologue à la clinique Mayo (3).

Tous les examens biologiques demeurent normaux, de la sédimentation à la chromatographie des acides aminés urinaires. Retenons les résultats suivants :

La vitesse de conduction nerveuse des faisceaux du cubital, du médian et du péroné s'avère normale. L'examen des différents groupes musculaires à l'aiguille-électrode ne montre aucune énervation. Des radiographies révèlent de multiples fractures à la rotule, au premier cunéiforme et à l'astragale du membre inférieur droit. Une biopsie du nerf saphène externe (sural), reproduite en figure 3, montre l'absence complète de grosse fibre de type « A » et, à l'examen histologique, une seule fibre myélinisée fut retrouvée (3).

#### Deuxième observation :

Daniel, garçon superintelligent, âgé de 11 ans, frappe son entourage comme étant un enfant « qui semble maladroit, ne pouvant rien retrouver dans ses goussets, incapable de lacer ses souliers ou d'attacher ses boutons de chemises ».

Il consulte pour la première fois à l'âge de 9 ans pour gonflement et lacération au deuxième orteil du pied droit ; au cours d'une baignade, il s'accrocha apparemment le pied sur le béton de la piscine sans ressentir aucune douleur et ses petits copains l'avertirent qu'il saignait au pied droit. La plaie s'infecta et la guérison ne se fit pas normalement. Il fut d'abord traité dans un centre orthopédique de Montréal, où toute une batterie d'examen furent faits (lèpre, syphilis, etc. ...) et revinrent tous négatifs. Une greffe cutanée fut même tentée sans grand succès. A l'été 1965, il présenta une nouvelle fracture au même orteil, sans souvenir de traumatisme ; la plaie récidiva et provo-

qua un syndrome plus tapageur fait d'ostéomyélite, de lymphangite et d'adénite avec œdème du membre inférieur droit, lequel syndrome régressa sur une période de plusieurs semaines avec difficulté.

Il y a quelques mois, en juillet 1966, la plaie réapparue à nouveau et est encore présente. On note une escarre (figure 4) au bout distal du

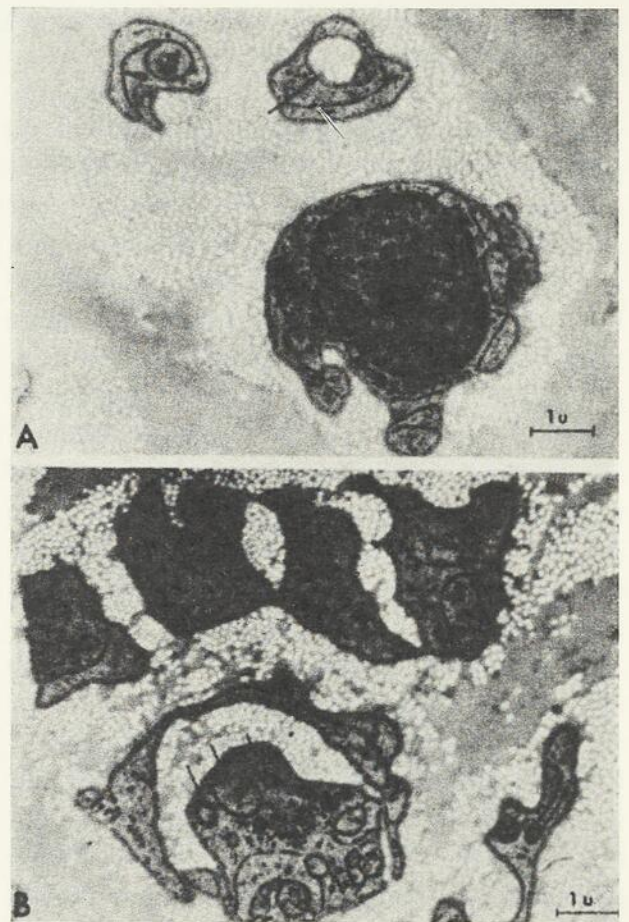


Figure 3. — a) La plus grande partie d'une fibre nerveuse est visualisée: la flèche pointe une poche de substance collagène; un noyau de cellule de Schwann dans la partie inférieure droite; b) Une autre fibre nerveuse; les flèches indiquent plusieurs fibres non myélinisées.

deuxième orteil, sans suintement. En août dernier, il présenta alors (figure 5) une rupture du point épiphysaire calcanéen droit avec déplacement en direction supérieure. On notait de plus une perte de substance accompagnant une sclérose modérée au niveau de la dernière phalange du deuxième orteil droit.

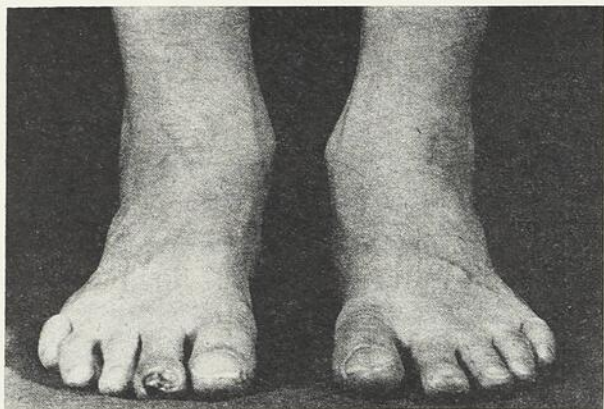


Figure 4. — Escarre au bout distal du deuxième orteil droit.

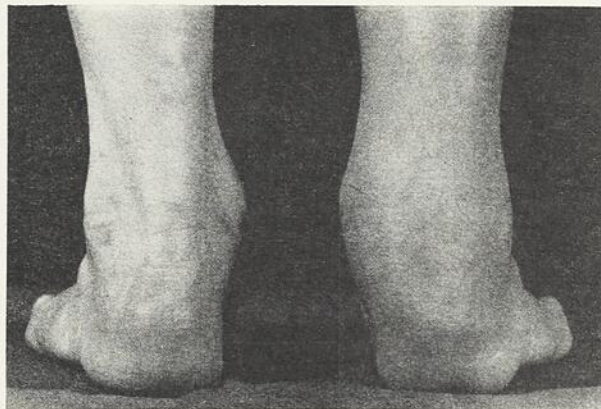


Figure 6. — Gonflement région interne cheville droite.

A l'examen de Daniel, on remarque une démarche quelque peu anormale, manquant de sûreté, laissant voir une boiterie mitigée du pied droit, lequel laisse toujours voir un léger gonflement (figure 6). Les doigts de cet enfant ont aussi l'allure en baguette de tambour (figure 7).

Les sensibilités sont perturbées chez cet enfant aussi de façon grossière. Il y a diminution des sensibilités douloureuse et tactile aux parties distales des membres inférieurs et supérieurs. La sensibilité thermique semble conservée. Il y a, à prime abord, diminution des sensations corticale et discriminatoire ; ces manifestations sont probablement rattachables au déficit de la sensibilité tactile. Ainsi, il ne peut déterminer la localisation du gros orteil dans l'espace, il ne peut faire la différenciation des textures diverses et il manifeste une diminution de la perception stéréognosique,

ne pouvant reconnaître aucun dessin à la graphesthésie — et tout ceci aux deux pieds et aux deux mains. Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis.

Rappelons brièvement les données cliniques des autres membres de la famille.

*Gisèle, 9 ans :*

Elle présenta une fracture du premier cunéiforme droit, il y a à peine un an. Les caractères de l'examen neurologique sont tout à fait superposables à ceux des deux aînés.

*Normand, 3 ans :*

Le premier symptôme observé se rattache à l'incident suivant : un jour, à la cuisine, il trempa sans broncher, ses doigts dans la tire bouillante et voulant porter à sa bouche cette tire retenue à

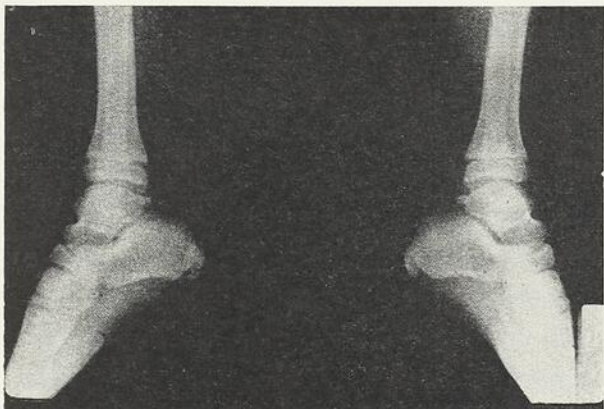


Figure 5. — Rupture du point épiphysaire calcanéen droit.

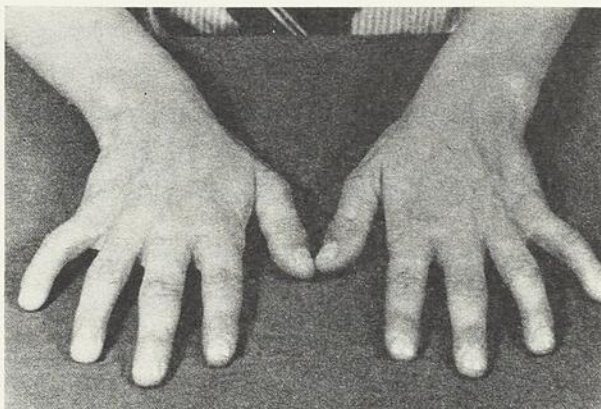


Figure 7. — Allure en baguette de tambour des doigts.

TABLEAU I

Comparaison des causes congénitales et héréditaires d'insensibilité à la douleur

PARAMÈTRES	INDIFFÉRENCE CONGÉNITALE À LA DOULEUR	NEUROPATHIE SENSITIVE CONGÉNITALE PROGRESSIVE	NEUROPATHIE RADICULAIRE SENSITIVE HÉRÉDITAIRE DE DENNY-BROWN	ACROPATHIE ULCÉRO-MUTILANTE FAMILIALE DE THÉVENARD	DISAUTONOMIE FAMILIALE DE RILEY-DAY	NEUROPATHIE SENSITIVE FAMILIALE AVEC ANHYDROSE	SYRINGOMYÉLIE	FAMILLE L.
Intelligence	Normale	Plus ou moins normale	Normale		Plus ou moins normale	Déficiente	Normale	Normale
Héréditaire	D-trisomie (13-15)	Sporadique ou occ. dominante	Dominante		Récessive	Récessive	Aucune	Récessive
Age d'apparition	Naissance	Naissance	2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> décennie		Naissance	Naissance	Jeune adulte	Enfance 1 <sup>re</sup> décennie Naissance ?
Distribution des pertes de sensibilités	Universelle	Incomplète Plus ou moins généralisée	Extrémités distales grossièrement symétriques		Incomplète	Incomplète	Mains, bras, épaules, m. inférieurs	Extrémités distales grossièrement symétriques
Perception de la température	Normale	Plus ou moins absente	Diminuée ou absente ?		Diminuée	Diminuée	Absente	Diminuée
Tact	Normal	Perdu	Diminué ou absent ?		Présent	Présent	Normal	Diminué
Réflexes	Normaux	Abolis	Abolis		Abolis	Abolis	Anormaux	Abolis
Sensation de la douleur	Présente	Abolie	Abolie		Abolie	Abolie	Abolie ou diminuée	Abolie ou diminuée
Activité mutilante	+	+	+		+	+	Ocasionnelle	+
Anatomie	Normale	Fibres myélinisées déficientes. Ganglion racine postérieure ou distalement	Fibres myélinisées déficientes. Ganglion racine postérieure ou distalement		Absence de la papille fungiforme du goût	Axone de la racine dorsale déficient. Axone zone marginale déficient	Formation de cavité intramédullaire	Absence de fibres myélinisées
Autres caractéristiques	Ne réagit pas normalement aux stimulus douloureux	Non progressive. Débilité fréquente	Progressive, lente. Algies pré-ulcéreuses ou avant toutes lésions		Labilité émotionnelle. Auto-destruction. Hyperthermie	Labilité émotionnelle. Sudation et larmes diminuées. Auto-destruction. Hypotrichose	Atrophie musculaire. Myoclonies. Douleur congénitale, etc.	Fractures. Algies précédant les lésions

ses doigts, il sursauta en percevant la chaleur à ses lèvres: il venait de se faire une brûlure du deuxième degré aux doigts sans rien ressentir.

Les deux autres enfants, soit Richard, 6 ans et Bertrand, 2 ans, sont asymptomatiques. Leur examen est également normal.

Le père, hormis l'anomalie du gros orteil droit déjà décrite, ainsi que la mère, tous deux âgés de 35 ans, sont normaux.

## DISCUSSION

Toutes ces données cliniques et spécialement neurologiques manifestes chez quatre membres de cette famille canadienne-française, ne trouvent pas facilement une explication rapide et définitive.

En fait, la situation nosologique de ces formes de neuropathies sensibles demeure mal établie. Au surplus, la diversité des appellations qui exista dans la littérature médicale jusqu'à la description

classique de Denny-Brown en 1951 (2), n'a certes pas aidé à rendre moins complexe l'identification clinique des divers types de neuropathie sensitive ; à partir des « syringomyélie familiales lombosacrées » décrites par Morvan en 1844 (6), chez les pêcheurs des côtes de Bretagne, aux « acropathies ulcéro-mutilantes » de Thévenard (1942) (10) en passant par « l'affection singulière des os du pied » décrite par Nélaton en 1852 (7) ou le « panaris analgésique » ou la « trophoneurose mutilante des pieds » des auteurs du début du siècle (11), on peut retrouver plusieurs travaux très élaborés qui remettent en question la plupart des observations antérieurement décrites jusqu'en 1951, alors que Denny-Brown, le premier, apportait une donnée anatomo-pathologique prouvant une dégénérescence wallérienne au niveau de certains ganglions rachidiens dans ces neuropathies sensitives (2).

Malgré, et surtout à cause de l'ambiguïté du problème, retenons les données majeures cliniques rencontrées chez les membres de notre famille :

- a) L'existence du facteur familial ;
- b) La diminution ou l'abolition des sensibilités tactile, douloureuse et thermo-algésique, le tact apparaissant comme l'élément le plus perturbé ;
- c) La préservation d'une intelligence normale et l'absence d'auto-mutilation chez ces malades.

A la lumière d'une synthèse inspirée des travaux de Pinsky et DiGeorge (janvier 1966) (9), attardons-nous brièvement à faire une étude comparative des signes cliniques et des critères des principales neuropathies sensitives rencontrées chez l'enfant (tableau I).

Nous pouvons, à la suite de cette étude, énoncer que la maladie rencontrée chez la famille L. est apparentée à la neuropathie sensitive héréditaire de Denny-Brown ou acropathie ulcéro-mutilante

de Thévenard, mais offrant les caractères différentiels suivants : il semble s'agir, dans notre cas, d'une maladie héréditaire récessive et présentant, à l'examen histo-pathologique du nerf saphène externe, une absence de fibres myélinisées ; ces précisions ont été apportées à la suite de l'exploration faite à la clinique Mayo (3).

#### RÉSUMÉ

Nous présentons une famille canadienne-française dont quatre des six enfants manifestent des anomalies sévères des sensibilités tactile, douloureuse et thermo-algésique associées à des lésions osseuses. Nous avons tenté d'interpréter et de classer le syndrome en fonction surtout du déficit sensitif et du caractère familial et anatomo-pathologique de la maladie.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CAMBIER, J., et LEFÈVRE, J.-P., Acropathies ulcéro-mutilantes, *Rev. Praticien*, 10 : 2043-2046, (1<sup>er</sup> juil.) 1960.
2. DENNY-BROWN, D., Hereditary sensory radicular neuropathy, *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.*, 14 : 237, 1951.
3. DICK, P. J., Sural nerve biopsy studies in inherited neuropathy, *Mayo Clinic Proceed.*, p. 742, (nov.) 1966.
4. LAMY, M., FREZOL, J., et LAUT, J., Un syndrome acropathique héréditaire, *Presse méd.*, 39 : 1837-1840, 1963.
5. LESSARD, J.-M., et POULIOT, A., Maladie de Morvan, *Laval méd.*, 18 : 1017-1032, 1953.
6. MORVAN, 1833, cité par PRICE, G. E., *Amer. J. Med. Sci.*, 146 : 386, 1913, et Van BOGÆRT, L., *Brit. Med. J.*, 17 : 367, 1957.
7. NÉLATON, A., 1852, cité par THÉVENARD, A., en 1953.
8. ORDEN, T. E., ROBERT, F., et CARMICHAEL, A., Some sensory syndromes in children : indifference to pain and sensory neuropathy, *J. Neurol., Neurosurg., Psychiat.*, 22 : 267-276, 1959.
9. PINSKY, L., et DIGEORGE, A., Congenital familial sensory neuropathy with anhydrosis, *J. Ped.*, 68 : 1-13, 1966.
10. THÉVENARD, A., L'acropathie ulcéro-mutilante familiale, *Rev. neurol.*, 74 : 193, 1942.
11. VAN BOGÆRT, L., Familial ulcers, mutilating lesions of extremities and acro-osteolysis, *Brit. Med. J.*, 17 : 367, 1957.

# UN CAS DE CHIRURGIE PULMONAIRE DROITE EXTENSIVE AVEC RÉSECTION DE LA CARÈNE ET ANASTOMOSE DE LA BRONCHE SOUCHE GAUCHE À LA TRACHÉE.

Première utilisation du SF4 dans notre milieu \*

Jean-Paul DÉCHÈNE, M. D.,<sup>1</sup>

*chef du Service d'anesthésie-réanimation,  
Hôpital Laval, Québec.*

## INTRODUCTION

Parmi les cas de cancer pulmonaire opérés dans notre milieu depuis quelques années, il y en a peu qui présentent l'intérêt chirurgical de celui qui fait l'objet du présent travail. De plus, à l'intérêt chirurgical de ce cas, se surajoute un intérêt anesthésique particulier puisqu'il coïncide avec la première utilisation, dans notre milieu, du respirateur SF4, un appareil nouveau et perfectionné de ventilation pulmonaire artificielle.

## HISTOIRE CLINIQUE

Monsieur A. L., âgé de 46 ans, est admis à l'Hôpital Laval le 13 septembre 1966. Il se plaint de toux, d'expectorations hémoptoïques, d'amaigrissement marqué, d'anorexie, de dyspnée et de points de côté thoraciques droits irradiant à l'hypochondre droit. Ses troubles ont commencé en avril 1966, et il est dirigé par son médecin traitant pour une exploration pulmonaire. Parmi ses antécédents personnels et familiaux et parmi ses habitudes personnelles, on ne note rien de particulier sauf qu'il s'agit d'un bon fumeur (un paquet de cigarettes par jour). Une radiographie pulmonaire est faite le 14 septembre 1966, elle ne montre « aucun foyer de condensation décelable au ni-

veau des deux plagues pulmonaires mais seulement une accentuation de la trame bronchique à la région paracardiaque droite ». Le 16 septembre 1966, une bronchoscopie exploratrice révèle la présence d'une grosse masse bourgeonnante obstruant quasi totalement la bronche souche droite. Une biopsie est pratiquée à cet endroit, tout près de l'éperon trachéo-bronchique. On obtient comme diagnostic histologique, celui d'un carcinome épidermoïde bronchogène.

Le 20 septembre 1966, on pratique une cavographie qui montre une arborisation importante de l'artère pulmonaire gauche ; mais à droite, l'artère pulmonaire n'est visible que jusqu'au hile, les artères lobaires droites sont très mal visualisées, signant la possibilité d'une compression extrinsèque sur l'artère pulmonaire droite à la région hilare. La cytologie, faite le 26 septembre, confirme le diagnostic d'épithélioma épidermoïde. Le patient est envoyé à la cobalt-thérapie pendant 25 séances de 200 r chacune.

Une radiographie subséquente montre une atelectasie plus marquée du lobe supérieur droit et la trachée est attirée vers la droite ; cependant une bronchoscopie de contrôle le 14 novembre 1966, révèle que sous l'effet du traitement au cobalt, la masse endobronchique a considérablement diminué de volume permettant la ventilation du poumon droit.

Entre temps, le patient se met à accuser de fortes douleurs thoraciques et une thoracotomie

\* Travail présenté devant les membres de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval, le 16 mars 1967.

1. Professeur agrégé et secrétaire du Département d'anesthésie de la Faculté de médecine, université Laval.

exploratrice droite est envisagée, même si certains médecins sont enclins à la juger inutile. A la suite d'une conférence médico-chirurgicale il est donc décidé d'allouer une dernière chance au malade qui permettra de juger en même temps de la valeur de la cobalt-thérapie préopératoire. Parmi les examens préopératoires, on note un taux de prothrombinémie à 60 pour cent et une déficience marquée de la fonction respiratoire. En effet, on note chez ce malade un volume de la réserve inspiratoire (air complémentaire), très faible et un volume résiduel quelque peu agrandi correspondant à environ 48 pour cent de la capacité totale. Il s'agit de surdistension pulmonaire possiblement d'origine mécanique et il ne semble pas y avoir de troubles de distribution alvéolaire. Par rapport à la perfusion, on peut éliminer ici un diagnostic d'emphysème pulmonaire et le sang artériel représente des valeurs sensiblement normales.

Enfin, suivant la thérapeutique préopératoire en usage dans notre milieu, le malade est digitalisé d'une façon préventive de concert avec le cardiologue.

#### PRINCIPES ET DIFFICULTÉS DE L'ANESTHÉSIE EN CHIRURGIE PULMONAIRE DROITE EXTENSIVE AVEC RÉSECTION DE LA CARÈNE ET ANASTOMOSE DE LA BRANCHE SOUCHE GAUCHE À LA TRACHÉE

Les risques opératoires et anesthésiques sont mesurés (grade 3 de la classification américaine), et la thérapeutique préopératoire est en cours. Bien plus, le jour de l'intervention est maintenant fixé au 25 novembre 1966. Il ne reste à l'anesthésiste-réanimateur qu'à visiter une dernière fois son patient, pour gagner sa confiance, compléter l'examen et décider du choix de la prémédication et de l'anesthésie. Ce choix, cependant, ne doit pas être laissé au hasard mais découler de l'application fidèle des principes en jeu dans la solution des problèmes de l'anesthésie-réanimation pour la chirurgie pulmonaire. Ces principes sont les suivants:

1. Une prémédication suffisante mais non dépressive ;

2. Une anesthésie légère ;
3. L'oxygénation la meilleure et la meilleure des ventilations ;
4. Un réveil rapide ;
5. Le maintien de l'équilibre circulatoire ;
6. L'absence de réflexes et de complications cardiopulmonaires ;
7. L'emploi d'une substance anesthésique, permettant l'usage du cautère ou du bistouri électrique ;
8. La facilité d'accès chirurgical par contrôle des mouvements respiratoires.

Au sujet des problèmes, il convient de rappeler que le malade du thorax a, la plupart du temps, une fonction respiratoire déficiente. Il est aussi cachectique comme notre malade (poids : 104 livres) dont la perte récente de poids est d'environ une quarantaine de livres ; toutes ces conditions de toxémie chronique en font un bien mauvais risque.

La création d'un pneumothorax à ciel ouvert produit un certain degré de respiration paradoxale et de ballottement médiastinal ; d'où réduction de l'air courant et de la ventilation pulmonaire chez un patient dont les réserves sont déjà diminuées.

La position latérale, la plus communément employée, favorise l'essaimage des sécrétions.

Les interventions pulmonaires sont longues et s'associent la plupart du temps à des pertes sanguines considérables, de là, le danger de choc et la nécessité de bien maintenir à la fois l'équilibre sanguin et l'équilibre liquidien.

Il y a également le danger de réflexes car ici l'intervention prend place dans une des zones les plus réflexogènes de l'organisme, la zone cardiopulmonaire.

L'absence de pression négative intrathoracique retarde le retour veineux au cœur et diminue le débit cardiaque. Pour notre part, le ballottement médiastinal peut occasionnellement, causer l'obstruction des veines caves, donner de la tachycardie et de l'hypertension.

Enfin, il faut souligner ici, croyons-nous, les problèmes de la chirurgie pulmonaire extensive de la cancérologie, avec résection importante de

tissus pulmonaire ou bronchique, avec ouvertures et fermetures bronchiques prolongées conduisant à des anastomoses qui comportent des difficultés sérieuses de la ventilation du malade durant toutes ces manœuvres chirurgicales. Également, au cours de la période postopératoire, il convient de souligner la ré-expansion appropriée du poumon restant, éliminant d'emblée toute atélectasie si minime soit-elle.

#### LA TECHNIQUE ET LES AGENTS ANESTHÉSIIQUES UTILISÉS

##### A. Les agents anesthésiques :

La prémédication telle que mentionnée lors de l'énumération des principes doit être suffisante mais non dépressive. La veille, notre malade reçoit cinq mg de Valium associé au sécobarbital de sodium à la dose de 100 mg. Le matin, une heure avant l'anesthésie, on administre 75 mg de Démérol, 10 mg de Valium et 1/150<sup>e</sup> gr d'atropine par voie intramusculaire.

En ce qui nous concerne, l'induction de l'anesthésie est faite à l'aide de 20 mg de Valium par voie intraveineuse, et nous n'insisterons jamais assez sur les grandes propriétés de cette dernière médication particulièrement intéressante en chirurgie pulmonaire, à savoir :

1. L'absence d'effet muscarinique, de bronchospasme, de bronchorrée, particulièrement appréciée lors de la bronchoscopie et de tout le processus endoscopique qui entoure les débuts d'une anesthésie pour chirurgie pulmonaire ;

2. La facilité avec laquelle le Valium permet le passage de l'anesthésie intraveineuse à l'anesthésie par inhalation : l'halotane par exemple et qui doit être à notre avis l'anesthésie de choix pour la chirurgie pulmonaire. En effet avec le Valium notre malade bénéficie d'une prémédication plus appropriée possédant un très bon effet tranquillisant et d'une anesthésie intraveineuse améliorée en laissant complètement de côté les barbituriques, dont les effets dépresseurs cardio-respiratoires sont hélas trop bien connus. Le maintien de l'anesthésie se fait à l'Halotane et la puissance

de ce dernier permet une meilleure oxygénation. Il permet également comme autre avantage pratique l'emploi du cautère et du bistouri électrique.

##### B. La technique :

Mais dans tous les cas de chirurgie pulmonaire et en particulier dans celui qui fait l'objet de la présente communication, ce n'est pas tout de faire le choix de bons agents anesthésiques, mais la technique utilisée a certainement son importance. Et lorsqu'on parle de la technique dans un cas comme celui-ci, on pense aussitôt à l'intubation. Disons immédiatement que pour réaliser parfaitement l'anesthésie de notre malade, l'intubation endobronchique avec une sonde à double lumière de type Carlens et de calibre 41 est d'abord réalisée pour la résection du poumon droit. Par la suite l'ergot de la sonde Carlens qui va s'arc-bouter à la carène est sectionné par le chirurgien pour permettre une intubation endobronchique gauche encore plus poussée et plus hermétique, si l'on peut ainsi s'exprimer, et faciliter en même temps la résection de la carène tout en permettant l'aspiration nécessaire. Enfin cette sonde Carlens n'ayant plus d'utilité est retirée pour faire place à une sonde endotrachéale ordinaire de façon à vérifier l'étanchéité de la suture et la continuation de l'anesthésie jusqu'à la fermeture du thorax. Les figures 1, 2, 3, 4 et 5 nous font mieux comprendre tout le processus chirurgical utilisé.

#### PREMIÈRE UTILISATION DU RESPIRATEUR SF4 DANS NOTRE MILIEU

L'intervention de notre malade a coïncidé avec la venue à Québec du professeur Michel Sabathié, de Bordeaux, nous avons eu alors l'heureuse fortune de faire l'essai durant quatre heures chez notre malade du respirateur SF4, un appareil nouveau et amélioré pour la ventilation artificielle, il est ainsi appelé du nom de ses auteurs (Fourès et Sabathié). Aussi nous ne voulons pas manquer l'occasion de vous entretenir quelques instants du rôle bienfaiteur d'un équipement aussi spécialisé en anesthésie pour chirurgie pulmonaire.

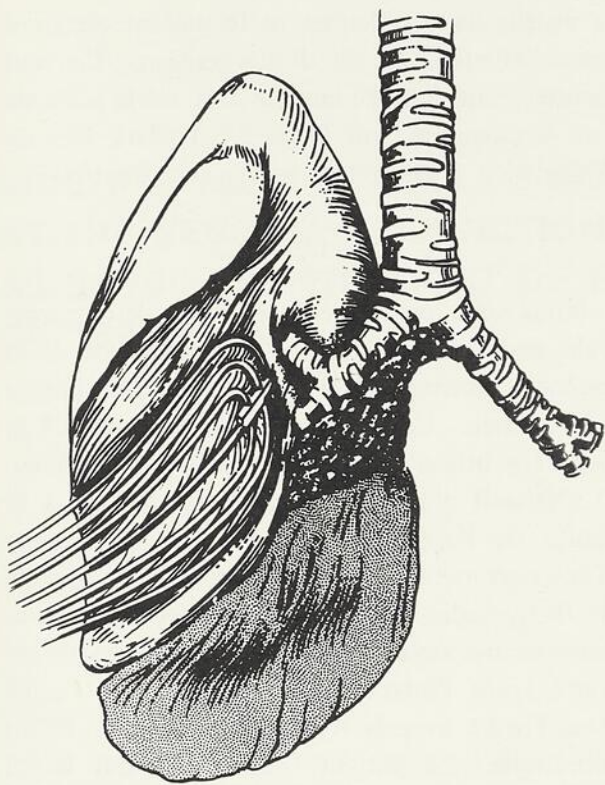


Figure 1. — Schéma des constatations pathologiques à l'opération.

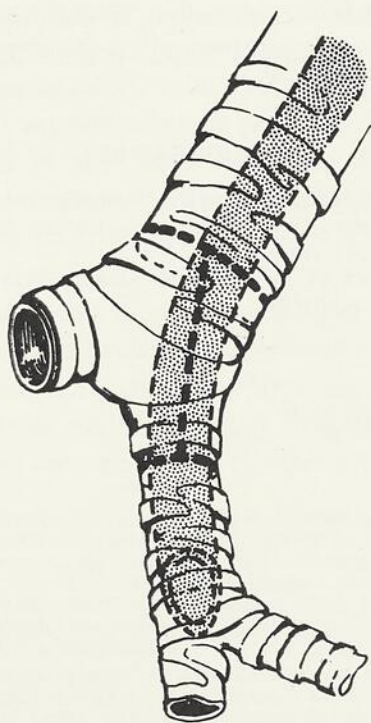


Figure 2. — Schéma de la technique utilisée pour la résection de la carène.

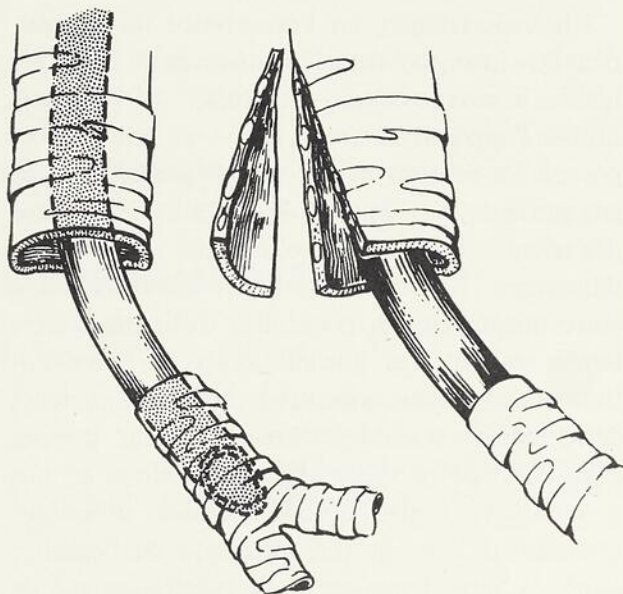


Figure 3. — Schéma de la résection cunéiforme d'une partie de la trachée. A gauche, le premier temps et, à droite, le second temps.

D'après la description de ses auteurs, le SF4 est un appareil volumétrique à fréquence fixe dont le mouvement est assuré par un ensemble « moteur-réducteur-embayages électro-magnétiques - pompes » essentiellement électro-mécanique. Le respirateur électro-mécanique utilisant le 220 v ou les batteries chargées entre 8 et 10 ampères peut débiter indifféremment des gaz médicaux, ou de l'air atmosphérique seul, ou un mélange des deux, dans des conditions réglables de débit, de volume, de pression et de durées respectives du temps respiratoire.

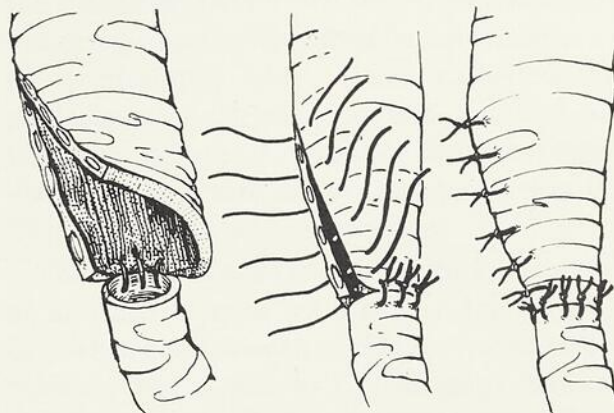


Figure 4. — L'anastomose chirurgicale et, de gauche à droite, ses différents temps.

Un vaporisateur, en l'occurrence un *Fluotec*, peut être incorporé dans le système et de façon générale, le circuit ouvert est utilisé. Si l'on veut utiliser l'appareil en circuit fermé on doit y incorporer à l'expiration un bac épurateur absorbeur du gaz carbonique. On peut également y incorporer des nébuliseurs pour aérosolthérapie ou des humidificateurs. La nouveauté de ce respirateur réside entre autre, dans la possibilité d'obtenir quatre temps respiratoires (insufflation-pause ; exsufflation-pause) en leur donnant à chacun des valeurs extrêmement variables. Le respirateur permet également de produire des insufflations et des exsufflations seules autodéclenchées utilisables notamment dans la thérapeutique de l'emphyseme. L'intérêt majeur de ce respirateur est de permettre de fixer le rapport : insufflation/exsufflation à la valeur précise, aussi basse que possible, ce qui entraîne le moins d'incidences cardiovasculaires néfastes. Le tableau de l'appareil porte les indications des manœuvres avec les différents boutons.

En définitive, par sa conception, ses possibilités très étendues, son fonctionnement possible à l'air et en secours, sa souplesse d'utilisation et de réglage, ce respirateur représente un intérêt et un progrès constant.

Pour une première utilisation dans notre milieu, nous avons réellement un cas difficile à lui offrir et nous avons eu nettement l'impression qu'il s'est montré à la hauteur de la situation. Les signes vitaux de notre patient sont demeurés stables, le saignement modéré et l'oxygénation et

la ventilation excellentes, et le patient recouvre immédiatement en fin d'intervention. Un seul inconvénient, à notre humble avis, est le point de vue économique, soit le coût à l'achat, le coût d'opération et peut être aussi sa complexité.

#### CONCLUSIONS

Nous vous avons présenté un cas de chirurgie pulmonaire droite extensive avec résection de la carène et anastomose de la bronche souche gauche à la trachée. Cette intervention correspond à la première utilisation du SF4 dans notre milieu. Il s'agissait d'un cas de cancer pulmonaire à la limite de l'opérabilité. Les suites opératoires n'ont rien montré de particulier sauf un épisode de tachycardie secondaire à la résection pulmonaire et une légère décompensation cardiaque six jours après l'intervention. Le tout est rentré dans l'ordre avec la reprise de la digitale et un diurétique. Le patient, quitte l'hôpital le 23 décembre 1966, son état est amélioré mais le pronostic demeure réservé à cause de la nature même de la maladie.

Une fois de plus, grâce aux progrès modernes de l'anesthésie-réanimation, la chirurgie pulmonaire extensive a été rendue possible dans notre milieu québécois.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. DÉCHÈNE, J.-P., Une pratique journalière pour chirurgie pulmonaire, Thèse d'agrégation, Faculté de médecine, université Laval, 1962.
2. MÆSTRACCI, P., Le respirateur SF4, *L'immex*, 3<sup>e</sup> année, n<sup>os</sup> 7-8, (juillet-août) 1966.

# MULTIPLE MECHANISMS OF ACTION OF DRUGS AT THE NEUROMYAL JUNCTION AS STUDIED IN THE LIGHT OF THE PHENOMENON OF "REVERSAL"<sup>1,2</sup>

Alexander G. KARCZMAR, Ph. D.,

*Department of Pharmacology and Therapeutics  
and The Institute for Mind, Drugs and Behavior,  
Loyola University, Stritch School of Medicine,  
Hines, Illinois, U.S.A.*

## I. "REVERSAL"

### *Description of "Reversal":*

The neuromyal "reversal" which I described for the first time in 1957, refers to the conversion by means of certain drugs of the blocking action of the depolarizing agents into a straight excitatory effect; this is a very interesting phenomenon because it lends itself to the study of the pharmacological complexity of the neuromyal junction.

The neuromyal junction indeed looked very simple to Cartesius when he proposed that it is a continuum in the form of a tube filled with "ether" so that during the contraction the "ether" would flow into the muscle and swell it like a balloon. But even the classical research on the neuromyal junction of the 1930's of Feldberg, Vogt, Dale, and Brown still presented a picture of a certain simplicity since their hypothesis involved two relatively undifferentiated sites, the presynaptic nerve terminal which releases acetylcholine

(ACh), and the postsynaptic membrane which is depolarized by ACh at the moment of chemical coupling between excitation and muscle contraction. Similarly, the drugs had few possible actions at the neuromyal junction. They could block the effects of ACh either by depolarizing for relatively prolonged time the postsynaptic membrane (Paton and Zaimis, 1949) or by competing with ACh for the postsynaptic sites (Bovet, 1951) and they could facilitate the action of ACh by inhibiting postsynaptic acetylcholinesterase (AChE). This was the frame work within which I had to work when I originally described the "reversal."

The "reversal" was first demonstrated with regard to the effect of an oxamide, methoxyambenonium (Meamb), on both succinylcholine (SCh) and decamethonium (C<sub>10</sub>). C<sub>10</sub> or SCh blockade was antagonized by Meamb in the cat; moreover, the pretreatment with Meamb converted the blockade into facilitation, i. e., into continued potentiation of the twitch response to indirect stimulation, in absence of any blocking action (Fig. 1). This "reversal" was very prolonged.

This was an unusual effect different from that of an anticholinesterase (antiChE); a typical antiChE when given prior to the administration of the blocking dose of SCh or C<sub>10</sub> increased the first facilitatory phase of the action of the depolarizer, but it would subsequently increase the blocking

1. Recent published and unpublished investigations carried out in the author's laboratory and referred to in this paper were supported in part by U.S. Public Health Grants, No. CC0041-08 from Communicable Disease Center and Nos. NB01308-D1/07, 2T1GM77-06/08 and 1R01 NB 06455-01 from the National Institutes of Health; and by Melpar, Inc. Subcontract, No. Su-63506-64.

2. This paper is based on a Seminar presented by the author on March 9, 1966, to the Faculty of Medicine of the University of Laval. The author takes this opportunity to extend his thanks to that eminent Faculty, and particularly to Professor C. Radouco-Thomas, Director of the Department of Pharmacology, Laval University, for their kind invitation.

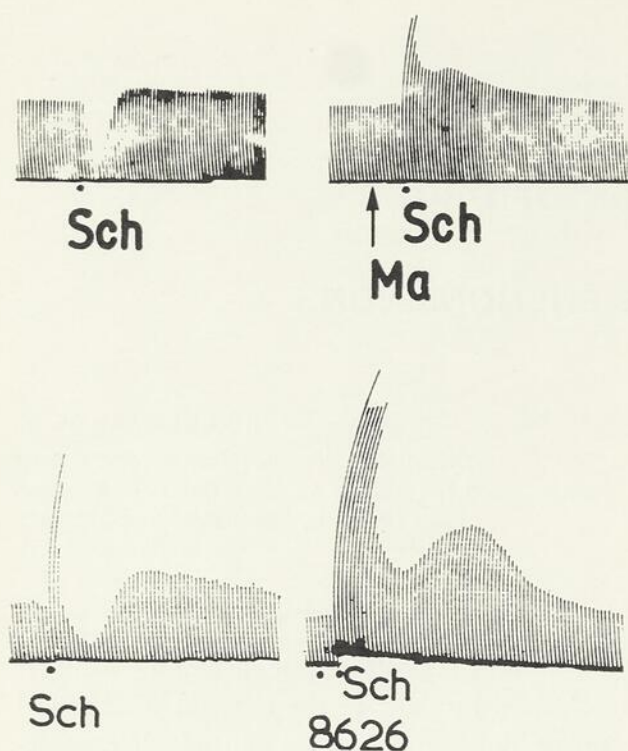


Figure 1. — "Reversal" of succinylcholine block by two oxamides in the cat.

Maximal twitches of the anterior tibialis muscle were elicited once every 10 seconds. Methoxyambenonium (Ma) and WIN 8626, an analogue of methoxyambenonium and ambenonium, were given i. a. at 50 microgm. to two cats. Succinylcholine (Sch; 45 microgm./kg) was injected i. v. Similar results can be obtained by i. v. administration of oxamides (Karczmar, 1957, L. C. Blaber, unpublished).

phase of its action (Fig. 2). This was according to Hoyle; as SCh or C<sub>10</sub> were expected to produce both their facilitatory and blocking actions by depolarization, the potentiation of one phase would necessitate the potentiation of the other phase.

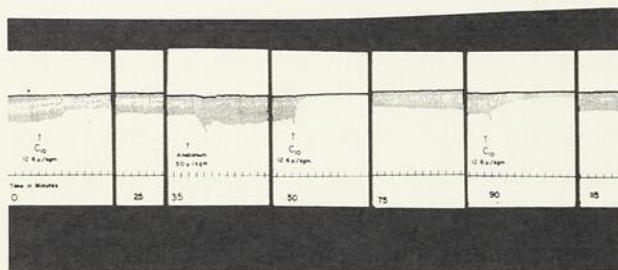


Figure 2. — Effects of an antiChE on the blockade by C<sub>10</sub> of the response of the cat muscle to indirect stimulation.

Maximal twitches of the gastrocnemius muscle were elicited once every 15 seconds. I. v. doses employed are shown in the Figure; time scale is in minutes. From Karczmar, 1957. Reprinted by permission from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

Another unusual feature of the action of Meamb was that this compound was capable of antagonizing the blocking action of d-tubocurarine (d-tc, Fig. 3). Yet classically, agents capable of antagonizing d-tc were described as incapable of antagonizing SCh or C<sub>10</sub>. Thus, Meamb, a compound capable of a novel type of action, the "reversal," appeared also capable of antagonizing both d-tc and depolarizers.

It is of interest that subsequent researches of our group showed that "reversal" can be obtained also in the frog (Karczmar *et al.*, 1961 and 1965);

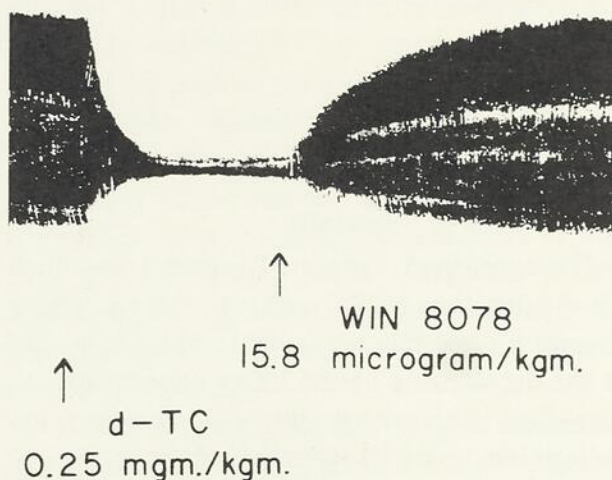


Figure 3. — Effect of methoxyambenonium on d-tubocurarine blockade of cat neuromyal transmission.

Maximal twitches of gastrocnemius muscle were elicited once every 4 seconds, WIN 8078 - methoxyambenonium, d-tc - d-tubocurarine. I. v. doses employed are shown in the figure; time scale is in minutes. From Lands *et al.*, 1955. Reprinted by permission from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

in spite of the well-known differences in neuromyal pharmacology of frogs, cats and dogs, the "reversal" seems to be a universal phenomenon embracing these widely different species.

#### Subsequent findings:

We continued studying Meamb in our attempt to elucidate the "reversal" since obviously it could not be explained within the framework of the classical pharmacology of the neuromyal junction, generally, and of the action of depolarizers

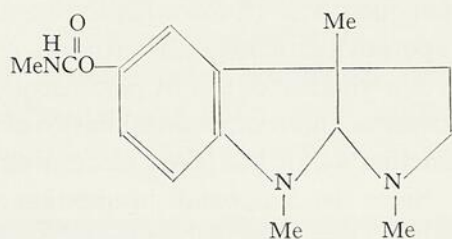
and of curaremimetics, specifically. Before analyzing the action of Meamb and its congeners, let me state that we subsequently discovered that Meamb may not be as extraordinary as all that since some other compounds such as other oxamides (Fig. 1) and hydroxyaniliniums are capable of

producing "reversal." What we lost in novelty we may have gained in interest since hydroxyaniliniums are very curious compounds studied extensively by Dr. W. F. Riker's Cornell group.

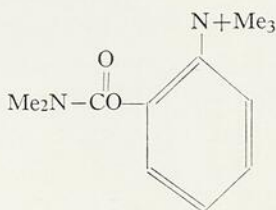
Table I illustrates the structure of oxamides, of some related antiChE's and of hydroxyaniliniums;

TABLE I

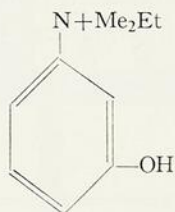
Structures of some oxamides and hydroxyaniliniums, and of some reference anticholinesterases



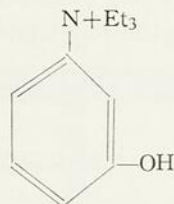
Physostigmine (Eserine)



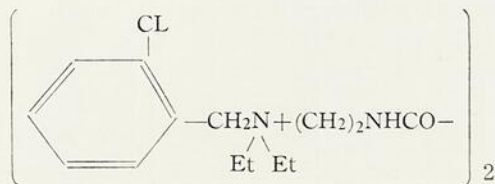
Neostigmine



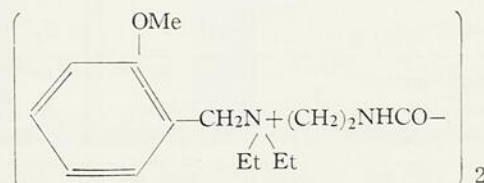
Edrophonium



3-PH PTEA



Ambenonium



Methoxyambenonium  
(Meamb)

among the latter compounds, an interesting drug, edrophonium, is included. As can be seen, oxamides can be considered as double physostigmines or double carbamates. They differ from the quaternary neostigmine in being bis-quaternary compounds. Hydroxyaniliniums are relatively simple compounds characterized by quaternary nitrogen and a hydroxyl grouping on a phenyl nucleus.

## II. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF OXAMIDES AND HYDROXYANILINIUMS

We asked ourselves whether or not the capacity to produce "reversal" depends on some novel neuromyal action of the compounds in question. To answer this query, we went into a study in depth of compounds capable of producing "reversal" and in doing so, we wound up not only with such a novel action, but also with the notion of the multifactorial character of their neuromyal actions.

### *AntiChE actions:*

The oxamides and certain other agents of interest in the present context differ very much with regard to their antiChE potency (Table II). The oxamide ambenonium was the most potent anti-

ChE among those described at present; *in vitro*, it inhibited AChE at  $10^{-8}$ M concentration and was therefore some 20 times more potent than neostigmine. Hydroxyaniliniums are more than 1,000 times less potent. Oxamides other than ambenonium exhibit intermediate antiChE potencies.

Now, this type of data serve well to introduce an additional problem. We can readily establish *in vitro* antiChE potencies; however, the pertinent  $I_{50}$  values (Table II) cannot be used directly to explain the pharmacological actions of the compounds in question. If, following the administration of a putative antiChE agent to the cat, one tries to ascertain whether or not at pharmacologically active doses of this compound inhibition of neuromyal junction AChE has taken place, a difficulty arises. Since the compounds in question are reversible inhibitors, their action may be reversed during the process of evaluation by the Warburg technique of *in vivo* inhibition of AChE, so that one does not know to which extent the measured inhibition corresponds to that which actually did occur *in vivo*. Pitfalls of this situation were vividly shown by Koelle (1961).

The hydroxyanilinium compound, edrophonium, presents a special problem because this is a compound which both inhibits and dissociates itself

TABLE II

*AChE inhibitory potencies of neuromyally active agents*

The tissue employed in the evaluation shown in horizontal headings; the compound, in the vertical headings. The figures refer to approximate molar concentrations capable of 50 per cent inhibition of the enzyme ( $I_{50}$  values). These values were adopted from Blaber (1960), Hoppe (1957), Smith *et al.* (1952) and Lands *et al.* (1955).

COMPOUND	BOVINE rbc	HUMAN rbc	DOG rbc	RAT BRAIN	EEL ELECTRIC O.	CAT SKEL. MUSCLE
Ambenonium.....			$4.2 \times 10^{-8}$			$1.3 \times 10^{-8}$
Neostigmine.....	$4 \times 10^{-7}$	$3.5 \times 10^{-8}$	$2.4 \times 10^{-7}$			$6 \times 10^{-7}$
Benzoquinonium.....			$1 \times 10^{-6}$			$4 \times 10^{-6}$
Methoxyambenonium....			$4 \times 10^{-6}$			$6 \times 10^{-6}$
Edrophonium.....	$4.8 \times 10^{-5}$	$4 \times 10^{-6}$		$5 \times 10^{-5}$		$8 \times 10^{-5}$
3-OH PTEA.....	$2 \times 10^{-4}$				$2.5 \times 10^{-5}$	

from, the ChE molecule very, very fast (Smith *et al.*, 1957 ; Wilson, 1955). Thus, it is well-nigh impossible to demonstrate at pharmacologically active doses of edrophonium its *in vivo* antiChE effect.

Several techniques can be employed to attack this problem. One technique was developed by Drs. Blaber and Bowman (1959). They consider that a compound is effective because of its anti-ChE action if this compound, at a dose at which it can increase the muscle twitch response to indirect stimulation, can also increase the twitch induced by i.a. administration of ACh. In the case of ambenonium and Meamb, the former compound but not the latter could increase ACh twitch (Fig. 4). On the basis of this type of experiments,

Blaber with Bowman (Blaber, 1960 and 1963 ; Blaber and Bowman, 1959) felt that edrophonium, Meamb and several other related agents which potentiate the muscle twitch response and antagonize d-tbc, do not act as antiChE's.

However, one cannot take these data at their face value, since there may be differences between the response to exogenous, injected ACh and that to endogenous ACh released from the nerve terminal, and the fact that the compound may not be able to increase the effect of the former, may not necessarily mean that it is not effective in protecting endogenous ACh from the neuromyal AChE.

An interesting method which can be applied in this case is the histochemical technique of Koelle

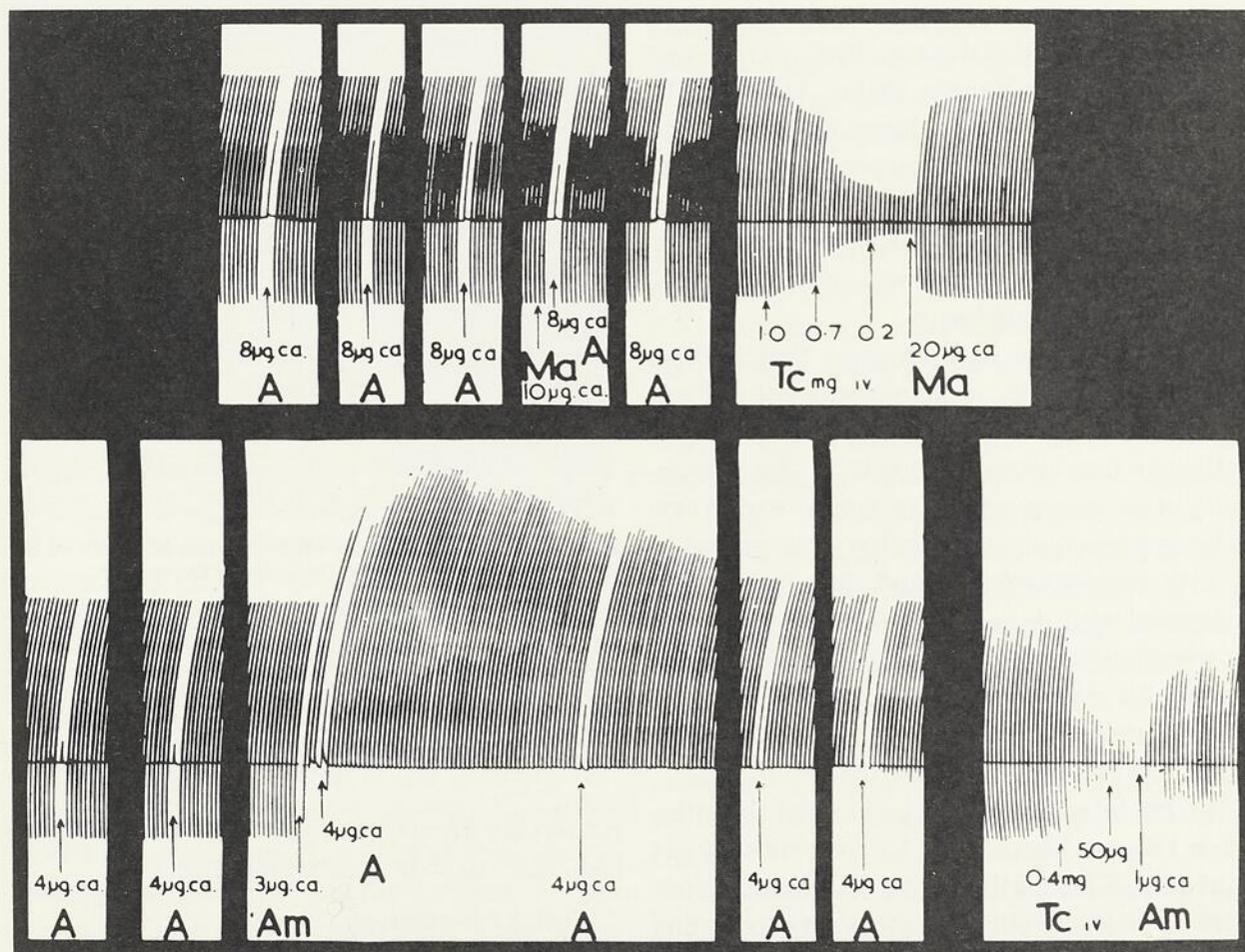


Figure 4. — Effect of oxamides on ACh and muscle twitch, and on d-tc blockade in the cat.

Maximal twitches of the tibialis anterior muscles were elicited once every 10 seconds. At points A, ACh was administered. After control twitch response was elicited, methoxyambenonium (Ma) and ambenonium (Am) were given. At Tc, d-tubocurarine was administered, followed by methoxyambenonium (Ma) and ambenonium (Am). All injections were given intra-arterially. Doses are recorded in the figure. The two panels illustrate different animals. From Blaber, 1960, reprinted by permission from the *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*.

(1950), combined with a pharmacological manoeuvre also developed by Koelle (1961). In this manoeuvre, a reversible inhibitor is given *in vitro* or *in vivo* prior to an irreversible inhibitor of the diisopropyl phosphofluoridate (DFP) type. The reversible inhibitor will protect AChE sites from the irreversible inhibitor. During the histochemical procedure, the irreversible inhibitor is hydrolyzed and inactivated while the reversible inhibitor after it performed its task of protection, is washed out; as a result, sites of AChE activity appear clearly. If the reversible inhibitor were used without DFP, a histochemical stain reflecting a certain degree of AChE activity would be obtained; short of complete inhibition of AChE and of the lack of stain, no clear-cut results could be hoped for.

This manoeuvre was performed in our laboratory (Blaber, Goode and Karczmar, 1965) to ascertain whether or not protection against DFP can be obtained at the neuromyal junction, both *in vitro* and *in vivo*, with a number of oxamides and related compounds. As one can see (Fig. 5) ambenonium protects very well both *in vitro* and *in vivo*. However, Meamb showed only weak protection, and edrophonium basically none.

Thus, these data again suggest that Meamb does not act on AChE at pharmacologically effective doses. However, we deal here with an indirect method for demonstrating antiChE action; particularly in the case of rapidly reversible compounds such as edrophonium, the data have to be considered with some scepticism, and they have to be juxtaposed with those obtained in other types of experimentation. For instance, certain experiments with electrophoretically applied edrophonium suggest an antiChE action of this compound (Katz and Thesleff, 1957; Levine, 1965).

Another interesting point bears upon the interaction between Meamb and its congeners on one hand and AChE on the other. Recently, to our great surprise, we obtained some data indicating that Meamb and ambenonium may act as reactivators. In other words, these compounds can act as oximes, and they may displace the irreversible inhibitor from its coupling with AChE (Koketsu

and Karczmar, 1967). This indicates that the action on ChE cannot be considered as just a one-phase effect; apparently many compounds may inhibit AChE at one concentration and reactivate the enzyme inhibited by organophosphorus compounds at another concentration; finally, they can also increase the activity of otherwise non-treated AChE (cf. Karczmar, 1967a). We hypothesize in our laboratory that neuromyally active

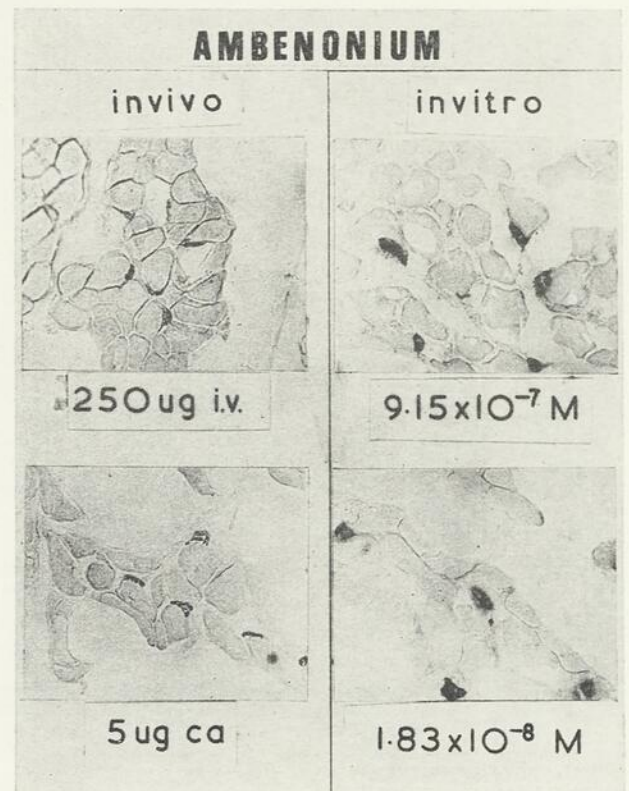


Figure 5. — Protection by ambenonium of AChE of the cat tibialis muscle endplates from DFP.

In the *in vivo* preparation (left top and bottom panels), ambenonium was given i.v. and i.a. (c. a.) at 250 microgm/kg. and 5 microgm respectively, followed by DFP, 15 mg./kg., given i.v. In the *in vitro* preparations (two panels at the right), ambenonium at concentrations indicated in the figure, was used prior to DFP,  $10^{-4}$ M; the two concentrations of ambenonium were calculated (Blaber, 1963) to correspond to the doses used *in vivo* i.v. and i. a., respectively. DFP, whether in the *in vivo* or *in vitro* experiments, produced in unprotected preparations complete inhibition of AChE as shown by the absence of stain. From Goode *et al.*, 1965.

quaternary agents, capable of antiChE action, are also likely to show reactivator effects.

#### *Twitch potentiation:*

The potentiation of the twitch response to single indirect stimulation occurs with many antiChE's and related drugs. Indeed, twitch potentiation characterizes the action of ambenonium (cf. Fig. 4)

and many other oxamides as well as of hydroxyaniliniums. However, it is interesting that many other oxamides, including Meamb, while antagonists of d-tc and capable of producing "reversal," do not increase the twitch. This is particularly surprising since in case of such congeners of Meamb as ambenonium, the twitch potentiation occurs at very, very small doses, at 0.5 microgm./kg. when given i.v., or even at a tenth of a microgm. when given i.a. Again, it is a moot question whether or not at this dose of ambenonium, AChE inhibition occurs at the neuromyal junction.

With many of twitch potentiators (cf. Karczmar 1967b) antidromic firing, indicative of nerve terminal activation, can be recorded in the ventral root (cf. below). Similar antidromic action occurs also following tetanic repetitive stimulation of the motor nerve. AntiChE potentiators of the twitch response affect the twitch by converting it into a tetanus, as known since classical studies of Brown *et al.* (1936). Thus, tetanus, whether induced by a repetitive stimulation or due to drug-induced tetanization of the twitch response, may be accompanied by an antidromic response. The latter may theoretically result from the following causes: (1) the prolonged release of ACh following repetitive stimulation; (2) accumulation of ACh which follows inhibition of AChE as suggested by Eccles (1964); or (3), finally, it may be due to the drug action on the nerve terminal, the drug activating the terminal directly as suggested by Riker and his associates (1959) or by releasing ACh which then activates the terminal. The nerve terminal action may be exerted more specifically against the first node (Hubbard and Schmidt, 1964). One might suggest on the basis of the foregoing discussion of the antiChE characteristic of oxamides and hydroxyaniliniums that some of them such as ambenonium, may act on the terminal by the second of these mechanisms, while other drugs may be involved in the mechanism (3). More than one mechanism may be also involved in the action of a single agent, as it will be pointed out later.

*Endplate actions of oxamides and of hydroxyaniliniums:*

Two types of pharmacologic effects are possible at the endplate (e. p.): the compounds in question can affect the endplate potential (e. p. p.), and ACh depolarization of the e. p. The e. p. p. can be seen when the propagated spike, the muscle action potential, is prevented by transmission blockers such as d-tc or SCh, although in the latter case the e. p. p. may be obscured by the depolarization. The e. p. p. depends on the extent of the release of ACh from the nerve terminal. The more quanta of ACh are released, the higher and the more prolonged the e. p. p. will be. In other words, the quantal content of the e. p. p. may vary. Second, when the post-synaptic AChE is inhibited, the amplitude and the duration of the e. p. p. will again increase as, under these circumstances, ACh will be afforded protection from AChE.

The fact that most antiChE's not only augment but particularly prolong the e. p. p. is well-known since the classical researches of Eccles (Eccles *et al.* 1942). We were then very much surprised when Meamb exhibited a very particular type of effect upon the frog e. p. p.: it augmented the e. p. p. but did not prolong it. We studied other oxamides, and some of them again augment but do not prolong the e. p. p. Ambenonium, however, resembled *conventional* antiChE's in both prolonging and augmenting the e. p. p. (Fig. 6; Karczmar *et al.*, 1961). Subsequent unexpected finding was that hydroxyaniliniums have an effect upon the e. p. p. which resembles that of Meamb rather than that of eserine, although at very high doses they could also prolong the potential (Karczmar *et al.*, 1965). It should be added here that compounds which increase ACh release from the nerve terminal, such as TEA which has been studied by Koketsu (1958) prolong, besides augmenting the e. p. p.

There is a clear counterpart of this special augmenting action of the oxamides and hydroxyaniliniums on the e. p. p. in their action upon ACh depolarization of the e. p. Conventional anti-ChE's prolong and augment the depolarization; oxamides, however, as well as hydroxyaniliniums (Figs.

6 and 7), have an augmentatory effect devoid of the prolonging action.

As already stated, e. p. p. pattern depends both on the conditions of the postsynaptic membrane and on ACh release, and thus either site can be involved in the e. p. p. action of a drug. Riker (1960) in fact claims that it is not possible to distinguish the site of the e. p. p. action of any compound. Recent experiments of Katz and Miledi (1965) show that this is possible, and that the action of some drugs of interest in the present

context, such as d-tc and edrophonium, is postsynaptic. Moreover, the action on the nerve terminal usually leads to the prolongation of the e. p. p. (Koketsu, 1958). Finally, it is unlikely that ACh depolarization is a nerve terminal effect, and the action of drugs on this depolarization seems to be localized postsynaptically. All in all, "augmentation without prolongation" of the e. p. p. and of the ACh depolarization of the e. p. by certain oxamides and by hydroxyaniliniums seem to be postsynaptic events.

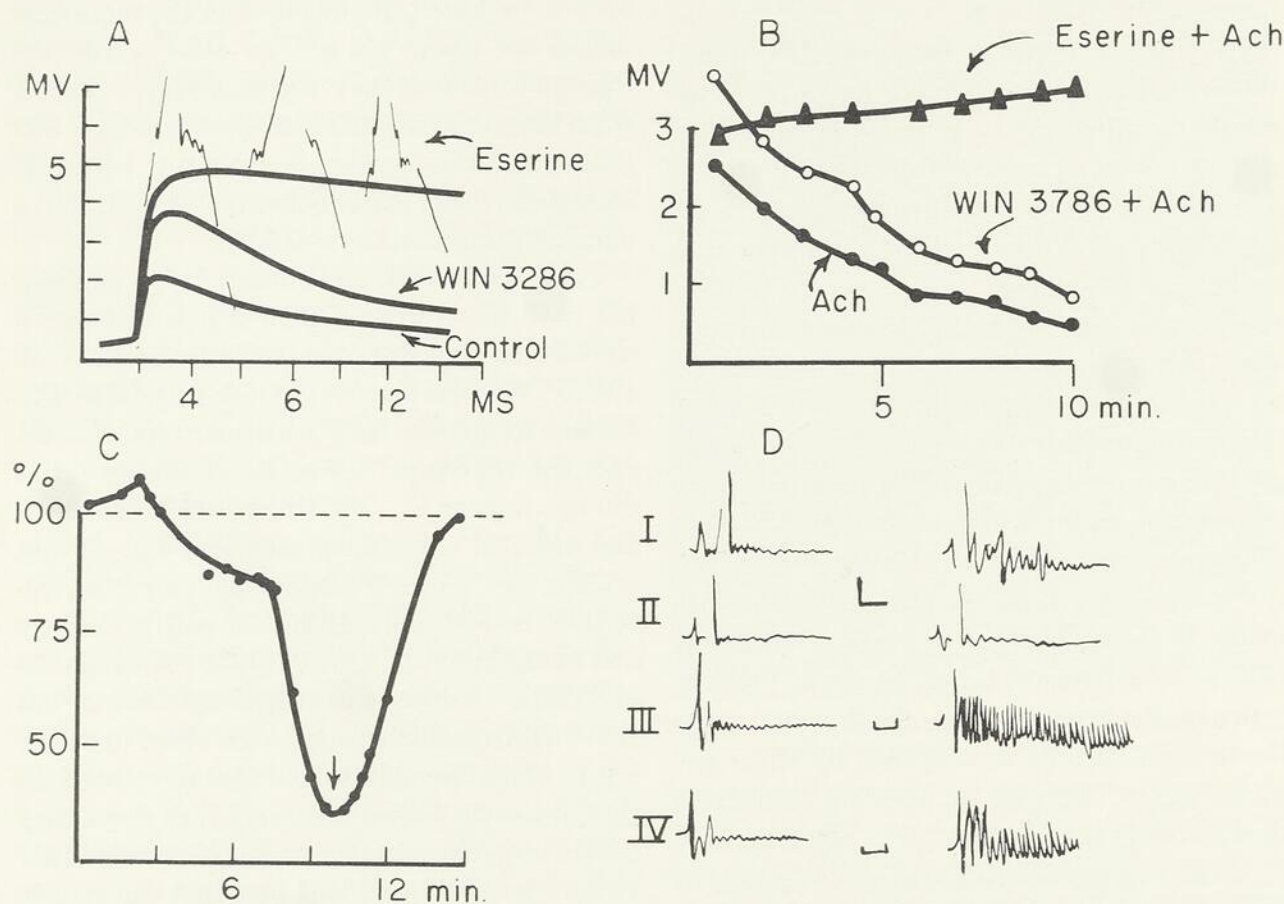


Figure 6. — Pre- and postsynaptic effects of anti-ChE and related agents at the neuromyal junction.

Cf. Karczmar, 1967a. Reprinted by permission from *Physiological Pharmacology*. A-B: Postsynaptic actions in the frog. A. Comparison between the effects of a possible postsynaptic sensitizer, oxamide WIN 3286,  $5 \times 10^{-6}$  M, and an anti-ChE, eserine, upon e. p. p. External electrodes, frog nerve sartorius preparation. Lower ( $10^{-6}$  M) concentration of physostigmine produced increase and prolongation of e. p. p.; higher ( $7 \times 10^{-6}$  M) concentration produced in addition repetitive muscle action potential. Each drug and drug concentration refers to a separate nerve-muscle preparation, but only one control record shown. Modified from Karczmar, Kim and Blaber (1965). B. Similar comparison between effects of eserine and WIN 3286 on ACh depolarization of the e. p. Concentrations employed: ACh,  $7.5 \times 10^{-5}$  M; WIN 3286 (WIN 3786 in the Fig.) and physostigmine,  $7 \times 10^{-6}$  M. Frog sartorius-nerve preparation was soaked first in ACh solution, then in WIN 3286-ACh, and finally in physostigmine-ACh solution. Modified from Karczmar, Kim and Blaber (1965). C-D: Presynaptic Actions. C. Effects of ACh on the threshold of motor nerve terminals in a curarized isolated rat diaphragm-phrenic nerve preparation. The dots indicate thresholds, i. e. the amplitudes of current pulses adequate to evoke antidromic action potentials when applied in the vicinity of motor-nerve terminals. Threshold (ordinate): percentage of the average threshold before the introduction of ACh (dotted line, 100 per cent). At time 0 (abscissae) ACh,  $10^{-7}$  g/ml, was introduced. ACh was washed out at the arrow. Solution contained tubocurarine chloride ( $1.8 \times 10^{-6}$  g/ml) and prostigmine chloride ( $10^{-6}$  g/ml). D-I-IV. Effects of anti-ChE's and related agents on frog and cat motor nerve terminal. I-II. Frog. Effect of hydroxyanilinium (I) and of WIN 3286 (II) on *in situ* recording from ventral root following antidromic stimulation of sciatic nerve. Vertical and horizontal scale, 50 microvolts and 5 ms., respectively. Note that WIN 3286, effective at the e. p. (cf. A and B), did not produce nerve terminal effects. From Karczmar, Kim and Blaber (1965). III-IV. Cat. Effect of ambenonium (III) and of neostigmine (IV) on *in situ* recording from the ventral root following antidromic stimulation of the sciatic nerve. Time calibration, 10 sec. From Blaber and Bowman (1963).

*Nerve terminal effects :*

As known since the researches of Feng and Li (1941, Eccles *et al.* (1942) and Masland and Wigton (1940), many antiChE's, both of the reversible and irreversible type, produce in the cat a repetitive firing in the motor axon presumably originating in the nerve terminal (cf. Karczmar, 1967*a* and *b*). Certain oxamides are not devoid of this action Figure 6 shows the effects of ambenonium upon the nerve terminal, ambenonium being capable of producing antidromic effects in the ventral root simultaneously with its tetanization of the muscle twitch (Blaber and Bowman, 1963). While Meamb never showed in our hands nerve terminal effects, yet it seems capable of some kind of activity at that site. Depolarizing agents are capable of nerve terminal effect, as shown both at Cornell and in this laboratory (Blaber and Karczmar, 1967*a* and *b*). Apparently, Meamb can increase

the nerve terminal effect induced by SCh (Fig. 8). Thus, Meamb seems to sensitize the nerve terminal to actions of other compounds although *per se* it does not seem capable of activating the nerve terminal.

It is an interesting point that nerve terminal phenomena differ from the cat to the frog. In the frog, many hydroxyaniliniums and related compounds including ambenonium, so active at the cat nerve terminal, do not appear effective (Fig. 6). Of the many compounds effective in the cat, only one produced somewhat half-hearted effects in the frog. This facts substantiates the earlier statement on the pharmacological species differences between various neuromyal junctions, and it will be referred to subsequently.

As shown recently, besides inducing antidromic firing, drugs may produce another nerve terminal effect — they may facilitate the release of ACh. As

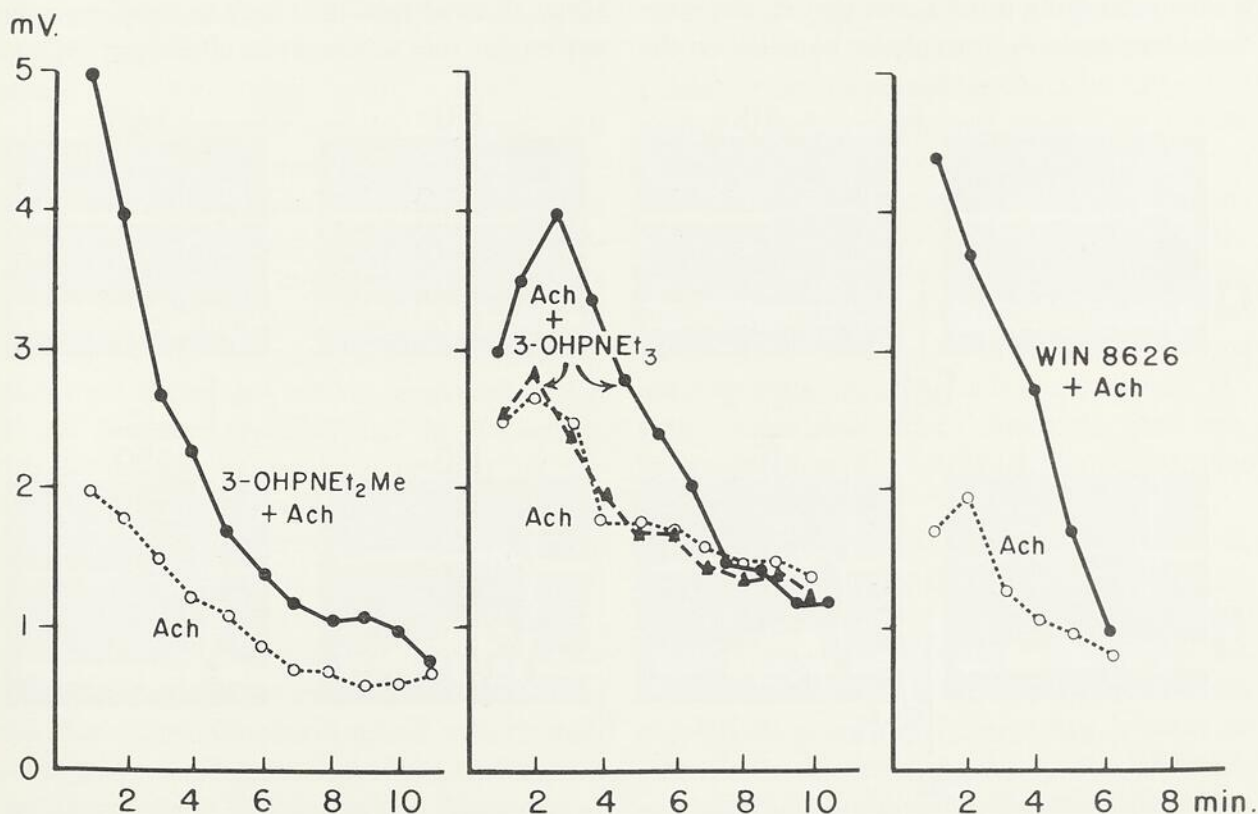


Figure 7. — Effects of WIN 8226 and of hydroxyaniliniums upon ACh depolarization of the endplate.

External electrodes. Ordinates: millivolts; abscissae: minutes after treatment. Nerve muscle preparation was soaked first in ACh solution, then in hydroxyanilinium-ACh (first and second record), or in oxamide-ACh (third record) solution. The preparation was washed in buffered frog Ringer solution between treatments, and its ACh sensitivity additionally tested between experiments. Concentrations employed: ACh,  $7.5 \times 10^{-5}M$  (- - ○ - -); 3-OH PNEt<sub>2</sub>Me,  $4 \times 10^{-6}M$  (- ● -); 3-OH PNEt<sub>3</sub>,  $5 \times 10^{-6}M$  (- ▲ -) and  $4 \times 10^{-5}M$  (- ● -); and Win 8626,  $3 \times 10^{-6}M$  (- ● -). From Karczmar *et al.*, 1965. Reprinted by permission from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

a result, heightened and prolonged e. p. p. appears upon the nerve stimulation, and the frequency of the miniature endplate potentials (m. e. p. p.) is increased in a quiescent neuromyal junction. As well known since the classical research of Fatt and Katz (1952), the m. e. p. p.'s reflect quantile releases of ACh from the synaptic vesicles of the nerve terminal. Koketsu (1958) has shown that certain quaternary compounds may increase the e. p. p. as well as the frequency of the m. e. p. p.'s as they increase the release of ACh. The pharmacological research in this field is quite difficult because of the quantile and therefore statistically variable characteristics of the m. e. p. p.'s; their frequency for instance is very variable from muscle to muscle and from moment to moment. Yet, at least under certain circumstances, oxamides and hydroxyaniliniums occasionally may increase the release of ACh and the frequency of the m. e. p. p.'s. The following possibility is of particular interest, but it cannot be easily proven, and that is that some oxamides may have three phases of action on the

m. e. p. p.'s; they may increase their frequency, their size, and/or their duration. When the duration of the m. e. p. p.'s is increased by a drug, it is likely that an antiChE action took place. However, when an increase in amplitude without that in duration has occurred, a special type of post-synaptic change may have occurred. Thus, the compounds in question may exhibit a presynaptic, ACh-releasing action, and/or two types of post-synaptic effects.

#### Curare-mimetic effects :

In the cat, blocking actions of oxamides and of hydroxyaniliniums can be readily illustrated; their curare-mimetic character is indicated by the fact that the blockade can be antagonized by tetanus as well as by depolarizers (Blaber and Karczmar, 1967*a* and *b*). It is of great interest that these compounds while anticurare and facilitatory drugs can also exhibit d-tc-like effects. Many classical antiChE's such as neostigmine do not exhibit this action, while others, particularly

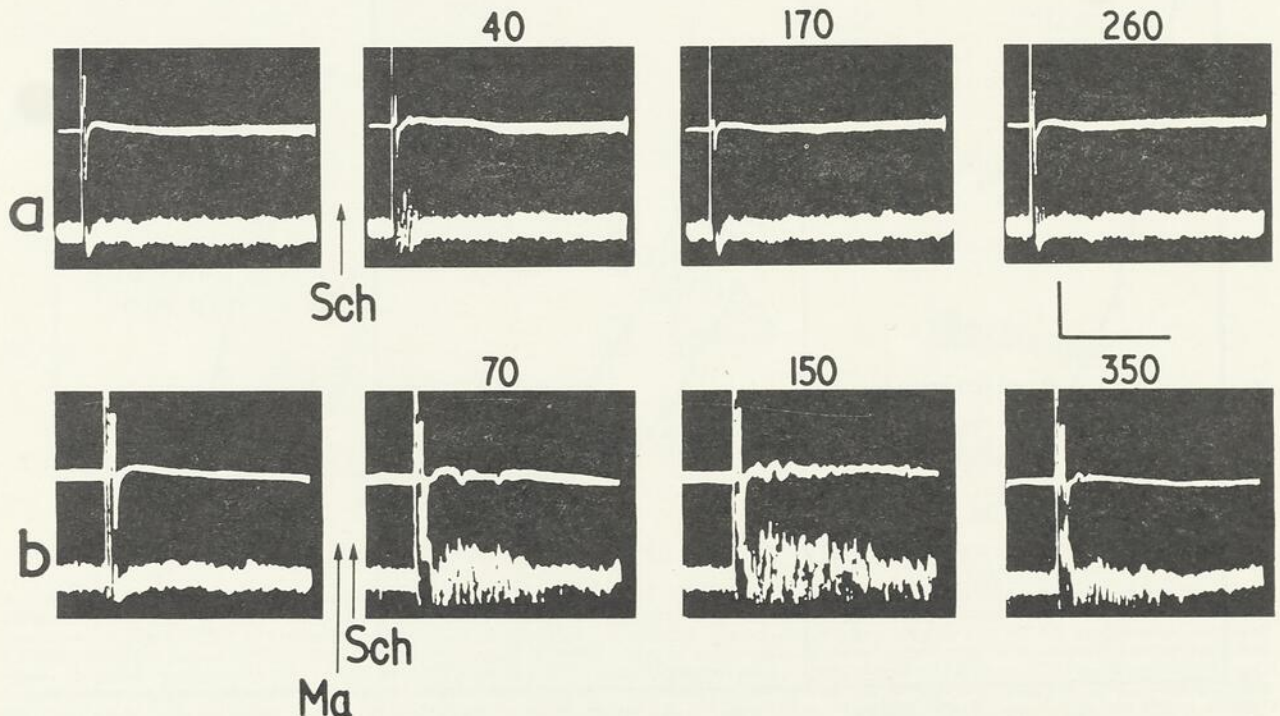


Figure 8. — Actions of SCh and of Meamb on cat nerve terminal.

*a*, Cat 3.25 Kg; *b*, Cat 3.4Kg. Muscle action potential recorded antidromically from the ventral root (lower beam) in response to stimulation of the motor nerve with single supra-maximal shocks once every 10 sec. (*a*) Repetitive firing and antidromic discharges produced by 65  $\mu$ g succinylcholine (Sch) i.v. (*b*) Repetitive firing and antidromic discharges produced by 50  $\mu$ g methoxyamibenonium (ma) close-arterially followed one minute later by 60  $\mu$ g succinylcholine (Sch) i.v. The figure above the panels denotes the time in sec. following last injection. Time calibration (*a*) 10 msec. (*b*) 20 msec. Voltage calibration (*a*) Muscle 20mV. Nerve 100  $\mu$ V; (*b*) Muscle 10 mV, Nerve 40  $\mu$ V. From Blaber and Karczmar, 1967*a*. Reprinted by permission from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

irreversible organophosphorus inhibitors, exhibit a blocking action only at very large doses, and this blockade is not curaremimetic in nature (cf. Karczmar, 1967*a* and *b*).

Other evidence for the curaremimetic action of oxamides and hydroxyaniliniums is that while some of them activate the nerve terminal, at larger doses they seem to block it which is characteristic for the curaremimetic drugs as shown by Riker and his associates (cf. Riker, 1960). Similarly, at larger doses, they diminished the amplitude of the e.p.p. and of the m.e.p.p.'s, as well as ACh depolarization (Karczmar *et al.*, 1961 and 1965).

### III. EXPLANATION OF "REVERSAL"

The preceding review of the many types of actions exhibited by the oxamides and related compounds should serve as an appropriate basis in the search for the explanation of "reversal." Two different explanations were offered; strangely enough, they both originated in the same laboratory.

Dr. Blaber suggested that the "reversal" is a multifactorial phenomenon, depending on a number of actions of oxamides and related compounds among which the curaremimetic action he considered to be of primary importance. To illustrate the importance of the curaremimetic component of the actions of the "reversal" producing drugs, Dr. Blaber has shown that certain compounds which do not produce "reversal" and do not exhibit d-tc-like actions, may produce "reversal" in presence of d-tc (Blaber and Karczmar, 1967*a* and *b*). In an experiment, he increased the twitch response by means of neostigmine, reduced the facilitated twitch to its control levels by means of d-tc and at this time used SCh and produced "reversal" which neostigmine alone never could produce. He could also show that in the case of several hydroxyaniliniums and oxamides, the "reversal" occurs when the compounds in question have a dose range at which both curaremimetic and facilitatory effects are exhibited (Fig. 9). He postulated that the dose range of the "reversal" and the readiness with which it can be obtained depend on the degree of

overlapping between these two types of action (Fig. 10). Dr. Blaber stressed also the fact that the nerve terminal activity by SCh can be increased by oxamides (cf. above) when used in "reversal"-producing dose range (Blaber and Karczmar, 1967*a* and *b*). Altogether, Dr. Blaber suggests that the "reversal" occurs within the dose range of d-tc-like actions of oxamides, and that it also depends upon facilitatory nerve terminal effects of the combined administration of the oxamide and of the depolarizer. Presumably, the curaremimetic component limits the depolarization process, while the nerve terminal effect, which leads to tetanus-like twitch potentiation and "reversal," may be ultimately due to an increased release of ACh.

Certain weaknesses in this explanation may be noted. The explanation depends upon the assumption of a multifactorial, not necessarily overt activity of the compounds in question. For instance, WIN 8626 and Meamb produced "reversal" at doses which are lower than those that exhibit overt curaremimetic action (Fig. 9); similarly, hydroxyaniliniums showed very weak d-tc-like action. However, the overt curaremimetic action does not necessarily correspond to the intrinsic curaremimetic action because the former may be masked by the facilitatory effects of the compound in question. Some other difficulties are that Meamb exhibits only anticurare action but not the other type of facilitation, namely the twitch potentiating effect. Again, the latter may be prevented by the d-tc-like action of this compound.

My own earlier explanation (Karczmar *et al.*, 1961 and 1965) may be therefore useful. This explanation is particularly concerned with the "sensitizing" effects of oxamides. In the frog, the depolarizers block the transmission even after the depolarization by these compounds is over, as shown in the classical researches by Thesleff (1955) and subsequently also in this laboratory (Karczmar *et al.*, 1961, 1965). In the other words, after C<sub>10</sub> depolarization subsides, exogenous or endogenous ACh is not active because of the desensitizing action of C<sub>10</sub>. Similarly, certain degree of

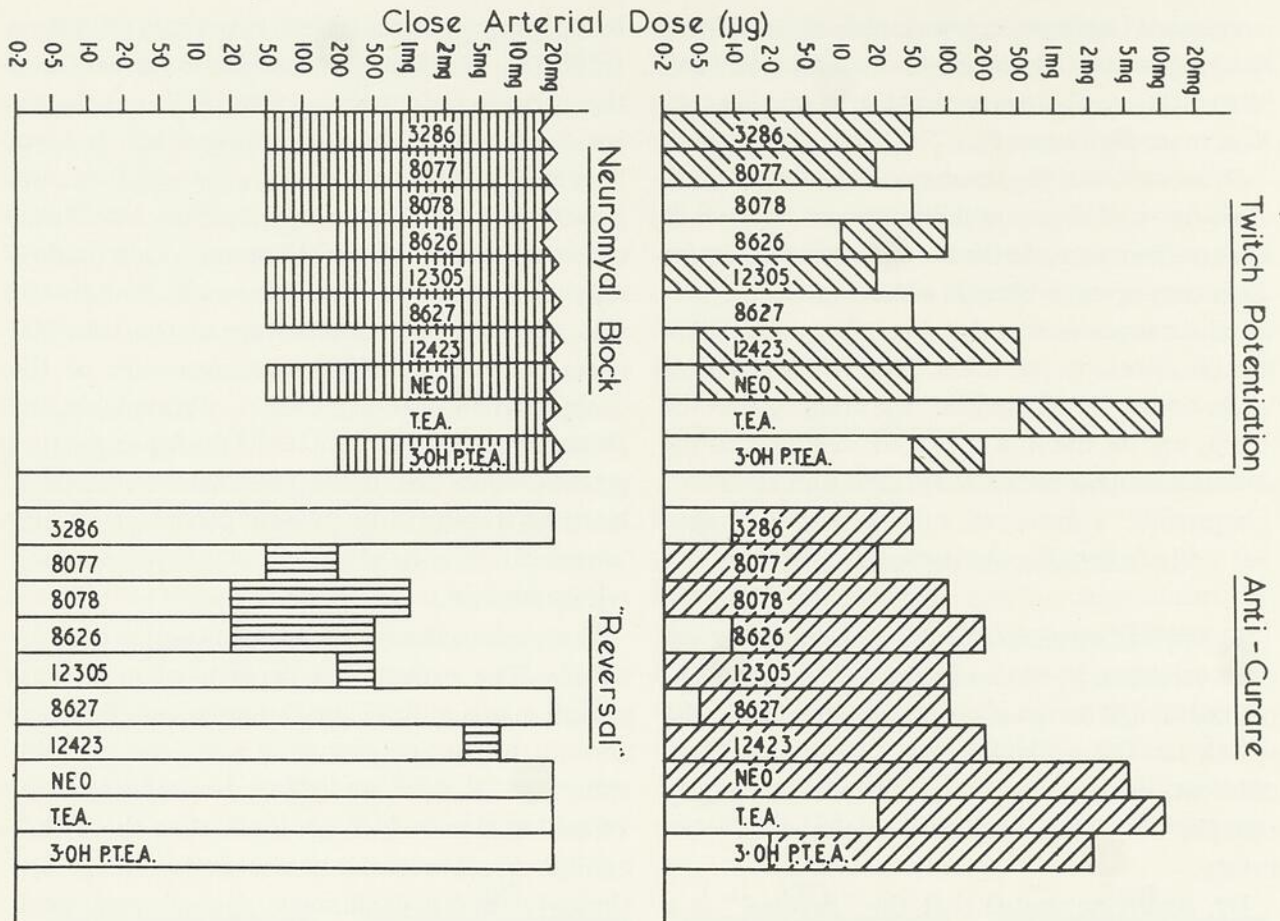


Figure 9. — Facilitatory, curaremimetic, and "reversal" potencies of various oxamides and of a hydroxyanilinium.

The hatched portions of the histograms represent the dose ranges at which the compounds produced the four actions indicated in the figure; the doses of the various compounds (i. a. administration) in microgm. and mg. are shown on the abscissæ. Win 3286, 8077, 8078, 8626, 12305, 8627 and 12323 refer to oxamide compounds; Win 8077 and 8078 are ambenonium and methoxyambenonium respectively. Neo, TEA and 3-OH P.TEA refer to neostigmine, tetraethylammonium and 3-hydroxytriethylammonium, a hydroxyanilinium compound, respectively. Blank spaces opposite a compound — as in the case of twitch-potentiating action for Win 8078 — indicate lack of the pertinent activity. From Blaber and Karczmar, 1967a. Reprinted by permission from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

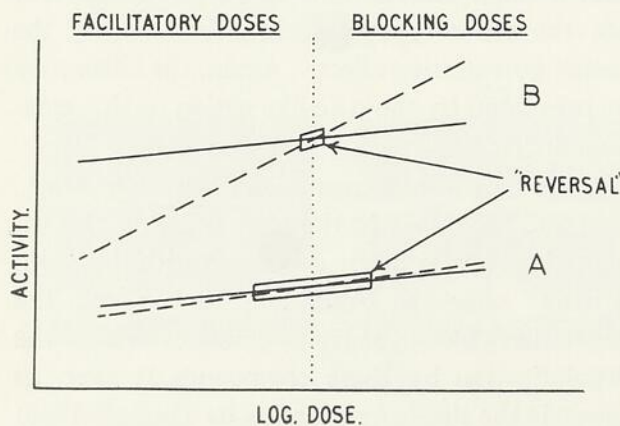


Figure 10. — Hypothetical dose-response curves for two compounds, A and B, exhibiting both facilitatory and curaremimetic properties at the cat neuromyal junction.

The length of the rectangle corresponding to the "reversal" activity indicates the dose range at which the "reversal" may be expected to occur. From Blaber and Karczmar, 1967a. Reprinted by permission from the *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*.

desensitization occurs after cessation of ACh depolarization (Katz and Thesleff, 1957; Kim and Karczmar, 1967). Altogether, block by cholinomimetic compounds including ACh, C<sub>10</sub> and SCH may be related to their desensitizing actions rather than to prolonged depolarization.

It is of interest that Meamb seems to antagonize the desensitization. Meamb increased the e. p. p. when the latter is obtained by blocking the transmission not with d-tc but with C<sub>10</sub> or SCH, while under these condition conventional antiChE's increase the block; similarly, Meamb increased ACh depolarization after the frog neuromyal junction has been desensitized by C<sub>10</sub> or by SCH (Karczmar *et al.*, 1961 and 1965). Finally, when the frog neuromyal junction is desensitized by ACh

itself, so that the subsequent application of ACh cannot produce depolarization, the junction can be sensitized by Meamb, but not by antiChE's (Fig. 11 ; Kim and Karczmar, 1967).

These actions of oxamides and certain other compounds are then distinct from their antiChE action, and they are related to their augmenting effect on the e. p. p. or on ACh depolarization. Altogether, the phenomenon in the course of which desensitized frog neuromyal transmission responds after treatment with oxamides to ACh and to the nerve stimulation, as well as the phenomenon of "augmentation without prolongation" of the e. p. belong to the category of a novel receptor action which we refer to as "sensitization." Thus, to many other pharmacological actions of the compounds in question which we already described, we should add also the sensitizing action.

In terms of my hypothesis therefore, oxamides reverse SCh and C<sub>10</sub> because the latter can block by desensitization and because this desensitization can be removed by oxamides while it is if anything increased by antiChE's. It should be stated however that the sensitizing action was demonstrated in the frog and not in the cat, and it is possible that this type of action does not occur in the cat (Blaber, 1963). In other words, it is possible that Blaber's hypothesis applies to the cat and Karczmar's to the frog. It was, however, suggested that depolarizers exert a second phase block in the

cat (cf. for instance Zaimis, 1959) and it may be that both mechanisms of action may underlie the "reversal" in the cat.

#### IV. MULTIPLICITY OF SITES AND MECHANISMS OF DRUG ACTION AT THE NEUROMYAL JUNCTION

An interesting aspect of the studies of "reversal" is that they lead to the concept of multiple sites and mechanisms of drug action at the neuromyal junction. It appears clearly from the foregoing discussion that compounds frequently described by investigators as endowed with a single primary site of action exhibit in fact many sites and mechanisms of action. Hydroxyaniliniums are a case in point. It was earlier implied by the Cornell group that their primary and, in case of some hydroxyaniliniums, the only action consists of the activation of the nerve terminal. Yet it appears very clearly that these compounds have additional actions ; they are antiChE's and curare-mimetic agents ; they may be able to release ACh from the terminal ; they augment but do not prolong the e.p.p. and this effect should be independent of the nerve terminal action since agents such as antiChE's which activate the terminal as well as the releasers of ACh such as TEA (Koketsu, 1958) prolong the e.p.p. Finally, hydroxyaniliniums augment, without prolonging, ACh depolarization which is still another postsynaptic endplate action.

The sites and the mechanisms which can be involved in pharmacological action of neuromyally active compounds are diagrammatically represented in Fig. 12.

It is of interest as to whether or not there is any common denominator to all these sites and mechanisms of action. In fact, some of the past discussion had a bearing on just this point ; for instance, we stressed the possibility that antiChE agents may be likely to exhibit reactivator capacity. This simply means that the compound with a stereochemical configuration which fits that of AChE may have either antiChE or reactivating actions. But, a similar concept leads also to the possibility that compounds which have an affinity

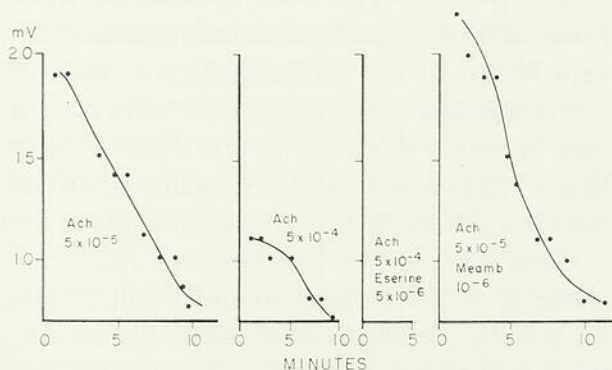


Figure 11. — Desensitization to depolarizing action of ACh and its antagonism by the sensitizing action of Meamb in the frog.

Abscissæ: depolarization of the e. p. by ACh in mV, ordinates: time after application of ACh. After the initial depolarization by ACh increased concentration of acetylcholine produced limited depolarization, and Meamb, but not eserine, caused return of e. p. sensitivity. From Kim and Karczmar, 1967. Reprinted by permission from the *International Journal of Neuropharmacology*.

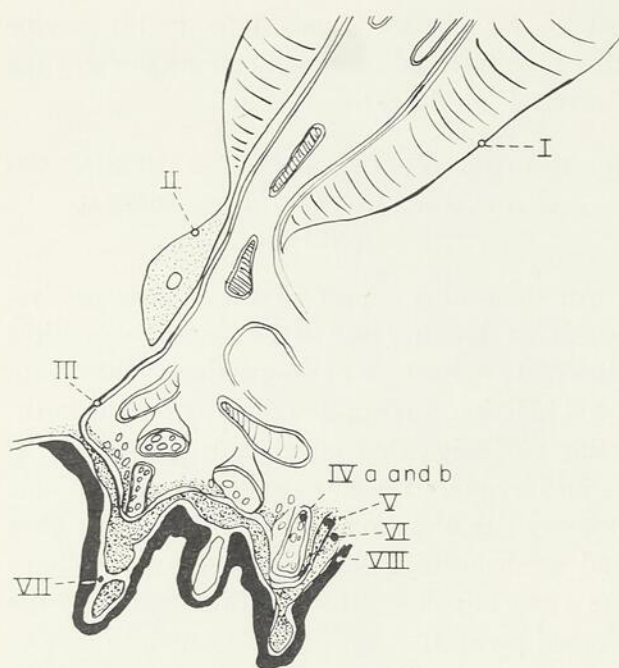


Figure 12. — Semidiagrammatic representation of skeletal neuromyal junction and of sites at which drug action was demonstrated or is possible.

Cf. Karczmar, 1967a and b. Reprinted by permission from *Physiological Pharmacology*. I. Axon with its myelin sheath; site of action of local anesthetics. II. Teloglia with BuChE; anti-BuChE's may act here. III. Presynaptic (axon plasma) membrane; cholinceptive site which may be activated by ACh and by anti-ChE's (direct action), and blocked by d-tubocurarine-like compounds; non-cholinceptive action (perhaps of hydroxyaniliniums; barium) possible also at this site. IV. Synaptic vesicles; possible site of action of, a, inhibitors of ACh release (hemicholinium and toxins) and, b, ACh releasers. V. Presynaptic AChE and, VI, AChE of synaptic cleft; nerve terminal effect of anti-ChE's may depend upon this site. VII. Postsynaptic (muscle fiber plasma) membrane; cholinceptive site for action of ACh and d-tbc-like agents and possible site of action of sensitizers (methoxyam- benonium). VIII. Postsynaptic AChE; major site of action of anti-ChE, particularly of AChE inhibitors (ambenonium).

to ChE must have also some kind of configurational relationship to ACh, and therefore to ACh receptor itself. Thus, they may be expected to be cholinomimetic or anticholinergic, and the same reasoning has a bearing on the possibility that they may also activate the cholinergic receptor by a direct sensitizing action.

Oxamides serve well as an example of drugs working on a common denominator principle. They are antiChE's, and, as anticholinergics or d-tc-like compounds, they must fit ACh receptor; their sensitizing actions must also depend upon their fit onto the latter. Their cholinomimetic action is not as clear cut although some oxamides may produce a muscle twitch upon i. a. administration. It should be stressed that on the other end of the spectrum, anticholinergic and curaremimetic

compounds exhibit cholinomimetic actions in special circumstances. Many of these compounds show neuronal activating properties when injected microelectroretically into the central neurones (Crawford, 1965); some of them can cause muscle twitch in the muscle sensitized by denervation (Jarcho *et al.*, 1951).

The nerve terminal effect again may represent a cholinomimetic action. It is true that some investigators feel that this effect is unrelated to cholinergic transmission, in other words, that it does not deal with ACh release or related phenomena. Yet, they feel that this site is of primary both physiological and pharmacological importance in transmission; this is the position of the Cornell School (cf. for instance Riker, 1960, and Standært and Adams, 1965). I feel that the available results support better the notion that nerve terminal action of drugs may be due either to the antiChE effect of the compounds in question and to resulting accumulation of ACh, or to their direct cholinomimetic effect on the nerve terminal.

It is of interest that this retrograde ACh action as well as a cholinceptive character of the nerve terminal is in keeping with novel postulates that ACh is released in two phases. The first phase may consist of a minute release of ACh; in the second phase, the priming amount of ACh would act retroactively on the nerve terminal causing a massive release of ACh and initiating the transmission process. This is the so-called percussion theory of Koelle (1963) and the data presented here with regard to the cholinomimetic or antiChE action of many compounds upon the nerve terminal may fit within the framework of Koelle's hypothesis. It is true that under experimental conditions it was impossible to demonstrate the release of the transmitter from the terminal upon application of ACh (cf. Hubbard and Yokota, 1964). On the other hand, the decrease of the terminal threshold by means of ACh and/or certain anti-ChE's could be shown (Hubbard and Yokota, 1964; cf. Fig. 6). Furthermore, depolarization of the ganglionic presynaptic terminal was recently demonstrated in this laboratory (Koketsu and Nishi, 1967).

It is difficult to discuss the many sites of action of the compounds discussed here from the viewpoint of the normal physiology of the neuromyal junction. Physiologically speaking, Koelle's percussion theory does involve the nerve terminal, retrograde action of ACh. Thus, ACh may exhibit pre- as well as the classical postsynaptic sites. Similarly, sensitizing as well as desensitizing effects of some of the compounds discussed here, particularly the sensitizing actions of oxamides may have a bearing on what occurs physiologically (cf. Kim and Karczmar, 1967); there may be some endogenous factors that involve changes of the sensitivity of the membrane. Among such factors may be for instance the potassium ion which is released jointly with ACh from the nerve terminal, or the changes in the postsynaptic resistance. It is difficult also to resolve the problem of the relative importance of the sites and mechanisms in question for the pharmacological actions of neuromyally active drugs. The nerve terminal effect of the compounds discussed here, may be not of great or of universal importance. For instance, we demonstrated that the frog nerve terminal is not readily activated by drugs (Karczmar *et al.*, 1965); this was confirmed later by Kuperman and Okamoto (1965). Yet, the frog muscle twitch can be increased by anti-ChE's and related drugs; thus, the nerve terminal activation is not obligatory for facilitation. Similarly, we could show that the potency of the compounds in question is greater at the postsynaptic, rather than at the presynaptic sites (Køelle *et al.*, 1963). The relative potency at various sites does not, or course, necessarily dictate their relative importance. Finally, while AChE may not be more concentrated post- than presynaptically, the former site exhibits much more of AChE activity due to infolding of e.p. membrane (for references, cf. Karczmar, 1967*a* and *b*). Therefore, postsynaptic action of antiChE's may be of prime importance in this context; furthermore, the sensitizations mechanism should be more important at this membrane because of its extensive surface.

It is obvious that the phenomenon of "reversal" as analyzed in this laboratory has an im-

portant bearing on the multifactorial structurization of the neuromyal junction. The neuromyal junction cannot be regarded any more as consisting primarily of the postsynaptic site and regulated mostly by AChE; nerve terminal sites, sensitization, ACh release and a number of other phenomena are also of importance. Indeed, one has to think additionally of the adrenergic agents that could not be discussed in the framework of this presentation, which also exhibit prominent neuromyal actions (cf. for instance Bowman and Raper, 1965), and which modify the neuromyal actions of cholinergic and anticholinergic agents (for references see Karczmar, 1967*b*). Obviously, feedback and servomechanisms may be involved in the function of this complex system. Altogether, this type of investigation shows most clearly that the neuromyal junction constitutes a very complex structurization, and that it may be proper to refer to it as a miniature brain, capable of very flexible modulation and of response which may vary readily depending on changing junctional situations.

#### REFERENCES

1. BLABER, L. C., The antagonism of muscle relaxants by ambenonium and methoxyambenonium in the cat, *Brit. J. Pharmacol.*, **15** : 476, 1960.
2. BLABER, L. C., Facilitation of neuromuscular transmission by anticholinesterase agents, *Brit. J. Pharmacol.*, **20** : 63, 1963.
3. BLABER, L. C., and BOWMAN, W. C., A comparison between the effects of edrophonium and choline in the skeletal muscles of the cat, *Brit. J. Pharmacol.*, **14** : 456, 1959.
4. BLABER, L. C., and BOWMAN, W. C., Studies on the repetitive discharges evoked in motor nerve and skeletal muscle after injection of anticholinesterase drugs, *Brit. J. Pharmacol.*, **20** : 326, 1963.
5. BLABER, L. C., and KARZMAR, A. G., Interaction between facilitating and depolarizing drugs at the neuromyal junction of the cat, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1967*a*, *in press*.
6. BLABER, L. C., and KARZMAR, A. G., Multiple cholinceptive and related sites at the neuromuscular junction, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967*b*, *in press*.
7. BOVET, D., Some aspects of the relationship between chemical constitution and curare-like activity, *Am. N. Y. Acad. Sci.*, **54** : 407, 1951.
8. BOWMAN, W. C., and RAPER, C., Effects of sympathomimetic amines on neuromuscular transmission, *Brit. J. Pharmacol.*, **24** : 98, 1965.
9. BROWN, G. L., DALE, H. H., and FELDBERG, W., Reactions of the normal mammalian muscle to acetylcholine and to eserine, *J. Physiol. (Lond.)*, **86** : 290, 1936.

10. CRAWFORD, J. M., The pharmacological behavior of feline cortical neurones, Ph. D. Thesis, *Australian National University*, Canberra, 1965.
11. ECCLES, J. C., The physiology of synapses, *Springer-Verlag*, Berlin, 1964.
12. ECCLES, J. C., KATZ, B., and KUFFLER, S., Effect of eserine on neuromuscular transmission, *J. Neurophysiol.*, **5** : 211, 1942.
13. FATT, P., and KATZ, B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings, *J. Physiol. (Lond.)*, **117** : 109, 1952.
14. FENG, T. P., and LI, T. H., Studies on the neuromuscular junction, XXIII, *Chin. J. Physiol.*, **16** : 37, 1941.
15. GOODE, J. W., BLABER, L. C., and KARCZMAR, A. G., Inhibition of cholinesterase by facilitatory drugs at neuromuscular junction, *The Pharmacologist*, **7** : 188, 1965.
16. HOPPE, J. O., A new series of synthetic curare-like compounds, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **54** : 395, 1957.
17. HUBBARD, J. I., and YOKOTA, T., Direct evidence for an action of acetylcholine on motor nerve terminal, *Nature*, **203** : 107, 1964.
18. HUBBARD, J. I., and SCHMIDT, R. F., Stimulation of motor nerve terminals, *Nature*, **191** : 1103, 1961.
19. HUBBARD, J. I., and SCHMIDT, R. F., An electrophysiological investigation of mammalian motor nerve terminals, *J. Physiol.*, **166** : 1072, 1964.
20. JARCHO, L. W., BERMAN, B., EYZAQUIRRE, C., and LILIENTHAL, J. L., Jr., Curarization of denervated muscle, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **54** : 337, 1951.
21. KARCZMAR, A. G., Antagonism between a bis-quaternary oxamide, Win 8078, and depolarizing and competitive blocking agents, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **119** : 39, 1957.
22. KARCZMAR, A. G., Pharmacologic, toxicologic and therapeutic properties of anticholinesterase agent, in *Physiological Pharmacology*, F. G. HOFMANN and W. S. ROOT, Eds., Vol. 3, *Academic Press*, New York, 1967a, in press.
23. KARCZMAR, A. G., Neuromuscular pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967b, in press.
24. KARCZMAR, A. G., KIM, K. C., and BLABER, L. C., Pharmacological actions of oxamides and hydroxyanilinium compounds at frog neuromuscular junction, *J. Pharmacol. Therap.*, **147** : 350, 1965.
25. KARCZMAR, A. G., KIM, K. C., and KOKETSU, K., End-plate effects and antagonism to d-tubocurarine and decamethonium of tetraethylammonium and of methoxyambenonium, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **154** : 199, 1961.
26. KATZ, B., and MILEDI, R., Propagation of electric activity in motor nerve terminals, *Proc. Roy. Soc-B*, **161** : 453, 1965.
27. KATZ, B., and THESLEFF, S., The interaction between edrophonium (Tensilon) and acetylcholine at the motor end-plate, *Brit. J. Pharmacol.*, **12** : 260, 1957.
28. KIM, K. C., and KARCZMAR, A. G., Adaptation of the frog neuromuscular junction to constant concentrations of acetylcholine, *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, in press.
29. KOELLE, G. B., The histochemical differentiation of types of cholinesterases and their localizations in tissues of the cat, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **100** : 158, 1950.
30. KOELLE, G. B., Histochemical and pharmacological evidence of the physiological role of acetylcholinesterase, in *Bioelectrogenesis*, C. CHAGAS and A. Pães de CARVALHO, Eds., pp. 310-318, *Elsevier Publ. Co.*, Princeton, 1961.
31. KOELLE, G. B., Cytological distribution and physiological functions of cholinesterases, in *Cholinesterases and anticholinesterase agents*, G. B. KOELLE, Ed., pp. 187-298, *Springer-Verlag*, Berlin 1963.
32. KOELLE, G. B., VOLLE, R. L., HOLMSTEDT, B., KARCZMAR, A. G., and O'BRIEN, R. D., Anticholinesterase agents, *Science*, **141** : 63, 1963.
33. KOKETSU, K., Action of tetraethylammonium chloride on neuromuscular transmission in frogs, *Am. J. Physiol.*, **193** : 213, 1958.
34. KOKETSU, K., and KARCZMAR, A. G., Sensitizing and reactivator action of oximes and of oxamides at the endplate, *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, in press.
35. KOKETSU, K., and NISHI, S., Acetylcholine depolarization of bullfrog sympathetic nerve terminals, *Life Sciences*, 1967, in press.
36. KUPERMAN, A. S. and OKAMOTO, M., Comparison between the effects of tetraethylammonium and triethyl (3-hydroxyphenyl) ammonium on frog neuromuscular transmission, *Brit. J. Pharmacol.*, **26** : 208, 1965.
37. LANDS, A. M., KARCZMAR, A. G., HOWARD, J. W., and ARNOLD, A., An evaluation of the pharmacologic actions of some bisquaternary salts of basically substituted oxamides (Win 8077 and analogs), *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **115** : 185, 1955.
38. LEVINE, L., Action of Edrophonium on chemosensitive skeletal muscle membrane, *Pharmacologist*, **7** : 188, 1965.
39. MASLAND, R. L., and WIGTON, R. S., Nerve activity accompanying fasciculation produced by prostigmine, *J. Neurophysiol.*, **3** : 269, 1940.
40. PATON, W. D., and ZAIMIS, E. J., The pharmacological actions of polymethylene bis-trimethylammonium bis-trimethylammonium salts, *Brit. J. Pharmacol.*, **4** : 380, 1949.
41. RIKER, W. F., Jr. Pharmacologic consideration in reevaluation of the neuromuscular synapse, *Arch. Neurol.*, **3** : 488, 1960.
42. RIKER, W. F., Jr., WERNER, G., ROBERTS, J., and KUPERMAN, A. S., Pharmacologic evidence for the existence of a presynaptic event in neuromuscular transmission, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **125** : 150, 1959.
43. SMITH, C. M., MEAD, J. C., and UNNA, K. R. W., Antagonism of tubocurarine. III. Time course of action of pyridostigmine, neostigmine and edrophonium *in vivo* and *in vitro*, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **120** : 215, 1957.
44. SMITH, C. M., COHEN, H. L., PELIKAN, E. W., and UNNA, K. R., Mode of action of antagonists to curare, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **105** : 391, 1952.
45. STANDÆRT, F. G., and ADAMS, J. E., The actions of succinylcholine on the mammalian motor nerve terminal, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **149** : 113, 1975.
46. THESLEFF, S., The mode of neuromuscular block caused by acetylcholine, nicotine, decamethonium and succinylcholine, *Acta Physiol. Scand.*, **34** : 386, 1955.
47. WILSON, I. B., The interaction of tensilon and neostigmine with acetylcholinesterase, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **104** : 204, 1955.
48. ZAIMIS, E. J., Mechanisms of neuromuscular blockade, in *Curare and curare-like agents*, D. BOVET, F. BOVET-NITTI and G. B. MARINI-BETTOLS, Eds., pp. 191-203, *Elsevier Publ. Co.*, Princeton, 1959.

# LE DIAGNOSTIC ANATOMIQUE DE LA NÉPHRITE HÉRÉDITAIRE. VALEUR ET LIMITES DES MÉTHODES HISTOPATHOLOGIQUES CONVENTIONNELLES \*

Jacques THIBAUT<sup>1</sup> et François GAGNÉ,<sup>2</sup>

*Service d'anatomie pathologique de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus.*

La néphrite héréditaire ou syndrome d'Alport est une maladie chronique, s'accompagnant très souvent d'une surdité de perception et parfois de troubles oculaires. Bien qu'elle fut connue vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, c'est Alport qui, en 1927, définit le syndrome. De nombreuses publications plus récentes en précisent les caractères cliniques et plusieurs auteurs décrivent les altérations morphologiques rénales qu'ils ont observées (1, 2, 3, 6 et 7). Ces constatations anatomiques ne sont pas très caractéristiques ni identiques dans tous les cas, de sorte qu'on peut se demander si l'histopathologiste, placé devant un spécimen biopsique ou autopsique, est en mesure de suggérer le diagnostic ou, encore, de confirmer une opinion clinique. C'est à cette question que nous tenterons dans le présent travail de suggérer une réponse.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

La présente étude s'appuie sur la littérature médicale et elle se base, comme matériel anatomique, sur trois biopsies et quatre autopsies provenant de six malades issus de trois familles différentes. Tous sont de sexe masculin et leur âge varie entre huit et dix-neuf ans (tableau I).

\* Travail présenté au mois de mars 1966, lors d'une réunion du Département d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine, université Laval, Québec (Directeur : P<sup>r</sup> Carlton Auger).

1. Résident dans le Service d'anatomie pathologique de l'hôpital de l'Enfant-Jésus.

2. Professeur agrégé à la Faculté de médecine, université Laval, et directeur du Service d'anatomie pathologique de l'hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec, Canada.

Nous ne détaillerons pas ici les observations cliniques de nos malades. Qu'il suffise de noter que, dans tous ces cas, le diagnostic a été confirmé et par le caractère familial des lésions ou des symptômes, et par la présence de troubles de l'audition sous forme de surdité de perception soit totale soit partielle. Ainsi dans la famille R., des études cliniques et génétiques ont révélé la présence de consanguinité et elles confirment l'atteinte rénale familiale et la surdité (5). Dans la famille S., le père et un autre frère des cas rapportés ont présenté de l'albuminurie et de l'hématurie. Dans la famille L., une sœur du cas rapporté présente de l'albuminurie, quoique cliniquement asymptomatique ; la mère présente de l'albuminurie et de l'hématurie mais une pauvre symptomatologie clinique.

Les échantillons de rein ont été colorés suivant des méthodes très conventionnelles : l'hémalum-phloxine-safran, le PAS, la méthénamine argyrique, le trichrome de Masson, le bleu de toluidine et le soudan IV.

## ASPECT ANATOMO-PATHOLOGIQUE

### A. MACROSCOPIE DES REINS :

Chez trois de nos quatre autopsies, les reins sont petits de façon assez symétrique, ils sont diminués presque de moitié ; dans les quatre cas, la capsule est adhérente, la surface rénale est pâle, blanchâtre, très finement granuleuse. Le cortex est mince et il contraste peu avec la zone médullaire.

TABLEAU I

FAMILLE	MALADE	ÂGE (années)	MATÉRIEL *	RÉSUMÉ CLINIQUE
R (3 frères)	R. R.	16	Autopsie (S.-M.-A.) 2815, 1959	Arriéré mental ; sourd-muet ; hypertrophie cardiaque gauche ; décédé au cours d'une crise convulsive sans décompensation rénale grave
	S. R.	8	Autopsie (E.-J.) 3165, 1960	Sourd-muet ; porteur de pieds bots ; décédé dans les mêmes conditions que le précédent
	Y. R.	13	Biopsie à l'aiguille (S.-M.-A.) 5246, 1962	Arriéré mental ; cliniquement asymptomatique du côté rénal mais atteinte rénale biologique. Actuellement vivant
S (2 frères)	J. S.	19	Autopsie (E.-J.) 3343, 1961	Légère surdité ; asymétrie de la dentition du maxillaire inférieur ; décédé en insuffisance rénale
	P. S.	15	Biopsie à l'aiguille (H.-D.) 5367, 1963	Atteinte rénale biologique légère ; atteinte clinique bien modérée
L	Y. L.	15	Biopsie par lombotomie (E.-J.) 72, 103, 1965 Autopsie (E.-J.) 4116, 1965	Surdité progressive depuis 5 à 6 ans. Atteinte rénale biologique et clinique importante et progressive ; décédé en insuffisance rénale, deux mois après la biopsie

\* S.-M.-A. : Hôpital Saint-Michel-Archange, Québec.  
E.-J. : Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec.  
H.-D. : Hôtel-Dieu, Québec.

Ces aspects se rapprochent beaucoup de ceux que l'on observe au cours de la glomérulo-néphrite chronique et ils correspondent assez bien aux constatations décrites dans la littérature (1, 4, 7 et 13).

#### B. HISTOLOGIE DES REINS :

Nous décrivons d'abord les lésions des reins prélevés après la mort. Nous parlerons en deuxième lieu, des constatations faites sur les biopsies.

##### 1. Reins d'autopsie :

On observe ici une toile de fond commune, soumise cependant à des variations d'un cas à l'autre mais surtout d'une famille à l'autre.

a) *La famille R.* Dans les deux cas d'autopsie de cette famille, le tissu interstitiel montre une sclérose modérée disposée en foyers, ou plus souvent en traînées plus ou moins isolées les unes des autres, avec une infiltration inflammatoire chronique discrète (figure 1). On ne retrouve pas de lipophages. Les glomérules, en général, montrent

peu de lésions. Quelques-uns possèdent une fibrose capsulaire ou péricapsulaire (figure 2). Des glomérules, peu nombreux, contiennent de très rares petits croissants épithéliaux ; parfois les



Figure 1. — Sclérose interstitielle disposée en traînées et infiltrat inflammatoire discret (cas S.R.). Trichrome de Masson ( $\times 55$ ).

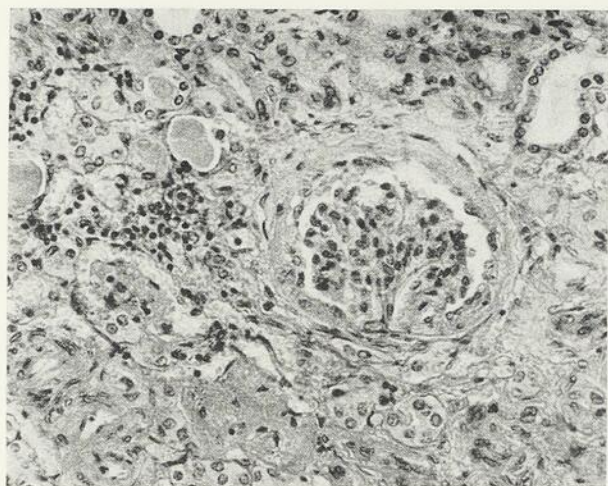


Figure 2. — Sclérose périglomérulaire. Présence de cellules inflammatoires chroniques dans le tissu interstitiel (cas S. R.). Hémalun-phloxine-safran (H. P. S.) ( $\times 335$ ).

cellules intraglomérulaires sont un peu grosses et tuméfiées. On peut noter de minuscules foyers de nécrose hémorragique dans de rares glomérules. Au voisinage des zones scléreuses, les tubes sont plus ou moins atrophiques et ils contiennent quelques dépôts hyalins. On n'a retrouvé de granulations hyalines que dans de rares cellules tubulaires. Plusieurs artérioles sont scléreuses, rarement hyalinisées. Des artères de moyen calibre ont parfois une *intima* épaissie, d'aspect myxoïde (figure 3).

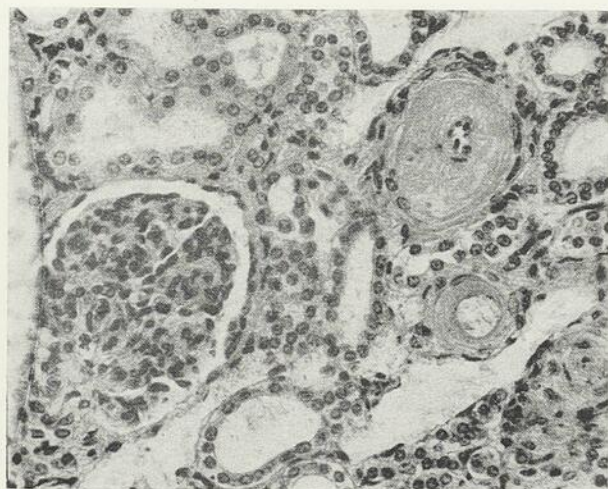


Figure 3. — Deux artérioles modifiées à droite de la figure, la plus petite présente une hyalinisation de la paroi, l'autre montre une paroi scléreuse très épaissie avec un régrécissement important de la lumière (cas R. R.). H. P. S. ( $\times 335$ ).

En résumé, dans cette famille, l'aspect histologique offre peu de caractères distinctifs : la fibrose interstitielle modérée et l'infiltrat inflammatoire chronique suggèrent avant tout une pyélonéphrite chronique particulièrement diffuse ; seule la présence de rares croissants glomérulaires s'intègre mal dans ce tableau.

b) *Les familles S. et L.* Dans les deux autres familles, les lésions rénales observées à l'autopsie (J. S. et Y. L.) sont fondamentalement identiques, mais elles sont par contre assez différentes de celles qui existaient chez les deux membres de la famille R., cités plus haut. La sclérose interstitielle est plus diffuse, l'atrophie tubulaire apparaît plus mar-

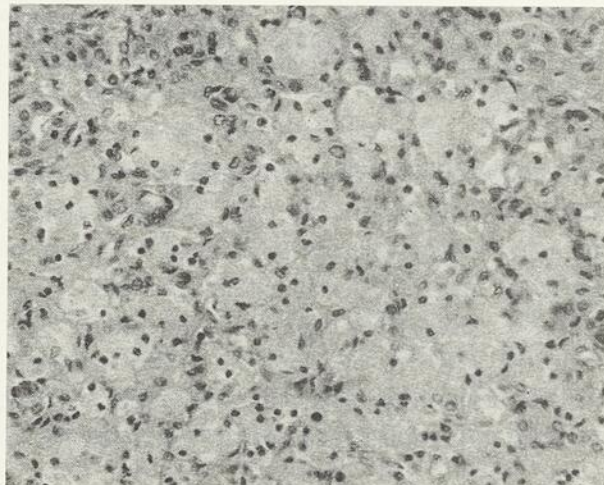


Figure 4. — Important groupe de lipophages dans le tissu interstitiel (cas Y. L.). H. P. S. ( $\times 335$ ).

quée et l'infiltrat inflammatoire est plus dense et plus étendu. De nombreux lipophages, disposés en amas, baignent dans le tissu interstitiel (figure 4). A ces lésions, s'ajoutent des croissants glomérulaires (figure 5) dont beaucoup sont remarquables par leur volume imposant. Ces croissants ont une disposition lâche et ils semblent envahir parfois le glomérule sur tous les fronts à la fois, pour venir se fusionner sur plusieurs points, créant ainsi des lacunes secondaires entre leur prolongements (figures 6 et 7). Les capillaires intraglomérulaires sont conservés mais comprimés par les croissants (figures 8 et 9). Les glomérules atteints sont particulièrement volumineux et la capsule est dilatée

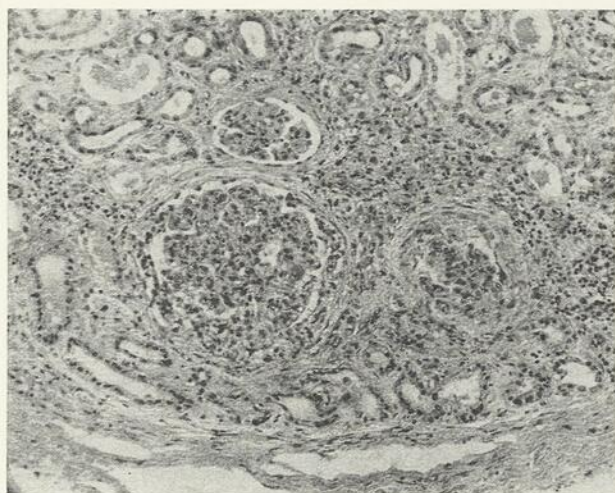


Figure 5. — Trois glomérules de taille et d'aspect différents: le plus gros contient un croissant épithélial important et montre une discrète fibrose péricapsulaire; l'autre de taille moyenne, montre un croissant moins volumineux mais il est entouré d'une couche fibreuse épaisse; le troisième glomérule est petit, la capsule est fibreuse mais les capillaires intraglomérulaires sont intacts (cas J. S.). H. P. S. ( $\times 135$ ).

par le processus cellulaire épithélial. Quelques rares glomérules sont occupés par des cellules tuméfiées à cytoplasme abondant et d'aspect spumeux (figure 10). D'autres glomérules peu nombreux présentent soit des foyers de nécrose hémorragique, soit une transformation scléreuse. La membrane basale paraît parfois épaissie dans certains glomérules. La sclérose capsulaire et

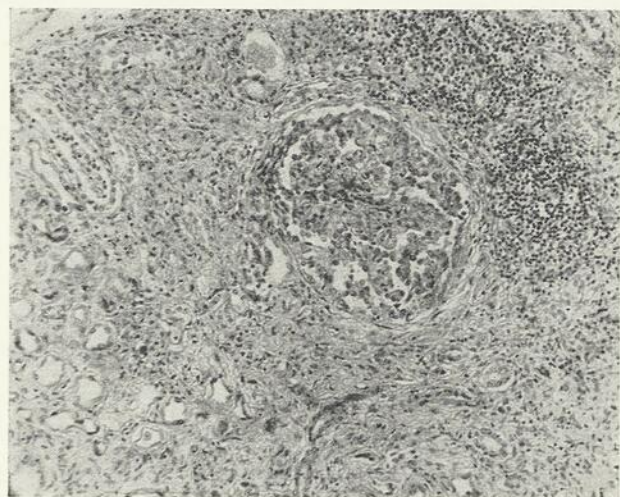


Figure 6. — Gros glomérule dont l'espace capsulaire est occupé par un croissant épithélial important: on y remarque la disposition plutôt lâche des cellules épithéliales et la formation de fentes lacunaires dans le croissant (cas Y. L.). H. P. S. ( $\times 135$ ).

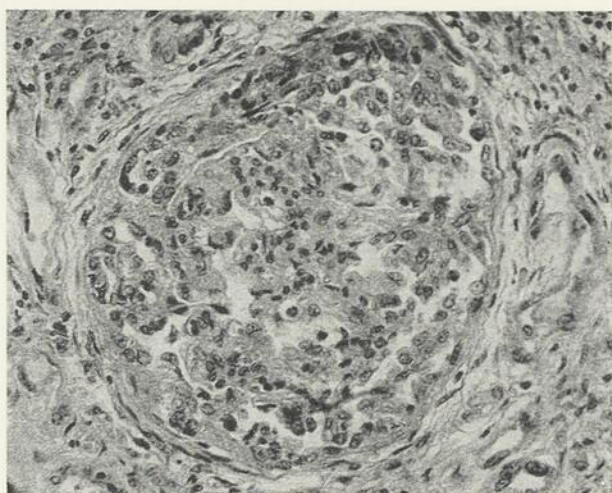


Figure 7. — Image plus grossie que celle de la figure 6, elle illustre un autre glomérule volumineux entouré d'un croissant lâche percé de fentes lacunaires (cas Y. L.). H. P. S. ( $\times 335$ ).

péricapsulaire est importante. Les grosses artères ne sont pratiquement pas lésées, par contre il y a une artériolosclérose marquée.

En résumé, les lésions interstitielles sont intenses mais l'atteinte glomérulaire est évidente, étendue et très active.

## 2. Biopsies rénales :

Deux biopsies rénales (Y. R. et P. S.) montrent en pratique peu de chose. Chez Y. R., il y a une fibrose très légère du tissu interstitiel avec présence

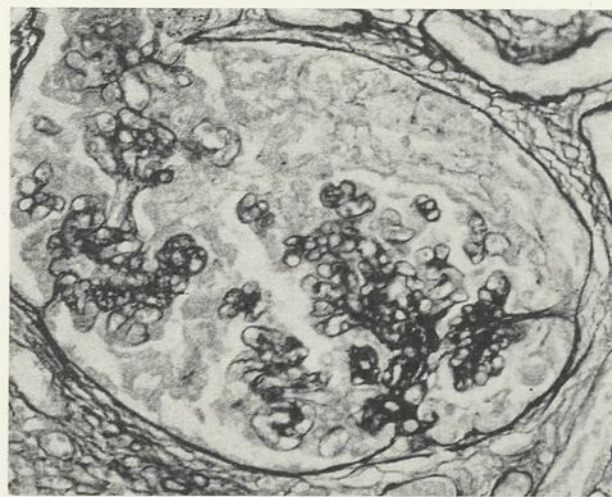


Figure 8. — Volumineux glomérule coloré à la méthénamine argyrique pour montrer la compression et la lobulation des capillaires intraglomérulaires par un croissant épithélial très cellulaire. La membrane basale montre très peu d'altération (cas Y. L.). ( $\times 335$ ).



Figure 9. — Autre glomérule coloré par la méthénamine argyrique. Dans ce cas, le glomérule est plus fortement rétracté et en voie d'atrophie (cas Y. L.). ( $\times 335$ ).

de quelques cellules inflammatoires chroniques ; un glomérule est scléreux, un autre présente de l'hyalinisation ; il n'y a pas de croissant glomérulaire. Quelques tubes rénaux contiennent des cylindres hyalins et montrent une discrète dégénérescence de l'épithélium. On remarque une seule image d'hyalinisation artériolaire marquée frôlant la nécrose fibrinoïde.

Chez P. S., on ne retrouve qu'une discrète sclérose interstitielle et la présence de quelques lipophages.

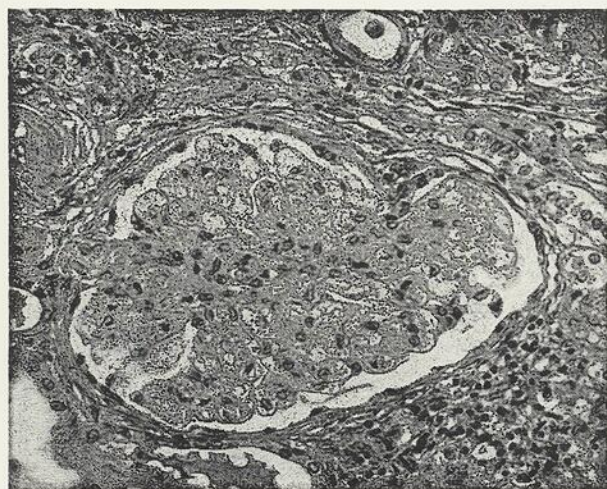


Figure 10. — Glomérule renfermant des cellules tuméfiées, à cytoplasme abondant et d'aspect spumeux (cas Y. L.). H. P. S. ( $\times 335$ ).

(8)

Par contre, la biopsie de Y. L., révèle une atteinte rénale presque à tous points comparable à ce qui a été décrit plus haut à l'autopsie de ce même malade, faite deux mois plus tard.

#### COMMENTAIRES

##### 1. Caractères et signification des lésions dominantes :

Les faits les moins spécifiques mis à part, nous constatons deux types de lésions rénales. D'une part, l'atteinte interstitielle avec sa sclérose diffuse ou en foyers, sa fibrose péricapsulaire et son infiltrat inflammatoire, est toujours présente, souvent intense et parfois domine nettement le tableau (figures 1 et 2). Dans ces cas, l'aspect n'est pas spécifique et paraît correspondre à celui d'une pyélonéphrite chronique diffuse. C'est le cas dans la famille R. où l'atteinte n'a d'ailleurs pas produit de décompensation rénale terminale. Ce fait est surprenant mais plusieurs cas identiques sont rapportés dans la littérature (6, 7, 8 et 11).

D'autre part, il s'ajoute des lésions glomérulaires souvent très discrètes, d'autres fois très évidentes et importantes, frappantes par leur grande activité comparativement à l'aspect de chronicité des lésions interstitielles. Plusieurs glomérules sont volumineux, hypercellulaires, gonflés par la présence de croissants très actifs de sorte que le tableau suggère une glomérulonéphrite évolutive, greffée sur une pyélonéphrite paraissant plus ancienne. De plus, une partie des glomérules atteints revêtent des caractères particuliers ; en effet, les croissants sont alors formés de cellules épithéliales grosses à cytoplasme pâle mais abondant, et à disposition lâche déterminant ainsi de petites lacunes secondaires. Ces proliférations cellulaires sont importantes, dissocient souvent les anses glomérulaires et distendent l'espace capsulaire ; ces glomérules sont ainsi remarquables par leur volume exagéré (figures 6, 7, 8 et 9). Nous avons observé dans quelques rares glomérules, des cellules tuméfiées à cytoplasme abondant et spumeux (figure 10). Ces glomérules ont été décrits dans la littérature comme des *waxy glomeruli* (7). Ces glomérules sont rares dans notre matériel et les

colorations employées ne nous ont pas permis de préciser la nature de ces cellules. Pour ajouter à cet aspect déjà complexe, les lésions modifient leur intensité d'un glomérule à l'autre. L'atteinte glomérulaire est parfois imposante au point que les patients meurent d'insuffisance rénale comme en témoignent deux de nos cas (J. S. et Y. L.).

### 2. Aspect des membranes basales :

On a décrit, dans la littérature, un épaissement des membranes basales (7). Pour nous, ces altérations demeurent discrètes, et elles semblent apparaître dans quelques très rares glomérules chez les cas des familles S. et L. Cet aspect nous paraît discutable surtout sur des échantillons vus au microscope optique seulement et il n'a pas d'influence sur le diagnostic.

### 3. Valeur diagnostique des lipophages :

On a voulu faire de la présence des lipophages dans le tissu interstitiel un des signes distinctifs de la maladie. Cette opinion est toutefois plus ou moins controversée et elle est parfois contredite par la littérature actuelle.

On ne les voit pas dans tous les cas du syndrome d'Alport, par contre, ils se retrouvent dans d'autres lésions rénales (9, 10 et 12). Nous les avons remarqués chez trois de nos cas (J. S. et Y. L.), mais ils sont absents chez les membres de la famille R. Leur présence peut tout au plus faire soupçonner une histoire familiale de maladie rénale, surtout s'ils demeurent inexplicables par d'autres causes.

### 4. Lésions vasculaires :

L'artériosclérose et l'artériolosclérose semblent évoluer parallèlement à la sclérose interstitielle. Dans deux de nos cas d'autopsie (R. R. et S. R.), quelques artères présentent un endothélium épaissi, lâche et d'aspect myxoïde non décrit dans la littérature ; nous hésitons à interpréter leur portée.

### 5. Valeur de la biopsie :

Une biopsie faite par lombotomie et en phase terminale chez un de nos malades (Y. L.) nous a permis d'orienter le diagnostic. Par contre, les deux autres cas de biopsie ont montré peu de chose.

La biopsie possède cependant sa valeur soit pour contrôler le degré de l'atteinte rénale d'un malade connu ou des membres de sa famille, soit pour établir un pronostic. Ainsi chez nos deux autres malades qui ont subi la biopsie (Y. R. et P. S.), les signes histologiques sont pauvres malgré une atteinte biologique évidente ; ces malades sont encore vivants.

### 6. Essai de corrélation anatomo-clinique :

Le nombre peu élevé de nos cas de même que l'absence de biopsies rénales en série, limitent malheureusement notre étude et permettent difficilement de suivre la progression de la maladie.

Nous nous permettons cependant de soumettre trois modes principaux possibles d'évolution. Il y a d'abord les malades qui montrent une atteinte biologique persistante et de longue durée, en particulier les personnes de sexe féminin, sans évolution anatomique aggravante ; d'autres pourraient présenter des maladies intercurrentes plus ou moins associées au syndrome sans qu'il n'y ait nécessairement d'insuffisance rénale. Enfin, d'autres malades, après une évolution subclinique, semblent subitement vers un état d'insuffisance rénale, dans un tableau ressemblant à celui de la glomérulonéphrite. Ces caractères évolutifs variables soulèvent l'hypothèse de l'existence de formes différentes de la maladie. Par contre, on peut se demander si les malades ne seraient pas de fait sensibles à la glomérulonéphrite.

Des recherches cliniques et génétiques, des épreuves immunologiques et des études au microscope électronique sont souhaitables et ils jetteront peut-être plus de lumière sur l'étiologie et la pathogénie du syndrome.

### RÉSUMÉ ET CONCLUSION

L'étude morphologique conventionnelle du tissu rénal ne permet pas de faire un diagnostic positif de néphrite héréditaire. L'aspect fondamental de la lésion est celui d'une pyélonéphrite chronique assez sclérosante. Dans certains cas, en phase avancée de la maladie, on peut orienter le diagnostic par les caractères suivants : a) la concomitance

des lésions glomérulaires très actives sous forme de croissants, associées à un aspect nettement plus chronique de pyélonéphrite ; b) la présence d'énormes glomérules à croissants très volumineux mais lâches, percés de lacunes ; et c) quant à la présence de lipophages, elle n'a de valeur que si elle est associée aux caractères précédents.

La biopsie rénale, sauf en phase terminale, n'a pas de valeur diagnostique, mais dans les cas cliniquement confirmés, elle peut s'avérer intéressante pour contrôler le degré de l'atteinte rénale et établir le pronostic.

Dans tous les cas, le diagnostic final ne peut être posé qu'après une étude clinique et génétique. Nous avons pour notre part observé au cours d'une autopsie des lésions très suggestives de la maladie, mais n'ayant pu obtenir ces données nécessaires, nous n'avons pas inclus ce cas dans notre travail. Cette affection n'est peut-être pas aussi rare qu'on le croit.

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions les docteurs Jean-Louis Bonenfant, de l'Hôtel-Dieu de Québec, et Lionel Lemieux, de l'hôpital Saint-Michel-Archange, qui nous ont très aimablement permis d'utiliser leur matériel.

#### ADDENDUM

Depuis le parachèvement et la présentation de ce travail, nous avons pris connaissance d'un article très intéressant de Krichstein, H. I., Gloor, F. J., et Balogh, K., jr, intitulé : « Renal pathology in hereditary nephritis with nerve deafness, » paru dans *Archives of Pathology* du mois de décembre

1966. Dans l'ensemble leurs constatations se rapprochent des nôtres. Ils discutent par ailleurs d'une façon assez approfondie le problème que pose la présence des lipophages et ils détaillent les éléments du diagnostic anatomique différentiel.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. GOLDBLOOM, R. B., FRASER, R. C., WAUGH, D., ARANOVITCH, M., et WIGLESWORTH, F. W., Hereditary renal disease associated with nerve deafness and ocular lesions, *Pediatrics*, **20** : 241, 1957.
2. GOLDMAN, R., HABERFELDE, J. C., Hereditary nephritis, *New Eng. J. Med.*, **261** : 734, 1959.
3. HAMBURGER, J., CROSNIER, J., LISSAC, J., et TREFFAH, J., Sur un syndrome familial de néphropathie avec surdité, *J. Urol.*, **62** : 113, 1956.
4. KOPELMAN, A. M., ASATOOR, M. D., et MILNE, J., Hyperprolinemia and hereditary nephritis, *Lancet*, **2** : 1075, 1964.
5. LEMIEUX, L., Communication personnelle.
6. MULROW, P. J., ARON, A. M., GOTHMAN, G. E., YESNER, R., et LUBS, H. A., Hereditary nephritis. Report of a kindred, *Am. J. Med.*, **35** : 737, 1963.
7. PERKOFF, G. T., NUGENT, G. A., DOLOWITZ, D. A., STEPHENS, F. E., CARBES, W. H., et TYLER, F. H., Follow-up study of hereditary chronic nephritis, *A. M. A. Arch. Int. Med.*, **102** : 733, 1958.
8. REYERSBACK, G. C., et BUTLER, A. M., Congenital hereditary hematuria, *New Eng. J. Med.*, **251** : 377, 1954.
9. ROSEN, S., PIRANI, C. L., KARK, R. M., MUCHRCKE, R. C., et POLLACK, V. E., Lipoïd nephrosis and idiopathic membranous glomerulonephritis, *Am. J. Path.*, **44** : 140, 1964.
10. ROSEN, S., PIRANI, C. L., et MUCHRCKE, R. C., Renal interstitial foam cells. A light and electron microscopic study, *Am. J. Clin. Path.*, **45** : 32, 1966.
11. STURTZ, G. S., et BURKE, E. C., Hereditary hematuria, nephropathy and deafness ; preliminary report, *New Eng. J. Med.*, **254** : 1123, 1956.
12. WHALEN, R. E., HUANG, S., PESCHEL, E., et MCINTOSH, H. D., Hereditary nephropathy deafness and renal foam cells, *Am. J. Med.*, **31** : 171, 1961.
13. WHITE, R. H. R., PARSON, W., et WALT, F. P., The renal disorder in Alport's syndrome, *Guy's Hosp. Report*, **115** : 179, 1964.

## LE CITANEST\* DANS L'ÉPIDURALE SIMPLE

Michel ROUILLARD,<sup>1</sup> Laurent MARCEAU<sup>1</sup>  
et Jean-Claude POULIOT,<sup>2</sup>

Service d'anesthésie, hôpital de l'Enfant-Jésus,  
Québec.

Au cours de l'année 1965, nous avons exécuté un nombre total de 761 épidurales simples dans notre hôpital, pour des fins chirurgicales et diagnostiques.

Ces anesthésies furent faites par voie caudale dans 46 cas, alors que l'approche lombaire a été choisie dans 715 cas.

L'âge des patients a varié de 18 à 84 ans. Comme le démontre le tableau I, nous avons principalement utilisé cette technique en obstétrique.

TABLEAU I

Liste du nombre de cas d'anesthésie par voie épidurale simple, suivant les différents types d'interventions

TYPES D'INTERVENTION	NOMBRE DE CAS
Accouchement.....	639
Discoïdectomie.....	6
Résection transurétrale.....	19
Herniotomie.....	21
Hémorroïdectomie et chirurgie anale.....	47
Artériographie.....	14
Laparotomie.....	5
Césarienne.....	2
Amputation et chirurgie du M. I.....	6
Hystérectomie vaginale.....	2
TOTAL.....	761

### PHARMACOLOGIE

Les deux substances exclusivement utilisées ont été la mépivacaïne à 1,5 pour cent (Carbocaïne)

\* Marque déposée de la propitocaïne-L 67.

1. Résident dans le Service d'anesthésie de l'hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec.

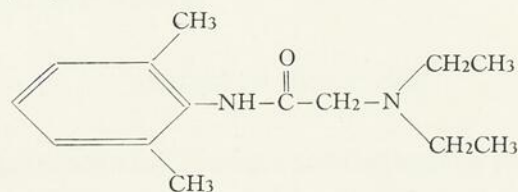
2. Assistant dans le Service d'anesthésie de l'hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec.

dans 383 cas alors que la propitocaïne à deux pour cent (Citanest) a été employé chez les 378 autres. Le but de ce travail n'est pas de faire le procès, ni moins une étude comparative de ces deux substances anesthésiques, mais bien de communiquer les résultats que nous avons obtenus avec ce produit nouveau qu'est la propitocaïne.

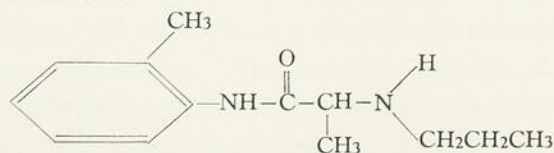
Le Citanest (propitocaïne-L 27) est un anesthésique local relativement nouveau sur le marché, qui a été synthétisé en 1953 par deux chercheurs suédois, Lofgren et Tegner. Ce sont ces deux mêmes chercheurs qui mirent au point la lidocaïne (Xylocaïne) en 1943. Toutefois, le but principal de leurs derniers travaux a porté sur l'élaboration d'un anesthésique local ayant une puissance d'action au moins égale à la Xylocaïne mais de toxicité inférieure à ce dernier produit.

Comme nous pouvons le constater plus loin, le Citanest possède une structure chimique analogue à celle de la Xylocaïne et par conséquent ce produit fait partie du groupe des amides. Il correspond à la composition chimique suivante :  $\gamma$ -N-propylamine-2-méthylpropionanilide.

a) Xylocaïne :



b) Citanest :



*Propriétés :*

Sans rappeler en détails toutes les propriétés pharmacologiques du Citanest, mentionnons que la plupart des chercheurs de laboratoire et cliniques (2, 10, 12, 15 et 16) ont démontré que ce produit a une toxicité d'environ 60 pour cent celle de la Xylocaïne. Ceci provient du fait que la réabsorption systémique est beaucoup plus lente à partir de l'endroit où il a été injecté et que, conséquemment, des quantités beaucoup moins grandes sont en circulation dans un temps donné ; d'où un métabolisme plus complet dans le foie et dans le rein (7) où, incidemment, l'hydrolyse en est plus facile qu'avec la Xylocaïne.

Erickson et Barh (5), après une étude de 6 000 cas, concluent que le Citanest a une durée d'action plus marquée que celle de la Xylocaïne ; quant à sa puissance anesthésique, elle est comparable à celle-ci. Encore une fois, ce phénomène est explicable par le fort pouvoir d'imprégnation que possède le Citanest.

Il est aussi intéressant de noter que les effets du Citanest sur les systèmes cardiovasculaires, respiratoires et le système nerveux central est moins prononcé qu'avec la Xylocaïne. En ce qui a trait au système respiratoire, on note que son effet dépresseur est à peu près nul (9). D'autre part, des phénomènes convulsifs ont été rapportés à la suite de l'injection de Citanest (4), mais, fait intéressant, on a constaté qu'ils étaient de courte durée et relativement facile à contrôler. Quant à son effet sur le myocarde, comme son prédécesseur la Xylocaïne, on lui concède un effet anti-arythmique ; mais le mécanisme précis de son action n'est pas totalement connu à l'heure actuelle.

L'action de l'adrénaline sur le Citanest a été également évaluée en clinique et l'on a conclu que l'adrénaline influence très peu la durée d'action de cet anesthésique local, contrairement à l'action qu'elle exerce sur la durée d'action de la Xylocaïne qu'elle prolonge de façon marquée. Aström (1), après des expériences sur des aortes et des oreilles de lapin, a démontré que la vasoconstriction causée par l'adrénaline est moins marquée avec le Citanest qu'avec la Xylocaïne ; ce qui explique, du moins en partie, pourquoi l'adrénaline influence plus

considérablement la durée d'action de la Xylocaïne.

Un phénomène, inhabituel aux anesthésiques locaux, a été observé avec le Citanest. C'est la propriété qu'a ce produit de favoriser la formation de méthémoglobine (6, 11, 13 et 14). Afin de bien comprendre ce processus physiopathologique, qu'il suffise de rappeler que dans le globule rouge normal, l'hémoglobine a constamment tendance à s'oxyder ; or, normalement dans le sang, le taux de méthémoglobine est inférieur à deux pour cent. Le mécanisme par lequel la grande proportion de l'hémoglobine est maintenue à l'état réduit, dépend d'un enzyme, la méthémoglobine-réductase de Krese. Celle-ci, pour exercer son action, requiert la présence et la régénération de la nicotinamide-adénine-dinucléotide réduite (NADH) que l'on retrouve dans le cycle de la glycolyse. Toutefois, la réduction peut aussi se faire par une autre méthémoglobine-réductase qui dépend, cette fois, de la présence de la nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate réduite (NADPH), laquelle provient du cycle d'Horecker (17).

Dans les circonstances normales, on croit que cette dernière joue un rôle restreint dans la réduction de la méthémoglobine puisqu'elle requiert, pour exercer son action, la présence d'un électron supplémentaire qui joue un rôle de transport.

Lund, Fujimori et Nishimura (6 et 11) croit que la formation de la méthémoglobine, à la suite de l'emploi du Citanest est attribuable à un produit du métabolisme de cet anesthésique plutôt qu'à l'agent lui-même. Ce produit, qui serait très apparenté à l'o-toluidine, servirait d'agent oxydant.

Sadove et ses associés (13), ont présenté trois théories afin de tenter d'expliquer la formation de méthémoglobine causée par le Citanest.

La première est la suivante : il est possible qu'une déficience relative chez un individu d'un ou plusieurs mécanismes de réduction de l'hémoglobine, puisse entraîner une formation accrue de méthémoglobine en présence d'un agent oxydant comme l'o-toluidine.

La seconde repose sur la variation individuelle qu'aurait le foie à briser la chaîne amide du

Citanest ; d'où la formation plus ou moins grande d'o-toluidine.

La troisième, probablement la plus plausible, s'énonce comme suit : étant donné qu'avec le Citanest, le taux de l'absorption systémique est plutôt faible, il y aurait une dégradation plus complète de ce produit dans le foie, dégradation qui provoquerait une production accrue d'o-toluidine, d'où l'apparition de méthémoglobine.

#### COMPLICATIONS SURVENUES AVEC LE CITANEST

L'hypotension artérielle constitue l'un des incidents le plus fréquent survenant au cours d'anesthésies régionales par voie épidurale ou caudale. Dans la très grande majorité des cas il ne s'agit que d'une baisse très faible entre 10 et 20 mm de Hg à partir de la tension artérielle initiale.

Il n'y eut qu'un nombre très restreint de cas, soit 18, où la chute de la tension artérielle a été de l'ordre de 40 mm de Hg et deux cas chez lesquelles elle a été de 60 mm de Hg. Ces cas d'hypotension plus marquée sont survenus surtout chez les vieillards qui étaient hypertendus. Dans l'étude de ces 761 anesthésies régionales, deux complications ont retenu notre attention.

##### *Premier cas (numéro de dossier : 220-910) :*

Il s'agit d'une malade âgée de 75 ans sans maladie antérieure importante, qui fut admise à l'hôpital le 8 mars 1965. Elle se plaignait de méléna, d'asthénie et d'étourdissements. L'examen physique révèle la présence d'hémorroïdes. Le cœur ainsi que les poumons sont normaux à l'examen clinique. L'hémoglobine est à 8,3 pour cent, tandis que l'ionogramme et l'examen d'urine sont sans particularité. Un électrocardiogramme dès l'admission montre des signes discrets d'ischémie sous-endocardique antérieure, mais il est répété 10 jours plus tard, soit la veille de l'intervention, et il est alors interprété comme normal.

Le 19 mars 1965, elle subit une hémorroïdectomie. La prémédication consiste en du pentobarbital par voie orale à la dose de 50 mg, administré la veille de l'intervention ; la dose est répétée

le matin et elle reçoit également du mépéridine et du prométhazine, à la dose de 25 mg respectivement ainsi qu'une dose de 0,4 mg d'atropine 30 minutes avant l'intervention. On procède à une anesthésie caudale selon la technique habituelle. La ponction est facile et atraumatique. Nous injectons 400 mg d'une préparation de Citanest à deux pour cent. Au moment où l'on retire l'aiguille, la malade présente une convulsion qui se généralise rapidement, puis elle devient cyanosée. Rapidement, nous procédons au traitement de la complication, soit du thiopentone à 2,5 pour cent, 0,250 g par voie intraveineuse et une oxygénation à 100 pour cent. Sous l'effet de ce traitement, la crise cède immédiatement et la patiente reprend une coloration normale. Quinze minutes plus tard, le chirurgien peut procéder à l'intervention projetée. Cependant, nous avons cru bon d'administrer en goutte à goutte une solution de thiopentone à 0,1 pour cent ; elle en reçoit 100 ml au total.

Nous avons revu la malade par la suite et à son réveil, elle n'avait aucun souvenir de l'accident et elle se sentait très bien.

*Discussion.* Selon Dumitru et ses associés (3), le processus convulsif s'expliquerait par un mécanisme neurochimique. Les décharges d'influx nerveux responsables des convulsions peuvent être dues à différents stimulus. Quelques facteurs suggérés par l'auteur sont un changement dans la perméabilité de la membrane cellulaire, une interférence dans le métabolisme de l'ion potassium ou une rétention de liquide par suite de changements hormonaux.

La plupart des anesthésiques locaux, lorsqu'ils sont transportés dans les cellules du cortex cérébral par le courant sanguin, causeraient une irritation plutôt qu'une dépression. Cette irritation produit une hyperactivité corticale qui peut progresser jusqu'à la crise convulsive.

Les formations réticulées exercent à la fois un effet inhibitif et libérateur sur les mécanismes moteurs périphériques. Ces formations sont fortement influencées par la tension artérielle, la concentration en CO<sub>2</sub> et l'anoxémie. Aussi peut-on se demander si la crise convulsive est le résultat

d'une stimulation des cellules nerveuses par quelque agent, ou si elle provient de la libération des structures basses, du contrôle des centres hauts situés.

Au cours d'une période d'hypoxie aiguë, il se produit une dépression de l'activité électrique du cerveau qui passe progressivement du télencéphale au cortex. A ce moment, les formations réticulées peuvent produire ou continuer à montrer une activité électrique qui, n'étant plus sous le contrôle des centres haut situés, peut déclencher une convulsion.

Les crises convulsives due à l'anoxie et certaines syncopes s'accompagnant de perte de conscience, seraient en relation avec une exclusion fonctionnelle du système thalamo-cortical. Dumitru et ses associés sont d'avis que la convulsion est en relation avec un mécanisme sous-cortical qui correspondrait d'abord à une décharge paroxystique du système réticulaire du thalamus, décharge transmise par la suite au cortex par les voies thalamo-corticales. Ce mécanisme occasionne une exclusion fonctionnelle de la formation thalamo-corticale, d'où perte de conscience. Au même moment, le système réticulaire caudal est libéré, ce qui permet l'entrée en action du système tonico-génique réticulospinal qui permet ainsi la convulsion périphérique.

*Deuxième cas (numéro de dossier : 225-641) :*

Une complication d'ordre hématologique, soit l'apparition de signes cliniques de méthémoglobine a été observée chez une patiente. Bien que cet incident n'a donné suite à aucune conséquence fâcheuse, il est tout de même d'un intérêt particulier.

Il s'agit d'une jeune primipare de 19 ans, à terme, dont la grossesse a normalement évolué, et qui fut admise à l'hôpital au début de son travail. On a constaté antérieurement qu'elle a un bassin aux dimensions limitées ; néanmoins, on décide de poursuivre l'épreuve du travail. Lorsqu'elle atteint une dilatation d'environ sept cm, on pratique une épidurale au niveau des vertèbres L-III et L-IV ; 360 mg d'une solution à deux pour cent de Citanest sont introduits dans l'espace épidural,

selon la technique de Dogliotti (modifiée) et ce, sans incident. Environ deux heures plus tard, la dilatation étant presque complète mais l'analgésie s'épuisant quelque peu, on procède à une seconde épidurale afin de terminer l'accouchement sans douleur et, le cas échéant, pour faire une césarienne.

La technique et la dose employées furent en tous points identiques. Vingt minutes après cette seconde injection, alors que l'analgésie est bien en place, on constate de la cyanose aux lèvres et aux extrémités. La tension artérielle demeure à son taux initial, soit 100/60 mm de Hg mais le pouls s'accélère légèrement à 100 par minute, alors qu'il s'était maintenu aux environs de 90 par minute au cours de la première épidurale. La malade ne ressent aucun malaise et la cyanose s'accroît en dépit d'une oxygénation à 100 pour cent.

A ce moment la césarienne est faite sans incident, l'évaluation de l'état de l'enfant selon le système d'Apgar est de neuf. Les signes vitaux de l'accouchée, soit le pouls, la tension artérielle, et la respiration demeurent stables tout au long de l'intervention.

Devant la persistance de la cyanose, on injecte, par voie intraveineuse, 60 mg d'une préparation de bleu de méthylène à un pour cent ; 90 minutes après cette injection, on note une amélioration sensible de la coloration des extrémités et des lèvres.

Celle-ci est libérée huit jours plus tard, en bon état physique, les suites opératoires ayant été tout à fait normales.

*Discussion.* Lund (11) a rapporté l'apparition occasionnelle de cyanose après l'administration de fortes doses de Citanest. Il s'agit d'un état de cyanose, qui ne répond pas à l'administration d'oxygène et qui n'est pas accompagné de dyspnée, de tachycardie ou d'hypotension. Dans ces cas, un examen du sang au spectroscope révèle la présence de méthémoglobine, dont la bande caractéristique se situe à 630 millimicrons.

Lund a obtenu des pourcentages de méthémoglobine variant entre 12 et 18,5 pour cent chez certaines de ses malades en employant jusqu'à 1 200 mg (40 ml de trois pour cent) de Citanest.

Le seul signe noté a été de la cyanose qui d'ailleurs est disparue spontanément en l'espace de cinq à six heures. Par contre, cette cyanose peut être rapidement jugulée par l'administration de bleu de méthylène à la dose de un mg par kg de poids corporel. Aucune séquelle, consécutive à la formation de méthémoglobine, n'a été rapportée.

Il semble paradoxal à première vue qu'un agent comme le bleu de méthylène, lequel a la propriété de produire de la méthémoglobine, puisse d'un autre côté servir d'antagoniste et renverser la méthémoglobinémie produite par le Citanest. L'explication consiste en ce que le bleu de méthylène, à forte dose, est un agent oxydant très puissant ; s'il est administré à faible dose (8), soit environ à un mg par kg de poids corporel, il est rapidement transformé en leucométhylène par le NADH ; le leucométhylène servirait alors d'ion pour le transport de la méthémoglobine réductase qui dépend du NADPH dans le cycle d'Horecker.

Enfin, une revue de la littérature sur le sujet confirme le fait que si la dose totale de Citanest est inférieure à 900 mg, il est bien exceptionnel d'observer des signes cliniques de méthémoglobinémie chez les sujets ayant un taux d'hémoglobine normale, un débit cardiaque suffisant, et dont la courbe de dissociation de l'hémoglobine se situe dans les limites physiologiques.

#### CONCLUSIONS

Un total de 761 épidurales simples ont été faites dans notre milieu au cours de l'année 1965. Dans presque la moitié des cas, nous avons utilisé de la propitocaïne.

A la suite de notre expérience avec ce nouveau produit, nous croyons qu'il s'agit là d'un anesthésique local ayant une place de choix parmi ceux déjà employés dans l'anesthésie péridurale simple. En effet, sa durée d'action *per se* étant plus soutenue qu'avec la Xylocaïne, ceci lui confère une supériorité très nette.

Une revue de la littérature sur ce produit confirme le fait qu'il s'agit là d'une substance anesthésique de faible toxicité.

Un cas de convulsions généralisées et un cas de méthémoglobinémie sont rapportés à la suite de l'emploi de la propitocaïne.

Même si le Citanest, à des doses supérieures à 900 mg peut produire de la méthémoglobine, Lund affirme qu'il s'agit là d'un incident mineur sans gravité et qui ne requiert habituellement aucun traitement. Cependant, l'épreuve thérapeutique peut facilement confirmer le diagnostic.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ASTRÖM, A., Factors affecting the action of Citanest *in vivo*, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 1965.
2. CRAWFORD, O. B., Comparative evaluation in peridural anesthesia of lidocaine, mepivacaine and L67, a new local anesthetic agent, *Anesthesiology*, **25** : 321, (mai-juin), 1964.
3. DUMITRU, A. P., GARCIA, E. R., BURKHART, S. E., et POTTER, J. K., Convulsive seizure following spinal anesthesia for cesarian section : possible ethiologie factors, *Anæsth. Anal.* (Cleveland), **41** : 422-428 (juil.-août), 1962.
4. ENGELSSON, S., et coll., Electrical seizure activity produced by xylocaïne and Citanest, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 147, 1965.
5. ERIKSSON, E., L67 : experimental evaluation of a new local anesthetic in man, *Acta Anæsth. Scandinav.*, **5** : 191, 1961.
6. FUJIMORI, M., et coll., Methemoglobinemia due to local anesthetics, *Far East J. Anes.*, **4** : 22 (mars), 1964.
7. GEDDES, I. C., Studies of the metabolism of Citanest, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 37, 1965.
8. HARPER, H. A., Précis de biochimie, *Les Presses de l'université Laval*, 1965.
9. KANTZ, R. L., Pharmacological effects of prilocaïne, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 29, 1965.
10. LUND, P. C., A correlation of venous blood concentration and spinal fluid concentration of xylocaïne and Citanest during peridural analgesia, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 97, 1965.
11. LUND, P. C., Citanest and methemoglobinemia, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 189, 1965.
12. SADOVE, M. S., ROSENBERG, R., HELLER, F. N., STORTZ, M. J., et ALBRECHT, R. F., Citanest. A new local anesthetic agent, *Anæsth. Analg.*, **43** : 527, 1964.
13. SADOVE, M. S., et coll., Methemoglobinemia and effect of a new local anesthetic L-67, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 175, 1965.
14. SCOTT, D. B., et coll., Methemoglobinemia due to prilocaïne, *Lancet*, **2** : 728 (3 oct.), 1964.
15. TRUANT, A. P., Local anesthetic and toxicologic properties of Citanest, *Acta Anæsth. Scandinav.*, supplementum **XVL** : 19, 1965.
16. WIELDING, S., Studies on O-N-propylamino-2-methyl propionanilide, *Acta. Pharmacol.*, **17** : 233, 1960.
17. WINTROBE, M. M., Clinical hematology, 5<sup>e</sup> éd., *Lea and Febiger*, Philadelphie, 1961.

## LES VARICES ET LES SYNDROMES DE STASE VEINEUSE

(suite et fin)

Édouard BEAUDRY, F. R. C. S. (C),

professeur agrégé et assistant dans le Service de chirurgie,  
Hôtel-Dieu Saint-Vallier, Chicoutimi.

### PATHOLOGIE DU SYSTÈME VEINEUX PROFOND

La stase veineuse au membre inférieur a longtemps été uniquement attribuée aux dilatations veineuses apparentes. Leriche en 1927 (58) et Homans en 1928 (46) ont mis l'accent sur le rôle des thromboses profondes dans les syndromes trophiques de la jambe. Bauer (12), à l'aide d'études phlébographiques faites sur 100 sujets porteurs d'un important syndrome de stase, a démontré, dans presque tous les cas, des altérations sérieuses du système veineux fémoro-poplité. Ce problème de la thrombophlébite et de la phlébothrombose a provoqué une abondante littérature et des modes de traitement variés ont été suggérés pour réduire les séquelles très sérieuses de ces affections. Il est souvent difficile d'évaluer des méthodes thérapeutiques sur des lésions dont les séquelles tardives surviennent parfois une trentaine d'années après l'accident initial.

En 1940, Ochsner et DeBakey (77 et 78) ont insisté beaucoup sur la distinction entre la phlébothrombose et la thrombophlébite et cette notion est aujourd'hui bien connue. La formation silencieuse d'un long *thrombus* dans les veines du membre inférieur et sa migration soudaine dans l'artère pulmonaire pour déclencher le syndrome brutal, catastrophique de la grande embolie pulmonaire demeure un drame que peu de chirurgiens n'ont pas eu à déplorer. Des études anatomo-pathologiques ont expliqué que les formes rapidement mortelles sont dues à un

pelotonnement dans l'artère pulmonaire d'un long caillot ayant la forme et le diamètre du tronc ilio-fémoral.

L'impuissance du médecin devant l'accident pulmonaire a conduit à toutes sortes de mesures prophylactiques. D'abord la lutte contre la stase veineuse par les exercices des membres inférieurs et le lever précoce après la chirurgie ou l'accouchement. On peut dire que le lever précoce a contribué à abaisser la fréquence des phlébites dans des proportions importantes. L'emploi des anticoagulants de façon préventive présente certainement des avantages prophylactiques, mais offre également un risque d'hémorragie qu'il convient d'évaluer. Aussi, cet usage ne peut pas être généralisé et ne doit être employé que dans certaines situations assez limitées et avec des précautions rigoureuses. Tous ont connu les apôtres de la ligature prophylactique des fémorales superficielles : opération facile et laissant peu de séquelles. En 1949, Allen (1) a rapporté une série de 950 ligatures prophylactiques particulièrement chez des opérés de la prostate et dans les cas de chirurgie du bassin, avec un abaissement considérable du pourcentage de phlébite post-opératoire. Tous, cependant, n'ont pas conservé cet optimisme. L'œdème postopératoire est souvent persistant, le pourcentage d'embolie pulmonaire n'a pas été modifié telle la série d'Erb et Schumann (40) dans laquelle 100 cas de fractures du col du fémur ont été traités. La moitié ont été soumis à une ligature prophylactique des fémorales superficielles. La proportion d'embolie

\* Cf. *Laval médical*, 38 : 380-397, 1967.

pulmonaire mortelle a été sensiblement la même dans ce groupe. Cette ligature conserve quand même certaines indications de même la résection de la crosse de la saphène chez des malades porteurs de grosses varices qui doivent subir des interventions importantes. Cet aspect de la thrombose veineuse, la phlébothrombose, ne se compliquant pas de syndrome de stase, n'entre pas dans le cadre de notre discussion.

La thrombophlébite, au contraire, présente des séquelles sérieuses dont la morbidité est tellement prolongée. Qui n'a vu de ces patients traînant leur membre douloureux et œdématié à la recherche d'un soulagement définitif? Comme Luke (66) le mentionne, le diagnostic de thrombophlébite des veines profondes de la jambe est souvent établi à un stade avancé et nous voyons souvent le patient quand il présente des complications tardives, telles que l'induration, l'ulcération, la dermite et l'œdème chronique.

Il semble que trop souvent son inoffensivité apparente et la rareté des accidents immédiats n'éveillent pas la nécessité d'une thérapeutique énergique et prolongée pour pallier, du moins partiellement, à l'éclosion de la symptomatologie si riche et si désespérante du syndrome post-phlébitique.

Notre intention n'est pas d'étudier spécialement l'aspect clinique du syndrome postphlébitique, mais plutôt d'envisager la physiopathologie de la lésion locale, son influence sur la circulation veineuse, de façon à déterminer les méthodes de traitement les plus conformes à nos concepts actuels.

#### *La thrombose :*

Depuis Virchow, on répète la triade classique dans la genèse des coagulations intravasculaires : 1° la lésion de l'intima, 2° le ralentissement circulatoire, et, 3° la modification de la crase sanguine. Il apparaît, d'après les acquisitions récentes, que la lésion endothéliale ne soit pas antérieure à la thrombose et que les deux autres facteurs sont suffisants à déterminer une thrombose.

#### *Facteur hydrodynamique :*

Thies (95) a étudié les variations de la vitesse du courant sanguin chez 50 patients, la veille de

l'opération, le jour même de l'opération et, enfin, les premier, cinquième et dixième jours après l'opération. Il ressort que, dans les membres inférieurs, la vitesse du courant sanguin demeure considérablement ralentie jusqu'au dixième jour ; à ce moment, la moyenne des chiffres commence à s'abaisser. Au membre supérieur, le ralentissement ne persiste que durant les deux premiers jours après l'intervention. Gibbs (43) établit une relation directe entre la durée du séjour au lit et la fréquence des thromboses veineuses. La complication apparaît surtout après la deuxième semaine de confinement au lit, même si le malade se lève pour les besoins de la toilette.

#### *Facteur biochimique :*

Dans la circulation normale, les plaquettes circulent avec les autres éléments figurés du sang dans le courant axial des vaisseaux. Le ralentissement du courant permet, cependant, la margination des thrombocytes et leur adhérence à l'endothélium, surtout au niveau des jonctions intercellulaires. Leur désintégration s'accompagne de la formation d'un hyaloplasme dont la dissolution libre de la thrombokine et favorise la formation d'un *thrombus* blanc. Par ailleurs, Payling Wright (98) a constaté qu'après un accouchement ou une intervention chirurgicale, il existe une élévation rapide du nombre des plaquettes atteignant un maximum entre le quatrième et le dixième jour après l'opération. L'activité thrombokinétiq ue du suc tissulaire pourra alors stimuler la thrombogénèse.

#### *Conséquences régionales de la thrombose veineuse :*

Le point de départ des thromboses profondes du membre inférieur se situe dans 90 pour cent des cas au niveau du mollet. Martin, Lynn, Dible et Aird (69) rapportent : « c'est maintenant le sentiment général que les thromboses postopératoires ou de décubitus débutent dans les petites veines du mollet ou du pied et se propage dans le sens du courant veineux ».

D'ailleurs, Hunter (65), après 400 dissections de veines du membre inférieur, constate que les thromboses fémorales débutent généralement dans les veines du mollet. En effet, il a découvert

très peu de thromboses à la cuisse sans thrombose associée des veines profondes du mollet. Bauer (11), à l'aide d'études phlébographiques, a pu étudier l'extension des thromboses de la jambe jusqu'aux veines de la cuisse.

La première conséquence d'une thrombose veineuse est une stase en amont avec hypertension veineuse et œdème sous-aponévrotique. Une circulation collatérale se rétablit au dépens d'une dilatation veineuse et par voie de conséquence une insuffisance valvulaire. Grâce à l'insuffisance des valvules, le sang reflue de la profondeur à la superficie par les communicantes devenues perméables à contre-courant. L'hypertension veineuse sous-thrombotique disparaît, mais le réseau superficiel se distend et devient insuffisant. Ainsi s'installe ce que Cid dos Santos (36) a appelé l'« avalvulation » totale des réseaux veineux sous-cutanés, perforants et profonds en amont et autour de la thrombose.

Les phlébites ilio-fémorales et ilio-caves sont plus rares. Elles résultent plus souvent d'une extension de thrombose périphérique laquelle est associée à l'évolution de lésions pelviennes, d'épithélioma, de diverticulite, de colite ulcéreuse, etc. La thrombophlébite de la veine cave est une affection extrêmement grave survenant surtout chez un adulte en mauvais état et alité depuis plusieurs semaines. Elles produisent le plus souvent des œdèmes énormes compliqués de troubles trophiques considérables. L'extension de la thrombose aux veines rénales entraîne généralement la mort par anurie.

#### *Conséquence de la thrombose des veines profondes :*

L'obstruction occasionnée par une simple ligature veineuse, même sur un collecteur important ne détermine pas à proprement parler de stase veineuse. On peut constater, alors, de l'hypertension veineuse sans stase véritable. En effet, la richesse anastomotique du système veineux offre de nombreuses voies de suppléance et le régime circulatoire demeure satisfaisant. En définitive, seules les thromboses étendues des veines profondes entraînent des séquelles sérieuses. Le phénomène le plus remarquable, suivant la phase

aiguë d'une thrombophlébite, est la disparition de l'œdème. Le membre inférieur reprend souvent un volume normal tant que le malade garde le lit. Au lever, cependant, l'œdème réapparaît, s'accompagnant au début de sensation de lourdeur et de quelques douleurs. Il persiste quelques phénomènes vasomoteurs et un peu de cyanose qui disparaissent à l'élévation du membre et vont d'ailleurs en s'amenuisant. Il peut même s'établir des phénomènes de compensation qui vont conduire à une amélioration complète et durable, sans syndrome de stase veineuse. On peut donc constater une amélioration progressive durant les mois qui suivent, mais le plus souvent la compensation se montre plus ou moins suffisante à satisfaire les besoins fonctionnels normaux tels la station debout prolongée et l'activité orthodynamique. Il persiste une gêne et le plus souvent un œdème vespéral. En position verticale, l'obstruction des veines profondes nuit à l'action de la « pompe musculaire » qui n'arrive pas à disposer complètement de l'hypertension hydrostatique. De plus, dans l'effort musculaire prolongé, l'apport important de sang artériel déborde la puissance de l'évacuation veineuse et il se produit un phénomène de congestion qui se traduit par une hypertension capillaire.

#### *Pression veineuse :*

Nous avons vu que chez le sujet normal, la pression veineuse superficielle au pied en station verticale est égale à la pression d'une colonne de liquide s'élevant du pied au cœur. Elle s'établit environ de 80 à 90 mm de Hg. A l'exercice, l'activité musculaire et la fonction valvulaire contribuent à modifier considérablement cette pression, qui s'abaisse à 10 ou même à zéro mm de Hg. Cette réaction indique une intégrité du système veineux superficiel et un drainage veineux intact. A l'arrêt de l'exercice, la pression remonte à l'état initial en trente secondes (83). Chez le patient qui a souffert d'une thrombophlébite, le résultat est bien différent. La pression initiale, en station debout est la même, soit de 80 à 90 mm de Hg, mais on ne constate aucune variation de pression à l'exercice ou même une légère augmentation de

la pression initiale. Il existe donc ce que Linton (63) a appelé un état d'hypertension veineuse ambulatoire. Par contre, si l'on fait le même test chez un variqueux dans le territoire de la saphène interne, l'exercice abaisse la pression initiale à un chiffre variant entre 40 et 45 mm de Hg et si l'on place un garrot à la cuisse, la pression va s'abaisser vers zéro.

#### *Etudes phlébographiques :*

Même si la phlébographie n'est pas essentielle dans l'évaluation des syndromes de stase, elle a permis des précisions concluantes dans les notions physiopathologiques des syndromes de stase veineuse et les conditions de la circulation veineuse dans les membres postthrombotiques. Les recherches initiales de Dos Santos (35) ont permis la mise au point de cette technique d'exploration. Par la suite, Bauer (10) et Martorell (70) ont étudié les séquelles et la pathologie des thromboses profondes. La phlébographie a permis de préciser deux notions importantes :

1° Normalement le drainage veineux se fait presque complètement par les troncs profonds. Dans les conditions habituelles, les veines superficielles sont pratiquement vides, s'évacuant dans la première perforante rencontrée. Il n'existe pas de reflux dans les veines superficielles. D'autre part, le système veineux profond présente à peu près deux fois plus d'appareil valvulaire que le réseau superficiel. On a pu constater également l'efficacité des contractions musculaires sur la progression du sang veineux ;

2° La phlébographie a fait remarquer la lenteur relative de la progression du sang veineux, quand le membre est au repos.

C'est dans le syndrome postphlébitique que la phlébographie a contribué le plus à préciser les conditions anatomo-fonctionnelles. Diez et Ferrando (33), après une exploration faite chez 1 053 patients, affirment que dans 98 pour cent des cas, la thrombose origine dans les veines profondes du mollet, confirmant ainsi les résultats de Bauer. Ils concluent également que ces thromboses se recanalisent entièrement dans la majorité des cas, laissant des parois veineuses altérées et avalvu-

lares. Sur un nombre de 107 membres postthrombotiques étudiés, 12 soit 11,21 pour cent présentaient une obstruction totale et permanente du système veineux profond. Enfin, la phlébographie a permis non seulement de reconnaître la thrombose postphlébitique, mais, de plus, elle donne des précisions sur son extension. De Weese et Rogoff (32) voient, dans cet examen, une méthode facile de confirmer un diagnostic clinique de thrombose profonde. Cependant, la plupart des auteurs, partagent l'opinion émise par Allen, Barker et Hines (2) que la phlébographie ne constitue pas un examen de routine utile en regard de l'orientation thérapeutique. Par contre, elle pourra être utilisée avec avantage dans les cas problématiques, où les autres modes d'exploration n'expliquent pas avec satisfaction la symptomatologie clinique. D'ailleurs, dans ces cas difficiles les techniques de stéréo-phlébographie, mises au point par Moreau et Deuquet (75), seraient sans doute d'une interprétation plus facile.

#### *Le syndrome postphlébitique :*

Un membre qui a été le siège d'un thrombophlébite profonde a peu de chance de redevenir normal. Selon Ziliacus (100), 90 pour cent des patients qui font une thrombophlébite profonde présente des séquelles tardives et 20 pour cent des ulcérations. L'importance du syndrome ne réside pas dans un taux de mortalité élevé, mais dans ses conséquences morbides et, surtout, la douleur et l'incapacité. Évidemment, seules les obstructions étendues des troncs veineux profonds permettront l'éclosion de séquelles graves mais peu de patients ayant présenté les signes cliniques habituels d'une thrombophlébite échapperont à des séquelles sérieuses.

L'apparition de ces séquelles est souvent tardive et elles surviennent généralement entre six et quinze ans après l'épisode thrombosant. Bauer (10) a établi au tableau IV des données qui illustrent bien la fréquence des complications et le délai de leur apparition.

Højensgard (45), pour sa part, rapporte l'observation de 57 patients ayant souffert de thrombose profonde survenue entre six et 31 ans auparavant ; 89 pour cent présentaient des séquelles sérieuses.

TABLEAU IV

Fréquence des complications suivant le délai de leur apparition \*

NOMBRE D'ANNÉES APRÈS LA THROMBOSE	POURCENTAGE D'INDURATION	POURCENTAGE D'ULCÈRE
1	3	0
5	45	20
10	72	52
> 10	91	79

\* D'après Bauer (10).

L'œdème est le symptôme postphlébitique le plus constant. A la vérité, il ne disparaît jamais complètement après l'accident initial. Au début il n'apparaît que le soir, mais, progressivement, il s'accumule de plus en plus durant le jour et vient à ne pas disparaître complètement avec le repos de la nuit. Quand l'œdème a persisté pendant un certain temps, des pigmentations brunâtres apparaissent particulièrement localisées au-dessus des malléoles et, souvent, un aspect eczématiforme s'installe.

L'induration apparaît. Il s'agit d'une fibrose sous-cutanée à laquelle la peau devient adhérente et qui s'observe exclusivement au tiers inférieur de la jambe. La peau s'atrophie, devient lisse et vernissée et inextensible. Ces phénomènes finissent par enserrer la jambe d'une guêtre rigide que Dodd et Cockett ont qualifiée de « tourniquet fibreux » et que Marterell appelle la sclérodémie annulaire. Finalement la zone indurée se pigmente et s'ulcère.

Toute cette évolution s'accompagne de phénomènes douloureux d'intensité variable. Certains malades n'accusent que de simples paresthésies ou des crampes au mollet apparaissant principalement après des stations debout. Chez beaucoup de patients les symptômes sont beaucoup plus accentués, sensation d'étau, de crampes insupportables, de cuissons intolérables. Leriche qui a beaucoup réfléchi sur le problème des phlébitiques et cherché mille manières de les soulager, écrivait : « leur vie est misérable. Toujours fatigués, quelles que soient leurs obligations, les malades souffrent, se sentent insuffisants à leur tâche.

La vie des leurs est à leur charge. On devine les conséquences familiales et affectives de leur infirmité. Et dans ce climat de tristesse, il leur faut sans cesse soigner leurs ulcères, d'année en année plus ennuyeux, plus rebelles . . . »

*Physiopathologie du syndrome postphlébitique :*

Toutes les conséquences du syndrome postphlébitique résultent de la stase veineuse et de la stase lymphatique.

*Stase veineuse :*

Cid dos Santos (36) concluait de ses études phlébographiques que la thrombose profonde réalisait une avalvulation totale des réseaux veineux sous-cutanés, perforants et profonds en amont et autour de la thrombose. En réalité, la surpression périphérique à l'obstruction veineuse conduit à une distension veineuse et à une insuffisance valvulaire des collatérales profondes demeurées perméables, des perforantes et, finalement, des veines du réseau superficiel. Cette dérivation veineuse s'installe progressivement dans la période qui suit l'accident thrombotique et permet un certain degré de récupération. En décubitus, le retour veineux s'effectue normalement, mais en station verticale, et surtout à la marche, le drainage s'avère insuffisant et il se produit un reflux veineux vers les réseaux superficiels. Deux voies de suppléance s'offrent au retour veineux. D'une part, les veines intramusculaires, par l'intermédiaire des anastomoses en arcades et les veines superficielles, assureront, en surcharge, une quantité importante du drainage. Assez mal équipées pour cette fonction, elles résistent généralement assez mal, se laissent dilater et leurs valvules devenant insuffisantes, elles se constituent en varices secondaires. En station verticale, l'inversion de leur circulation devient un facteur aggravant à la stase veineuse.

La réaction du réseau profond à une thrombose peut évoluer vers trois possibilités :

a) *Récupération circulatoire.* Des dispositions anatomiques heureuses permettent à un petit nombre de patients d'éviter les séquelles d'une thrombose profonde. Un dédoublement de l'axe

fémoro-poplitée, un système collatéral continu intact peuvent permettre cette éventualité, surtout dans les oblitérations peu extensives. Dans ces cas, la récupération circulatoire peut être complète ou les séquelles réduites à un minimum ;

b) *Oblitération complète et définitive.* L'oblitération est définitive chez un faible pourcentage de patients, soit 10 à 15 pour cent selon les auteurs, mais il est difficile d'en apprécier exactement la fréquence. L'oblitération complète ne détermine pas de perturbations importantes en décubitus. Théoriquement, en station verticale, il n'existe pas d'augmentation de la pression hydrostatique et, en conséquence, on ne devrait remarquer aucune altération. En clinique, cependant, on réalise chez tous ces patients une mauvaise aptitude à la station debout.

L'explication de cette observation se trouve aux zones d'échanges hémato-tissulaires. Nous savons que la pression tissulaire résulte de l'équilibre de deux facteurs : la quantité du liquide interstitiel et la résistance des tissus à la distension. L'hypertension veineuse consécutive à l'obstruction détermine une augmentation des liquides interstitiels (œdème) et produit des altérations de la perméabilité capillaire. Mian (73) a étudié les fonctions de ce que Comèl (23) a appelé la *praxis* histangéique, c'est-à-dire ces fluctuations des échanges entre les tissus et leur apport sanguin en proportion des activités métaboliques locales. Il est réalisé que la stase dépouille les parois des minuscules vaisseaux, d'un enzyme, en l'occurrence une déhydrogénase, dont la disparition accompagne l'apparition des symptômes cliniques de dystrophie cutanée. Cette dégradation des parois capillaires s'installe lentement durant la période de latence entre l'accident thrombotique et l'apparition des symptômes de trophicité altérée. L'altération de la *praxis* histangéique conditionne une modification du filtrat protéinique et un débalancement de la pression oncotique. Ce phénomène, joint à la composante hypertensive veineuse, aggrave la stase. On peut constater que même si la pression hydrostatique est la même dans une thrombose non recanalisée, la station verticale est moins bien tolérée et nocive.

C'est au cours de la marche ou de l'exercice, cependant, que les perturbations dynamiques du retour veineux se manifestent avec le plus d'évidence. Au cours de l'exercice musculaire, l'apport de sang artériel est augmenté dans des proportions considérables.

Krogh (55) a montré qu'un capillaire musculaire peut augmenter son débit de 70 fois lorsqu'il passe de l'état de repos à l'exercice violent. Son calibre augmente en effet de façon considérable sous l'action des métabolites chimiques produits par l'activité musculaire. Devant l'augmentation considérable du débit artériel, l'inaptitude de drainage du réseau veineux, diminuée par l'oblitération plus ou moins étendue des troncs profonds, devient évidente.

Nous avons vu l'impossibilité chez ces patients d'abaisser normalement leur pression hydrostatique à la cheville. Elle est souvent augmentée à l'exercice au lieu de s'abaisser aux chiffres normaux de zéro à 10 mm de Hg. Puglionisi (86) rapporte d'ailleurs que chez les anciens phlébitiques, le *clearance* musculaire du Na<sup>22</sup> se trouve sensiblement diminué à la marche. La pompe veineuse périphérique, habituellement si efficace, est prise en défaut. En raison des insuffisances valvulaires, le sang qui, à chaque systole de ce cœur veineux, est chassé vers le haut, bute sur le segment thrombosé et s'engouffre dans les perforantes insuffisantes. Ce passage de sang, scandé à chaque pas, de la profondeur vers la périphérie, inonde un réseau superficiel veineux rapidement défaillant. L'élévation anormale de la pression veineuse devant cette difficulté d'évacuation est ressentie à la hauteur des capillaires veineux et devient une surcharge nouvelle à la *praxis* histangéique.

c) *La reperméabilisation des troncs veineux.* Pour le plus grand nombre de malades, l'oblitération n'est qu'un stade dans l'évolution de leur syndrome, elle est suivie d'une reperméabilisation du segment thrombosé, qui va permettre une bonne voie de retour. Notée pour la première fois par Leriche en 1922, elle est, pour Bauer et Linton, d'une éventualité presque constante.

Des études phlébographiques faites par Diez et Ferrando (33) montrent une recanalisation chez 95 patients sur 107. Ces résultats confirment l'opinion de Bauer (11) et on doit conclure que si la reperméabilisation n'est pas constante, elle se produit dans presque tous les cas. Dodd et Cockett ont eu la possibilité de suivre iconographiquement deux patientes ayant souffert de thrombophlébite postpuerpérale. Ces deux malades ont évolué vers une recanalisation complète après 20 et 24 mois respectivement. L'oblitération peut cependant persister beaucoup plus longtemps.

Edwards et Edwards (38) ont étudié les processus de recanalisation. Le thrombus est progressivement modifié par l'envahissement de fibroblastes, d'éléments du collagène et de capillaires. La rétraction progressive du tissu conjonctif, l'accroissement des capillaires en diamètre et en nombre, l'établissement d'intercommunications de ces vaisseaux aboutissent à une reperméabilisation de la voie veineuse obstruée. Il en résulte un conduit dont les parois sont épaissies, fibrosées et irrégulières. Les cupules valvulaires ont été complètement détruites durant les processus d'organisation du thrombus et cette disparition des valvules fonctionnelles est très sérieuses.

Luke (66) ne reconnaît pas de corrélation entre le degré d'incontinence des veines profondes et l'importance des complications postphlébitiques. Son opinion est sérieusement établie sur son expérience clinique et des études phlébographiques rétrogrades dont les techniques ont cependant subi certaines critiques. De même, Olivier (79) voit dans la reperméabilisation une voie supplémentaire pour le retour veineux même si l'absence de valvules et les qualités des parois atténuent considérablement son efficacité. Il reconnaît cependant que l'apparition de cette nouvelle voie veineuse défectueuse serait susceptible d'aggraver la situation en augmentant de façon abusive la capacité du réservoir veineux ou en permettant un reflux sanguin dans les communicantes directes, sous-ulcéreuses indépendantes des saphènes ; il rejoint ici l'opinion plus exclusive de Cockett (24). Ce dernier, se basant sur une étude anatomo-

radiologique remarquable, établit une concordance entre l'apparition des troubles trophiques sérieux et la recanalisation. Bauer (13) estime que l'insuffisance valvulaire fémoro-poplitée succédant à une reperméabilisation, constitue un facteur très important dans les difficultés de retour veineux. Le sang qui est exprimé par la contraction efficace des muscles du mollet s'élève dans la canalisation néoformée pour redescendre immédiatement durant la diastole musculaire. Il résulte un mouvement de va-et-vient vertical et la pompe périphérique, au lieu de s'emplier d'un sang nouveau, reçoit, durant cette sorte de diastole, une grande partie du sang qu'elle a tenté d'expulser à la contraction précédente. L'inévitable conséquence de cette situation est l'altération sérieuse des tissus du tiers inférieur de la jambe, peau, muscle et articulation de la cheville. La répercussion périphérique atteint évidemment les échanges microcirculatoires.

En somme, la tendance actuelle est de considérer la reperméabilisation comme un phénomène nuisible survenant chez le plus grand nombre des patients ayant souffert d'une thrombophlébite importante. Les voies de suppléance qui parvenaient, souvent avec difficulté, à assurer le transport veineux de retour, deviennent débordées quand s'installe le reflux surajouté des troncs profonds désobstrués. C'est à ce moment que les troubles postphlébitiques s'accroissent ou font leur apparition.

#### *Stase lymphatique :*

Leriche (59) signalait en 1938 l'atteinte des vaisseaux lymphatiques à la phase aiguë de la phlébite. En effet, les lymphatiques périveineux sont engorgés et dilatés par la réaction de périphlébite qui accompagne la thrombose, et on peut concevoir facilement qu'ils soient comprimés ou même obstrués par l'inflammation. Homans (48) a déclaré que l'obstruction des lymphatiques périveineux devait être tenue responsable de l'œdème considérable qui accompagne une *phlegmatia alba dolens*. Luke (40) considère également que les lymphatiques contribuent pour une bonne part à l'œdème postphlébitique et il appuie son

hypothèse sur une constatation opératoire. Au cours d'une intervention pour ligature prophylactique de la veine fémorale dans un cas de phlébite, il a sectionné par inadvertance le long vaisseau lymphatique qui court sur la face antérieure de la veine fémorale. Aussitôt la lymphe jaillit avec pression. Une ligature fut placée sur ce tronç lymphatique. L'œdème postopératoire fut beaucoup plus important et durable qu'il ne l'est habituellement après la ligature de la veine fémorale. Même si l'on doit, avec Barker (6), expliquer l'œdème de la phase aiguë principalement à la congestion capillaire et au défaut de réabsorption des liquides interstitiels et intracellulaires, il est certain que la circulation lymphatique, ralentie ou même obstruée, joue un rôle adjuvant important.

A la période chronique, il est difficile de préciser si la difficulté dans la circulation lymphatique précède ou suit l'œdème chronique. Le simple voisinage anatomique des veines peut entraîner la fibrose ou la thrombose du lymphatique. Par ailleurs l'œdème chronique et la présence de liquides interstitiels riches en protéines peut déterminer la sclérose et l'oblitération des lymphatiques.

Dans les conditions normales, le taux de protéines, beaucoup plus élevé dans le plasma que dans les liquides interstitiels, conditionne les échanges entre ces deux compartiments. Du côté du capillaire artériel, l'eau du plasma tend à filtrer à travers la membrane capillaire ; dans le capillaire veineux, l'eau est de nouveau attirée dans la lumière vasculaire par la pression oncotique due aux protéines du plasma (tableau V).

TABLEAU V

*Représentation schématique des pressions hydrostatique et oncotique dans les segments artériel et veineux*

PRESSIONS	SEGMENT ARTÉRIEL (mm de Hg)	SEGMENT VEINEUX (mm de Hg)
Pression hydrostatique (PH)....	35	12
Pression oncotique (PO).....	25	25
Pression active de filtration.....	+7	-13

Normalement, il existe un point isosphygmique où les forces s'égalisent, réalisant un mouvement régulier qui conditionne les échanges. L'élévation de la pression veineuse diminue le retour normal du liquide extravasé, et entraîne l'apparition d'un œdème pauvre en protéines. Cette stase interstitielle peut passer inaperçue tant que le drainage lymphatique fonctionne normalement. Soumis à la loi de Starling, cet œdème est d'ailleurs réversible et disparaît au repos ou à la compression. Zimmerman et de Takats (101) ont cependant trouvé que l'œdème postphlébitique est riche en protéines. Nous savons que la stase capillaire prolongée entraîne, par hypoxie et malnutrition, des altérations de la paroi capillaire. L'augmentation de la perméabilité capillaire permet le passage de protéines plasmatiques dans le liquide interstitiel diminuant ainsi considérablement la pression osmotique efficace.

La présence de ce liquide riche en protéines dans l'espace interstitiel a plusieurs conséquences. Sur le plan tissulaire, on assiste à une activation fibroblastique avec apparition de fibrose diffuse dans les tissus sous-cutanés qui se traduit cliniquement par ce que l'on a convenu d'appeler la cellulite indurée. La perméabilité capillaire permet l'hémorragie par diapédèse qui se manifeste par la libération d'hémossidérine sous forme d'une pigmentation brunâtre. La peau elle-même se ressent des troubles sous-jacents et devient souvent le siège de dermite. Toute cette évolution devient plus difficilement réversible et même des traitements énergiques laisseront souvent une induration scléreuse irréductible.

La filtration d'un liquide riche en protéines au niveau des capillaires surcharge rapidement les possibilités du drainage lymphatique seul capable d'éliminer ces grosses molécules. De plus, l'exsudat fibrineux qui en découle contribue au blocage des canaux lymphatiques déjà endommagés au cours de la phase aiguë de la maladie. Les études lymphographiques ont d'ailleurs montré l'irrégularité et la sinuosité des lymphatiques dans les cas d'induration et le nombre très faible de lymphatiques décelables et fortement dilatés dans les cas d'ulcères postphlébitiques.

La stase lymphatique s'associant à la stase veineuse contribue certainement à l'aggravation progressive de l'affection et à la difficulté des réussites thérapeutiques.

#### ÉVOLUTION DU TRAITEMENT ET THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE

On peut dire que l'attaque chirurgicale des syndromes de stase a pris une certaine extension avec l'avènement de la chirurgie aseptique. L'histoire rapporte des tentatives très intéressantes qui anticipaient les techniques modernes. On doit se souvenir de Rima (1777-1843) qui, le premier, pratiqua la ligature de la saphène à la cuisse, et de Sir Benjamin Collins Brodie (1783-1862) qui publiait, en 1814, des réflexions très justes sur le problème des varices. Enfin, Friedrich Trendelenburg (1844-1924), dont le nom reste attaché au test le plus connu dans l'examen des variqueux, fut le premier à pratiquer de façon systématique la ligature de la saphène interne.

#### 1. TRAITEMENT DES VARICES : LES INJECTIONS SCLÉROSANTES :

Linton (64) rapporte que de 1835 à 1845, les patients étaient admis au *Massachusetts General Hospital* pour des injections sclérosantes de leurs varices. Malheureusement, les résultats de cette thérapeutique n'ont pas été publiés et cette modalité de traitement a été abandonnée, probablement à cause des complications sérieuses qui survenaient à cette période pré-aseptique.

La méthode a été redécouverte au début du siècle pour retomber dans l'oubli parce qu'elle était douloureuse et conduisait à beaucoup de récurrences. En 1920, Sicard (92) revalorise la méthode et obtient de bons résultats avec le carbonate de soude.

Pendant dix ans, soit de 1927 à 1937, les chirurgiens de la Clinique Mayo abandonnent le *stripper* extraluminaire pour employer exclusivement une technique sclérosante (2). Ils réalisent que, dans l'ensemble, les résultats ne sont pas satisfaisants et associent à ce moment la ligature haute de la saphène interne aux injections sclérosantes distales.

Les principaux reproches qu'on adresse à la technique de sclérothérapie sont la fréquence des réactions locales à l'injection conduisant parfois à des nécroses cutanées, la régularité des récurrences par recanalisation des segments thrombosés et, finalement, l'extension de la thrombose thérapeutique superficielle aux veines profondes, complication redoutable qui aggravait singulièrement l'état du patient.

On doit cependant réaliser aujourd'hui que la sclérothérapie a fait ses preuves et que, lorsque employée judicieusement, elle conserve une place bien définie pour le traitement des varices.

Les indications du traitement des varices par injections sclérosantes comme thérapeutique isolée sont assez limitées. Elles peuvent convenir aux malades présentant des varices segmentaires sans rapport immédiat avec des perforantes insuffisantes et possédant un système des saphènes intactes. Le pourcentage de récurrences dans ce genre de traitement est très élevé soit de 60 à 70 pour cent, et le malade doit être averti de cette possibilité. En réalité, le résultat satisfaisant, avant la recanalisation, est souvent prolongé et le traitement peut être repris au besoin. On peut employer également l'injection sclérosante pour le contrôle des proliférations vasculaires intracutanées ayant un aspect télangiectasique. Ces dilatations veineuses, en fines ramifications, sont souvent douloureuses, surtout durant les périodes prémenstruelles et durant les grossesses. Par ailleurs, comme les patients recherchent souvent un traitement à ces lésions pour fins esthétiques, le traitement doit être pratiqué avec des aiguilles très fines (n° 30) et selon une technique particulièrement soignée.

L'indication principale se concrétise dans son utilisation comme traitement complémentaire à la chirurgie, soit peropératoire, soit pour le contrôle des veines résiduelles. A l'opération, quand le *stripping* et l'excision des paquets variqueux ont été complétés et que les perforantes ont été localisées et liées, l'injection sclérosante est souvent nécessaire pour obstruer les réseaux sinueux étalés et impossibles à disséquer. Durant la période postopératoire la sclérothérapie est

extrêmement utile pour compléter le traitement des dilatations résiduelles et pour contrôler les récurrences modérées.

Les avantages de la sclérothérapie sont ceux d'un traitement ambulatoire, facile, non douloureux et sans danger en mains expertes. De plus, il ne laisse pas de cicatrices, tout au plus une petite coloration brunâtre assez discrète. Ses contre-indications sont peu nombreuses : les derniers mois de la grossesse, la présence de phénomènes allergiques, ou chez les psychopathes dont la collaboration n'est pas assurée.

L'action de la substance est essentiellement nécrosante sur l'*intima* suivie d'une thrombose et d'une oblitération de la veine. Différentes substances ont été utilisées, les plus connues étant : la lithocaïne (salicylate de lithium), la quinine-uréthane, le morrhuate de soude et le phénol. Nous employons régulièrement l'oléate de monoéthanolamine qui présente plusieurs avantages, qui sont l'action sclérosante satisfaisante, les réactions générales exceptionnelles et l'injection paraveineuse accidentelles assez bien tolérées.

Orbach (80) a bien décrit les différentes techniques de l'injection. La position la plus favorable est le décubitus, car les parois veineuses sont affaissées et l'action de la solution est plus efficace. Dans le traitement des petites veines, il est avantageux de faire mousser le liquide dans la seringue et d'obtenir ainsi une augmentation de l'activité thrombogénique. Fegan (41) a insisté sur deux points très importants : la compression élastique immédiatement après l'injection, et qui doit être portée pendant les jours suivants, et la nécessité de la mobilisation et de la marche.

## 2. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES VARICES :

L'histoire révèle que le traitement des varices a passé alternativement par des périodes chirurgicales et des phases où l'attitude thérapeutique était conservatrice. Les interventions chirurgicales du début se résumaient à la ligature ou à la cautérisation des veines les plus saillantes. C'est en 1916 qu'Homans (49) a préconisé la ligature haute de la saphène à sa réunion avec la fémorale

et la ligature des branches de la crosse. Encore aujourd'hui, toutes les fois que l'examen du malade démontre une insuffisance de la saphène supérieure, éventualité présente chez presque 90 pour cent des malades se présentant pour un traitement, la ligature haute est indiquée. C'est une technique facile, dont la description a été maintes fois rapportée. D'abord employée seule, elle s'est avérée rapidement insuffisante. Elle a été, alors, associée à l'injection sclérosante rétrograde, mais la recanalisation plus ou moins rapide des segments thrombosés nécessite des injections complémentaires répétées pour conserver les résultats d'abord obtenus. On substitue alors les ligatures étagées à l'injection rétrograde et l'intervention est complétée par la résection des paquets variqueux les plus importants.

L'introduction du *stripping* intraluminaire et l'influence de Linton (62) a popularisé la technique de la ligature haute associée au *stripping* de la saphène interne de l'aîne au cou-de-pied. Cette technique donne d'excellents résultats à condition, cependant, qu'il n'existe pas d'insuffisance dans le territoire de la saphène externe et que toutes les perforantes soient suffisantes.

L'insuffisance de la saphène externe est présente chez un faible pourcentage de malades, huit pour cent selon Barrow (7). Son exérèse est facile. Une courte incision, pratiquée à la région rétro-malléolaire externe, permet de repérer la saphène externe, en prenant soin d'isoler la branche sensitive du neuf saphène externe. Le *stripper* remonte sans encombre jusqu'au creux poplité où une courte incision permet de l'extérioriser.

Un facteur très important dans le traitement des varices est la ligature de toutes les perforantes insuffisantes. En réalité, les varices sont souvent associées à l'insuffisance d'une ou plusieurs communicantes. Linton (60), en 1938, a donné une description très détaillée des communicantes de la jambe, qu'il divise en trois groupes : le groupe médial ou interne, le groupe tibial antérieur et, enfin, le groupe latéral externe. Il décrit une voie d'approche pour chacun de ces trois groupes, constatant que 90 pour cent des insuffisances appartiennent au groupe interne.

La localisation des perforantes doit être déterminée avant l'intervention chirurgicale par un examen soigné du membre, le patient étant debout. La palpation permet de situer la faille aponévrotique agrandie sous la dilatation veineuse. Les perforantes les plus fréquemment insuffisantes sont : à la cuisse, la communicante du canal de Hunter ; au genou, une perforante située à la partie supéro-interne du tibia ; à la face externe de la jambe, une perforante (*lateral ankle perforator* de Cockett), localisée habituellement à 20 cm au-dessus de la plante du pied ; enfin, il existe très souvent une perforante à la partie inférieure du mollet. Notons en dernier ressort les trois veines malléolaires internes, tellement importantes dans la genèse des ulcères veineux. Tous ces points suspects doivent être examinés minutieusement et les insuffisances marquées à l'aide d'une solution d'acide pyrogallique de façon à être facilement identifiée au moment de l'intervention.

La ligature des perforantes insuffisantes est exécutée à l'aide de petites incisions faites dans l'orientation des lignes de Langer (figure 5), c'est-à-dire dans les lignes de tension de la peau de façon à obtenir des cicatrices moins apparentes de préférence aux longues incisions de Linton.

L'opération est généralement complétée, s'il y a lieu, par l'excision des gros paquets variqueux. La résection sera faite par une incision parallèle aux lignes de Langer. Après la fermeture des incisions on applique un enveloppement compressif sur tout le membre.

Il est évident que le traitement actuel des varices doit être radical. Le but de l'intervention doit être de supprimer tous les troncs veineux dont les valvules sont insuffisantes, d'interrompre toutes les perforantes insuffisantes et de supprimer les paquets variqueux. L'injection peropératoire de substance sclérosante est d'ailleurs très souvent utilisée pour thromboser les réseaux sinueux dont la dissection est impossible.

### 3. TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'ULCÈRE VEINEUX :

Les varices du réseau superficiel sont rarement la cause d'un ulcère veineux ; dans presque tous

les cas, on peut mettre en évidence une perforante insuffisante. On doit admettre, cependant, des cas où l'ulcère n'est dû qu'aux varices et seulement à elles. Dans cette éventualité, le traitement devra s'attaquer à l'ulcère et aux varices dont il dépend.

Le plus souvent l'ulcère peut être traité par une méthode compressive ambulatoire. On utilise la compression élastique permanente ou la botte

LIGNES DE LANGER

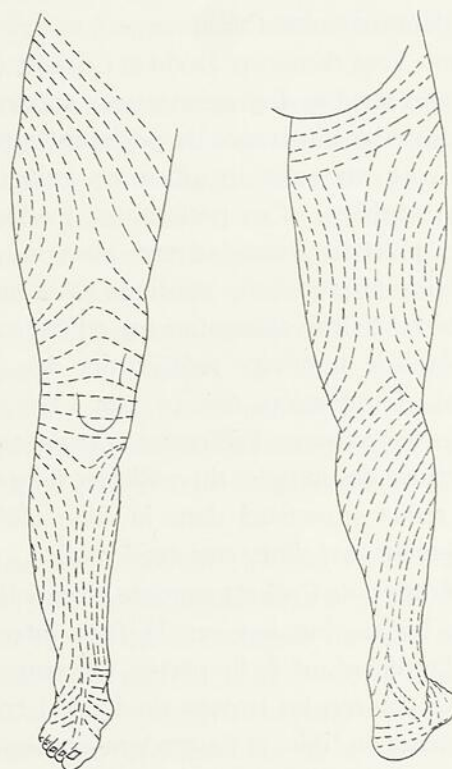


Figure 5. — Représentation schématique de l'orientation des lignes de Langer sur les faces antérieure et postérieure du membre inférieur.

à la pâte d'Unna.<sup>1</sup> La guérison est obtenue généralement en l'espace de trois à quatre semaines permettant à ce moment la cure chirurgicale des varices.

1. La formule de la pâte d'Unna est la suivante :
- |                    |         |
|--------------------|---------|
| oxyde de zinc..... | 100 g ; |
| gélatine.....      | 200 g ; |
| eau.....           | 300 g ; |
| glycérine.....     | 400 g.  |

On utilise généralement des préparations commerciales de manipulation plus aisée tel le *Viscopaste*.

Pour les ulcères infectés ou résistants au traitement ambulatoire, le malade doit être alité, le membre étant placé en position élevée. Localement, on peut utiliser des pansements au soluté physiologique, à la solution de Dakin ou des enzymes lytiques, pour contrôler l'infection et favoriser la guérison. Elle s'obtient en quelques semaines.

La greffe épidermique n'est utilisée qu'exceptionnellement pour les ulcères très étendus. Elle est effectuée sur le tissu de granulation. Généralement, la prise est facile et la cicatrisation ne donne pas de dépression inesthétique.

Comme l'ont démontré Dodd et Cockett (34), le plus grand nombre d'ulcères veineux apparaissent à la suite d'incompétence de perforantes malléolaires avec ou sans insuffisance associée du système saphène. Ces perforantes malléolaires, décrites précédemment, offrent avec la pompe musculaire du mollet des relations assez directes. Leur perméabilité détermine un reflux considérable dans le territoire préférentiel des ulcères veineux. L'opération décrite par Cockett est destinée à restaurer l'efficacité circulatoire des contractions des muscles du mollet et à interrompre le reflux superficiel dans la zone ulcéreuse, normalement le régime tensionnel local.

L'opération de Cockett consiste essentiellement en une longue incision sur la face interne de la jambe, débutant à la partie moyenne de la jambe, à environ un travers de doigt derrière le bord interne du tibia, et descendant verticalement jusqu'à un point situé à un pouce en arrière et au-dessus de la pointe de la malléole interne. L'incision est approfondie jusqu'au *fascia*. Toute veine importante rencontrée en cours d'incision est poursuivie et mène aux veines perforantes qui peuvent être liées au ras de leur entrée subfaciale. L'incision est refermée et une compression ferme est appliquée.

Quand l'ulcération est située sur une zone d'induration importante, la dissection suprafaciale est impossible et on utilise l'opération de Linton (63). L'incision intéresse le *fascia* profond et la recherche des perforantes en soulevant les lambeaux constitués par la peau, par le tissu sous-

cutané et par le *fascia*. Après ligature à la soie des perforantes, la peau est suturée avec ou sans fermeture du *fascia* et un pansement compressif est appliqué. On ne peut trop insister sur l'importance de la compression bien appliquée durant la période postopératoire.

Pour conclure, disons que l'ulcère veineux est rarement causé par l'insuffisance veineuse superficielle. On retrouve presque dans tous les cas l'insuffisance d'une ou de plusieurs perforantes avalvulées. D'ailleurs, de nombreux ulcères veineux surgissent sans varices superficielles. Pendant longtemps, on a eu tendance à attribuer la genèse de ces ulcères à des thromboses profondes dont l'installation avait passé inaperçue. Le traitement doit viser à interrompre le regorgement profond par l'interruption de ces perforantes. Les interventions de Cockett et de Linton donnent des résultats satisfaisants et durables. Les malades sont toujours étonnés et surpris de leur guérison, pour eux presque miraculeuse, d'un ulcère qui avait exigé, pendant des années, une quantité incroyable de pommades et d'onguents.

#### 4. LE RÔLE DE LA COMPRESSION ÉLASTIQUE DANS LES SYNDROMES DE STASE :

Une compression élastique bien appliquée peut guérir, guérison palliative évidemment, presque toutes les affections veineuses : varices, ulcères veineux ou ulcères et indurations postphlébitiques. On peut dire que, pour le phlébologue, le bandage élastique est un moyen thérapeutique indispensable. Le malade qui prétend mal supporter la compression ou bien souffre d'une affection concomitante ou a subi une compression mal appliquée.

Nous possédons actuellement trois sortes de compression élastique : a) le bandage adhérent ou fixe qui est appliqué et laissé en place pour une période variant d'une à plusieurs semaines ; b) le bandage élastique sec placé quotidiennement par le patient dont la coopération doit être assurée ; et, c) le bas élastique qui assure la continuité du traitement.

a) La botte à la pâte d'Unna ou au bandage *Viscopaste* constitue un exemple fréquemment utilisé de compression adhérente et fixe. Elle ne

réalise pas le type idéal de compression, parce que son élasticité est réduite et que la pression qu'elle exerce diminue avec la disparition de l'œdème. Son emploi est cependant extrêmement avantageux pour le traitement ambulatoire de l'ulcère veineux et constitue une préparation très suffisante à un acte chirurgical. Le bandage est appliqué sans égard à l'état de la peau ou à l'infection; on augmentera tout au plus la pression locale sur la zone ulcéreuse en y plaçant un petit coussin de caoutchouc mousse. Durant les premiers jours, les sécrétions traversent les couches de la botte, dégageant une odeur désagréable, mais au bout de quelque temps, la sécrétion s'assèche et l'odeur disparaît. Quand on enlève la botte, après trois semaines, sous la couche de sécrétions macérées, la lésion est le plus souvent guérie et une peau saine, encore fragile, recouvre l'ancienne zone ulcérée. Nous employons régulièrement cette technique avec d'excellents résultats.

Les pansements compressifs adhésifs (*Elastoplast*, *Ceraban*) possèdent également un avantage sérieux chez les patients négligents, réfractaires ou peu coopératifs dont on ne peut espérer une collaboration efficace ou qui ont tendance à appliquer sur leurs lésions des substances le plus souvent nocives.

b) Le second type de compression élastique est le bandage compressif sec tels les bandages *Ace*, *Elastolex* ou *Velpeau*. Il a de nombreux avantages: la compression peut être dosée suivant l'évolution de l'œdème, elle est enlevée le soir au coucher et remplacée par une élévation du membre. Enfin, ces bandes ne donnent presque jamais de réaction cutanée. Les seuls inconvénients sont la nécessité d'une certaine habitude pour leur bonne application et leur aspect peu esthétique.

La compression élastique a pour effet de résorber l'œdème, de comprimer les parois des varices et de supprimer le reflux sanguin vers la superficie rendant ainsi efficaces les moyens de propulsion veineuse. Ce type de compression trouve donc des indications multiples. Très utile pour assurer la guérison de l'ulcère, la bande élastique permet le maintien de la cicatrisation pendant les premiers

mois jusqu'à l'obtention d'une peau souple et durable. Dans les séquelles de thromboses profondes, le bas élastique est souvent incapable de fournir une compression suffisante et le bandage devient le seul moyen pratique et suffisant pour éviter les complications.

Enfin, la compression élastique est particulièrement efficace dans le traitement des phlébites superficielles. Associée à la butazolidine, elle fait disparaître les douleurs en quelques heures et permet une ambulation immédiate très souhaitable amenant une organisation rapide et une guérison des processus inflammatoires veineux locaux.

c) Le bas élastique trouve sa meilleure indication dans le traitement conservateur des varices. Son aspect plus esthétique et son confort le font accepter assez facilement des patientes. On l'utilise de façon régulière dans les syndromes postphlébitiques, mais il est souvent insuffisant à fournir la compression nécessaire.

Durant la grossesse, ce mode de contention possède une action extrêmement favorable sur les varices non seulement pour le confort qu'il procure, mais également comme prophylaxie de la thrombose.

Osborn et Wright (81), à l'aide de radio-isotopes, ont prouvé que les bandages compressifs augmentent la vitesse du flux sanguin dans les membres inférieurs. De plus, les troubles de nutrition tissulaire d'origine hémodynamique sont rapidement supprimés par la disparition de la stase veineuse. Il semble qu'on devrait attacher beaucoup plus d'importance à la bonne application d'une bande élastique, dans les troubles de stase veineuse qu'à la prescription rapide d'un onguent ou d'un antibiotique. Un grand nombre d'eczémas dit variqueux sont des réactions médicamenteuses aux pommades antibiotiques rarement indiquées chez ces malades dont la peau est fragile.

##### 5. TRAITEMENT DE LA STASE POSTPHLÉBITIQUE :

L'importance des séquelles postphlébitiques découle de l'étendue de la thrombose profonde à la fin du traitement; car, précisément, seules les thromboses profondes extensives conduiront à

des séquelles sérieuses. L'application d'une thérapie anticoagulante précoce et énergique peut limiter considérablement l'extension de la thrombose et même la réduire au point qu'une circulation collatérale prolifère en un réseau compensateur suffisant pour empêcher toute séquelle sérieuse. Si l'on associe au traitement de la phase aiguë de la thrombose la compression, la mobilisation et la déambulation précoce, on favorise davantage le développement du retour compensateur et on diminue l'ampleur des symptômes tardifs. Trop souvent, dans le passé, l'apparition d'une thrombophlébite postpuerpérale ou postopératoire n'a pas suggéré de traitement suffisamment actif ou assez prolongé.

Notre intention n'est pas de décrire ici les mesures préventives ou le traitement de la thrombophlébite, mais d'envisager les attitudes thérapeutiques en face des séquelles tardives des thromboses profondes. Le traitement de cette maladie est loin d'être uniformisé et les résultats thérapeutiques sont loin d'être entièrement satisfaisants.

Ces séquelles tardives apparaissent sous forme de varices secondaires, d'œdème, d'induration, d'hypodermite scléreuse, de dermite et d'ulcère. Des traitements locaux extrêmement variés ont été suggérés et de nombreux procédés opératoires ont été tentés.

Le traitement chirurgical comprend trois phases: les soins préopératoires, le procédé chirurgical et les soins subséquents.

La période préparatoire est destinée à amener une résolution suffisante des manifestations postphlébitiques et varie avec leur intensité. L'œdème, l'induration et les réactions cutanées répondent généralement bien au repos complet avec élévation du membre. Pour l'épithélialisation des ulcères, il faut éviter l'emploi des sulfamidés ou des antibiotiques, qui déterminent trop souvent, comme nous l'avons vu, des réactions de sensibilisations. Si l'ulcère est infecté, les pansements au soluté physiologique trois ou quatre fois par jour, les applications éventuelles de solution au permanganate de potassium 1: 5 000 de Dakin sont généralement suffisants à faciliter la guérison.

L'inconvénient de ce traitement est l'immobilisation prolongée et il est réservé aux ulcérations très étendues. Le plus souvent, l'amélioration désirée peut être obtenue par un procédé ambulatoire, soit une botte d'Unna ou une compression élastique avec tampon compressif sur la zone ulcérée.

Le procédé opératoire doit viser à faire disparaître les facteurs superficiels de la stase, c'est-à-dire, à traiter les varices secondaires, ce qui est obtenu facilement par le *stripping* et la résection des paquets variqueux.

L'attaque chirurgicale doit également porter sur les perforantes insuffisantes. Nous avons vu l'importance des perforantes malléolaires dans la genèse des ulcères veineux. Le reflux veineux de la profondeur vers la superficie doit être enrayé pour redonner plus d'efficacité à la pompe musculaire et diminuer, surtout à l'exercice, l'inondation des tissus périphériques. Les opérations décrites par Linton et Cockett ont cette prétention et l'expérience a montré qu'elles y réussissent dans un bon nombre de cas. S'il existe une veine saillante ou un sinus veineux au-dessus d'une zone ulcérée, on doit conclure qu'elle contribue à l'entretien de la lésion. En réalité, il est assez rare qu'on puisse observer un ulcère sans perforante insuffisante dans son voisinage.

De nombreuses tentatives ont été faites pour fractionner la colonne veineuse constituée par la recanalisation de l'axe fémoro-poplité et considérée comme cause importante des complications tardives. Linton (61 et 63) a prôné la ligature de la fémorale superficielle comme manœuvre complémentaire à la suppression du réseau superficiel et à la ligature des perforantes. La plupart des auteurs ont, cependant, cessé de pratiquer cette ligature, qui accentue assez souvent la persistance de l'œdème et n'empêche pas la récurrence de l'ulcère. Déjà en 1944, Buxton et ses collaborateurs (21) n'accordaient à la ligature de la veine fémorale superficielle aucun effet bénéfique sur les séquelles œdémateuses et douloureuses et ils notaient 50 pour cent de récurrences d'ulcère après un an. Boyd (16) abandonne la ligature après un essai loyal. Luke (66) n'attribue pas d'importance considérable à la reperméabilisation mais

souscrit quand même à la ligature profonde. De Camp *et al.* (29), anciens promoteurs de la ligature, reviennent sur leur opinion et la jugent non indiquée dans la stase chronique. Shymacker (88), de Takats (30), Mahorner (67) la jugent inutile. Enfin, Martorell (71) la condamne sérieusement. La ligature ne peut évidemment agir comme une valve veineuse. L'insuffisance valvulaire détermine la stase en position verticale seulement tandis que la ligature trouble la circulation en tout temps et en toute position.

Bauer (13), cependant, demeure fidèle à la ligature veineuse profonde et son expérience repose sur un nombre total de 650 patients dont le pourcentage de récurrence est d'environ 25 pour cent après une évolution de six ans. Il attribue à l'insuffisance valvulaire de la fémorale, le rôle le plus important dans le développement de l'œdème et des ulcères. L'intervention qu'il a décrite s'attaque cependant à la poplitée, qu'il résecte entre deux ligatures.

Dans une publication plus récente, Bauer (14) accepte l'opération de Cockett pour tous les cas où l'œdème est limité à la jambe. Dans le syndrome caractérisé par un œdème de tout le membre, il ligature la poplitée, mais dans 20 pour cent de ces cas, une manœuvre de Cockett est associée, Bauer a choisi de ligaturer la poplitée en raison des résultats peu encourageants qu'il avait obtenus avec la ligature de la fémorale. Staffon et Buxton (93), rapportant une étude à long terme de 45 cas de ligatures fémorales et de quelques ligatures de la veine cave, de l'iliaque et de la poplitée, concluent qu'ils ne constatent pas d'avantage particulier à ce genre de traitement comparativement aux moyens conservateurs de soutien.

#### *La greffe épidermique :*

La greffe cutanée ne constitue pas un traitement de l'ulcère postphlébitique mais doit parfois être utilisée pour hâter la guérison de larges ulcères. On peut la considérer comme un procédé complémentaire utile qui peut être associée à une thérapeutique destinée à faire obstacle à la stase veineuse. Ses indications demeurent assez rares.

#### *La sympathectomie lombaire :*

La sympathectomie lombaire a également peu d'indication dans le traitement des séquelles postphlébitiques. Leriche a également peu d'indications dans le traitement des séquelles postphlébitiques. Leriche, qui en fut le promoteur, était d'ailleurs assez réservé sur ses indications. Elle n'a aucune action sur l'œdème et, par conséquent, n'affecte pas la guérison de l'ulcère. Par ailleurs, elle constitue parfois un adjuvant précieux dans le contrôle des manifestations douloureuses à caractère causalgique et dans les cas avec hyperhydrose, froideur et cyanose.

#### *Soins postopératoires :*

Deux points importants doivent être observés au cours de la période postopératoire : la compression et le lever précoce. Il faut, en effet, réduire le plus possible la pression veineuse superficielle et éviter, surtout après un *stripping*, la formation d'hématome.

Immédiatement après la chirurgie, une bande élastique coussinée est placée des orteils au genou ou à l'aîne, suivant les cas, en prenant soin d'inclure le talon. Le pied du lit est, en général, levé pour les premières quarante-huit heures.

Dans les cas où une incision de Cockett ou une greffe cutanée n'a pas été pratiquée, le patient est encouragé à marcher le lendemain de son opération. Autrement, le repos au lit doit être prolongé de huit à dix jours.

À l'heure actuelle, le traitement chirurgical des séquelles ne peut avoir la prétention d'être curateur. Il est essentiellement palliatif et doit être suivi d'un traitement conservateur assidu. Les manœuvres opératoires doivent être envisagées uniquement pour faciliter l'application d'un traitement médical efficace. C'est, je crois, l'optique que le chirurgien doit faire comprendre à son patient dont la négligence entraînera certainement une récurrence précoce.

#### *Traitement conservateur :*

Le traitement des lésions postphlébitique est essentiellement conservateur. La compression élastique est de loin la méthode la plus efficace pour le traitement des complications thrombotiques.

En station debout, elle diminue l'augmentation excessive du réservoir veineux et, en épaulant la pression tissulaire, contribue de façon remarquable à diminuer l'exsudation de plasma dans les espaces interstitiels. Un moyen de contention bien appliquée contrôle ainsi l'œdème et ses conséquences. Van der Molen (97) a montré que la compression permanente « remplace la pompe veineuse aspirante défectueuse par une pompe foulante extérieure ». En effet, l'affaissement du réseau veineux superficiel et le contrôle du reflux des perforantes concourent à redonner aux muscles, du moins en grande partie, leur action bienfaisante sur la circulation veineuse profonde. Van der Molen (97) a d'ailleurs précisé les valeurs des contrepressions nécessaires pour obtenir la disparition de l'œdème de stase. A l'aide d'un oncomètre, il a prouvé qu'une contrepression de 35 à 70 mm de Hg assurait la disparition complète des œdèmes. Trop souvent les malades portent des bandes ou des bas élastiques dont la valeur en tension est nettement insuffisante, ce qui explique l'échec de leur thérapeutique.

La compression n'est pas le seul élément du traitement conservateur. Luke (66) a insisté sur les soins hygiéniques et les précautions que le malade doit prendre. Il a résumé ses instructions dans ce qu'il a appelé *The new way of life*<sup>2</sup>. Tous les malades qui suivent scrupuleusement ces directives ont très peu de chances de souffrir de récédive.

2. « *The new way of life* »

1. Portez votre bas élastique du lever au coucher, à l'exception de la durée du bain ;
2. Ne demeurez pas plus de 30 minutes debout sans vous asseoir ensuite 15 minutes, en élevant la jambe sur une autre chaise. Prenez l'habitude, quand vous êtes debout, de fléchir les orteils dans vos souliers et de vous élever fréquemment sur la pointe des pieds ;
3. Programmez votre journée de telle sorte que vous puissiez vous allonger pendant deux ou trois périodes d'une demi-heure en élevant vos jambes à 45 degrés. Le dossier d'une petite chaise droite peut être utilisé à cette fin ;
4. Quand vous vous asseyez, élevez vos jambes sur un tabouret ou une autre chaise ;
5. La nuit, élevez le pied du lit sur des cales d'environ huit à 10 pouces ;
6. Appliquez le soir, tous les deux jours, sur la jambe un *cold cream* doux ;
7. Évitez toute irritation sur la jambe et spécialement l'exposition au soleil et les bouillottes d'eau chaude ;
8. Évitez attentivement les chocs et les égratignures sur votre jambe.

En résumé, les séquelles postthrombotiques sont traitées le plus souvent par la méthode conservatrice. Toutes les interventions qui ont été tentées n'ont jamais réussi à permettre à elles seules une récupération satisfaisante. Les manœuvres opératoires ont des indications précises et limitées. Elles doivent toujours être suivies d'un traitement compressif. Nous pouvons terminer par la conclusion d'Olivier (79) :

« Le véritable traitement des séquelles phlébitiques devrait être prophylactique, non pas seulement par l'emploi judicieux et précoce des anticoagulants à la phase aiguë, mais encore par la surveillance de la convalescence. Rien n'est encore perdu tant que ne se seront pas constituées ces lésions périphériques irréversibles, qui font parfois du malade un véritable infirme. »

#### APPLICATIONS CLINIQUES

Depuis 1953, nous avons eu l'occasion de traiter par la chirurgie 521 patients, qui ont subi 776 interventions pour des varices ou pour les troubles de la stase veineuse postphlébitique, à l'Hôtel-Dieu Saint-Vallier de Chicoutimi. Une étude satisfaisante et d'une durée significative sur l'évolution clinique de 400 patients a été obtenue, totalisant ainsi les résultats de 606 interventions, ce qui servira de base aux présentes données statistiques.

Cette série de patients comprend 339 femmes et 61 hommes soit un pourcentage de 15,2 pour cent (tableau VI).

TABLEAU VI

Distribution des 400 patients

MORBIDITÉ	HOMMES		FEMMES	
	Nom- bre	%	Nom- bre	%
Varices.....	58	15,2	285	84,8
Syndrome postphlébitique.....	53	5,8	54	94,8

Cette proportion ne représente pas l'image exacte de la réalité, les femmes recherchant plus volontiers une cure radicale de leurs varices.

Le plus grand nombre de ces patients (343 cas) ont été traités pour des varices essentielles. Les autres (57 cas) ont subi des traitements chirurgicaux pour des lésions consécutives à des thromboses des vaisseaux profonds : ulcères postphlébitiques ou varices secondaires. Notons, cependant, que la chirurgie demeure pour nous un traitement d'exception chez les malades postphlébitiques et que nous avons de plus en plus l'habitude de les traiter par des méthodes conservatrices.

La bilatéralité des varices est fréquente chez la femme et 117 patientes ont subi des interventions aux deux membres inférieurs. Chez celles qui ont subi un traitement unilatéral, la proportion à droite ou à gauche est sensiblement la même. L'homme présente une prédominance gauche plus apparente, mais notre échantillonnage est trop restreint pour être significatif (tableau VII).

TABLEAU VII

Localisation des lésions

SYNDROME	HOMMES	FEMMES
Varices :		
gauches .....	23	88
droites .....	14	80
bilatérales .....	21	117
Syndrome postphlébitique :		
gauche .....	2	21
droit .....	1	8
bilatéral .....	0	25

Le tableau VIII rapporte la distribution des patients suivant l'âge et le sexe. Rappelons que des données statistiques importantes ont montré que la fréquence des varices s'accroît avec l'âge. On remarque, cependant, que la majorité de nos patients ont été opérés entre l'âge de 30 et de 40 ans. Il semble qu'après cet âge, le patient ne recherche l'intervention que si l'intensité des symptômes ou les complications l'y obligent. Combien de patientes ont attendu « d'avoir fini leur famille » pour chercher un soulagement de leurs varices qui ont pris souvent des proportions importantes et parfois décourageantes. Nous pouvons constater qu'au tableau IX un

fort pourcentage de patientes souffrent de varices depuis plus de quinze ans avant de subir une cure chirurgicale.

TABLEAU VIII

Distribution selon l'âge et le sexe

ÂGE (année)	FEMMES		HOMMES	
	Varices	SPP*	Varices	SPP*
0 à 19 .....	8	0	5	0
20 à 29 .....	48	5	11	1
30 à 39 .....	112	10	16	0
40 à 49 .....	69	23	7	2
50 à 59 .....	35	13	13	0
60 à 69 .....	13	3	6	0

\* Syndrome postphlébitique.

TABLEAU IX

Durée des symptômes cliniques

DURÉE (Années)	VARICES		SYNDROME POSTPHLÉBITIQUE	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
0 à 4 .....	42	11	5	1
5 à 9 .....	49	18	4	0
10 à 14 .....	47	11	10	2
15 à 19 .....	68	9	21	0
20 et plus .....	58	9	14	0

Parmi les complications cutanées de la stase variqueuse (tableau X), 20 pour cent des patients environ présentent des phlébites superficielles, des ulcères malléolaires, de l'induration ou des dermites eczématiformes. Ces lésions sont d'ailleurs souvent associées et présentent, dans cette série,

TABLEAU X

Complications de la stase veineuse

	PHLÉBITE SUPER- FICIELLE	ULCÈRE		DERMITE, INDURA- TION
		Homme	Femme	
Varices .....	64	7	58	69
SPP* .....	5	3	46	47

\* Syndrome postphlébitique.

une proportion relative assez comparable. L'ulcère veineux, comme nous l'avons vu, n'est généralement pas attribuable à la seule existence de l'insuffisance superficielle mais généralement consécutif à l'insuffisance de veines perforantes assez facilement identifiables à l'opération.

Dans le syndrome de la stase postphlébitique, le chiffre relativement élevé des ulcères soit 49 malades sur 57, s'explique par la sélection assez exclusive des malades dirigés vers la chirurgie.

L'influence du nombre de grossesses (tableau XI) est démontrée de façon assez évidente. Le nombre de patientes opérées croît assez régulièrement avec l'accumulation des grossesses. Fait notable, plus du quart de ces patientes, soit 73 cas ont supporté de neuf à dix-huit grossesses.

TABLEAU XI

Relation entre le nombre de grossesses et la présence de varices

NOMBRE DE GROSSESSES	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
Aucune	39	14
1	9	3
2	12	4
3	21	7
4	28	10
5	32	11
6	28	10
7	19	6
8	26	9
9 et plus	73	26
Total	287	100

*Traitement :*

Nous considérons le traitement chirurgical opportun dans tous les cas de varices importantes ou modérées qui affectent le territoire saphénien interne ou externe. Les varices segmentaires sans communication avec les saphènes ou indépendantes de perforante déterminée sont traitées par la sclérothérapie et n'ont pas été étudiées dans cette série. L'examen préopératoire s'attache à la recherche systématique des perforantes insuffisantes qui sont localisées avec soin et marquées à la solution d'acide pyrogallique.

L'opération consiste généralement à la ligature haute de la saphène interne à la jonction saphéno-fémorale après ligature des tributaires. La saphène inférieure est découverte à la cheville et un *stripper* est remonté jusqu'à la région supérieure de la cuisse. Les paquets variqueux sont disséqués et excisés par des incisions faites dans le sens des lignes de Langer (figure 5). Toutes les perforantes marquées préopératoirement sont liées au ras du plan aponévrotique à travers de courtes incisions. Les réseaux superficiels trop délicats pour justifier une dissection sont sclérosés avec de l'oléate de monoéthanolamine.

L'insuffisance de la saphène externe justifie assez rarement le *stripping* de cette veine, mais il existe chez un grand nombre de patients deux ou trois perforantes dans le territoire postérieur nécessitant des dissections dans le territoire de la saphène externe. Ce temps postérieur exige que le patient soit placé en pronation et il est effectué avant le traitement de la saphène externe.

L'opération terminée, le membre est enveloppé soigneusement dans un pansement compressif qui est installé de la racine des orteils à la région inguinale (tableau XII).

TABLEAU XII

Résultats du traitement chirurgical

TRAITEMENT CHIRURGICAL	NOMBRE DE CAS	
	Varices	Syndrome postphlébitique
<i>Stripping</i> de la saphène interne simple . . . . .	22	9
a) avec dissection de paquets variqueux et ligature de perforantes antéro-internes . . . . .	223	33
b) avec dissection de paquets variqueux et ligature de perforantes antéro-internes ; <i>stripping</i> de la saphène externe ou ligature de perforantes postérieures . . . . .	181	45
<i>Stripping</i> de la saphène externe . . . . .	9	—
Ligature isolée de perforantes . . . . .	3	6
Opération de Cockett ou de Linton seule ou associée au <i>stripping</i> . . . . .	29	42
Grefe épidermique . . . . .	—	4
TOTAL DES INTERVENTIONS . . . . .	467	139

En présence d'ulcère veineux, nous obtenons une guérison partielle de l'ulcère soit par le repos

au lit ou par une méthode ambulatoire. L'attention, au moment de l'intervention, doit porter spécialement sur l'insuffisance du drainage local. L'insuffisance de plusieurs perforantes malléolaires motive une dissection du type Cockett, sus-fasciale ou sous-fasciale suivant la condition de l'hypoderme.

L'expérience nous a montré la nécessité d'une chirurgie radicale pour assurer la persistance du résultat postopératoire. Pour le traitement des lésions postphlébitiques, la valeur de la chirurgie est aléatoire et l'importance du traitement conservateur ne saurait être exagérée. Nous avons cependant l'impression qu'il existe quelques indications dans les varices secondaires importantes ou à l'égard de perforantes insuffisantes particulièrement dans la zone ulcérogène.

Le séjour hospitalier varie évidemment avec l'importance des lésions (tableau XIII), et la nécessité d'obtenir dans les cas d'ulcère, une amélioration locale satisfaisante. Dans les cas de lésions bilatérales, nous avons l'habitude d'intervenir sur une seule jambe à la fois. La facilité de l'ambulation précoce est généralement entravée par la présence de compression bilatérale tandis que le patient peut se lever facilement et déambuler sans difficulté avec un pansement compressif unilatéral. La seconde intervention peut généralement être pratiquée trois à cinq jours après la première.

TABLEAU XIII

*Séjour hospitalier*

LÉSIONS	NOMBRE DE JOURS
Varices unilatérales . . . . .	7,3
Varices bilatérales . . . . .	11,9
Ulcères veineux . . . . .	14,2
Ulcère postphlébitique . . . . .	16,3

RÉSULTATS :

L'évaluation des résultats a été faite par un questionnaire qui a été adressé à chacun de nos patients et il présente ainsi l'opinion du patient lui-même sur l'évolution de son état physique après la chirurgie.

L'étude du sort des malades opérés pour varices montre que 67,3 pour cent de ce nombre ont obtenu un résultat qu'ils apprécient bon ou excellent (tableau XIV). On peut ajouter à ce nombre 87 patients, soit 25,3 pour cent du groupe qui se déclarent satisfaits de l'amélioration obtenue. Le résultat est donc satisfaisant dans l'ensemble.

TABLEAU XIV

*Appréciation des résultats selon l'opinion des patients eux-mêmes*

RÉSULTATS	VARICES	SYNDROME POST-PHLÉBITIQUE
Excellent . . . . .	92	3
Bon . . . . .	139	13
Satisfaisant . . . . .	87	24
Mauvais . . . . .	25	17

Vingt-cinq patients concluent à un mauvais résultat. Chez ceux-ci, les varices ont récidivé de façon importante et la plupart ne veulent pas se soumettre à une nouvelle tentative chirurgicale. On peut remarquer, si l'on compare d'après le tableau XV, que vingt-sept patients déclarent la persistance de varices importantes, mais se considèrent quand même satisfaits de l'intervention. Ces patients ont obtenu, dans tous les cas, la guérison complète d'un ulcère veineux douloureux.

TABLEAU XV

*Etat des varices dans les suites postopératoires*

ÉTAT DES VARICES	VARICES SECONDAIRES	VARICES ESSENTIELLES
Absence de varice . . . . .	15	137
Peu de varices . . . . .	10	114
Varices modérées . . . . .	14	76
Varices abondantes . . . . .	18	26

Les ulcères veineux ont d'ailleurs une évolution très heureuse puisque 61 patients sur 65 ont obtenu une guérison stable, guérison que nous attribuons à la ligature de perforante (tableau XVI). Les ulcères postphlébitiques sont, par

contre, moins favorisés et montrent une récurrence dans 22,4 pour cent des cas. La récurrence doit cependant être attribuée, non pas à l'insuffisance de la chirurgie dont la portée curative est nécessairement limitée, mais à l'inaptitude du patient à appliquer une compression permanente suffisante et à donner à son membre les attentions nécessaires.

TABLEAU XVI

Evolution des ulcères

ULCÈRES	NOMBRE	ÉVOLUTION		
		Guéri	Amélioré	Non guéri
Veineux.....	65	59	4	3
Postphlébique.....	49	28	10	11

## CONCLUSION

Il persiste beaucoup d'inconnu dans la connaissance des causes et de la pathogénie des affections veineuses du membre inférieur.

Les notions actuelles permettent de comprendre de façon satisfaisante la progression des phénomènes pathologiques. Les explications étiopathogéniques que fournissent les travaux récents n'ont pas modifié sensiblement les formes de traitement mais ils confirment leur utilité en démontrant plus précisément leurs modes d'action.

Dans la thérapie des varices, une consultation plus précoce, avant l'apparition des lésions cutanées importantes, une chirurgie d'emblée radicale et minutieuse et des soins postopératoires attentifs doivent donner un pourcentage élevé de résultats excellents. La sclérothérapie d'entretien est souvent indispensable. Dans l'esprit du médecin et du malade, le traitement des varices n'est pas un acte chirurgical isolé mais plutôt un programme de traitement.

Les séquelles des thrombophlébites doivent se faire plus rares si l'on applique un traitement énergique et prolongé lors de l'accident initial. Devant un syndrome bien établi, la chirurgie ne demeure qu'un procédé ancillaire, la compression élastique dont l'action physiothérapique complexe

est mieux comprise, demeure la base du traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, A. W., The present evaluation of the prophylaxis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism, *Surgery*, 26 : 1, 1949.
2. ALLEN, E. V., BARKER, N. W., et HINES, A. E., Peripheral vascular diseases, *W. B. Saunders Co.*, 3<sup>e</sup> éd., Philadelphie, 1962.
3. ARENANDER, E., Hemodynamic effects of varicose veins and results of radical surgery, *Acta Chir. Scand.*, suppl. 260, 1960.
4. ARENANDER, E., *et al.*, Varices : étude hémodynamique générale avant et après intervention chirurgicale radicale, *Phlébologie*, 13 : 86, 1960.
5. ASMUSSEN, E., CHRISTENSEN, E. H., et NIELSEN, M., The regulation of circulation in different posture, *Surgery*, 8 : 604, 1940.
6. BARKER, N. W., Thrombophlebitis, cité par STROUD, W. D., The diagnosis and treatment of cardiovascular disease, *F. A. Davis Co.*, Philadelphie, 1940.
7. BARROW, D. W., The clinical management of varicose veins, *Hæber*, New-York, 1957.
8. BARTELSTONE, H. J., Rôle of the veins in venous return, *Circulation Res.*, 8 : 1059, 1960.
9. BASMAJIAN, J. V., The distribution of valves in the femoral, external iliac and common veins and their relationship to varicose veins, *Surg., Gyn. & Obst.*, 95 : 537-542, 1952.
10. BAUER, G., Röntgenological and clinical study of sequels of thrombosis, *Acta chir. Scand.* (suppl. 61), 86 : 1, 1942.
11. BAUER, G., Heparin therapy in acute deep venous thrombosis, *J. A. M. A.*, 131 : 196, 1946.
12. BAUER, G., Pathophysiology and treatment of the lower leg stasis syndrome, *Angiology*, 1 : 1, 1950.
13. BAUER, G., Rationale and results of popliteal vein division, *Angiology*, 6 : 169, 1955.
14. BAUER, G., Cockett's operation and/or popliteal resection in the treatment of leg ulcers, *Angiology*, 11 : 5, 1960.
15. BEACONSFIELD, P., et GINSBURG, J., The effect of body posture on the hand blood flow, *J. Physiol.*, 130 : 467, 1955.
16. BOYD, A. M., CATCHPOLE, B. N., JEPSON, R. P., et ROSS, S. S., Major venous ligation in the treatment of postphlebitis sequelæ, *Lancet*, 2 : 113, 1953.
17. BRECHER, G. A., Cardiac variations in venous return studied with a new bristle flowmeter, *Am. J. Physiol.*, 176 : 423, 1954.
18. BRECHER, G. A., Experimental evidence of ventricular diastolic suction, *Circulation Res.*, 4 : 513, 1956.
19. BRECHER, G. A., Critical review of recent work on ventricular diastolic suction, *Circulation Res.*, 6 : 554-566, 1958.
20. BURCH, G. E., A primer of venous pressure, *Kimpton*, Londres, 1950.
21. BUXTON, R., FARRIS, J. M., MEYER, C. A., et COLLIER, F. A., Surgical treatment of long standing deep phlebitis of the leg, *Surgery*, 15 : 749, 1944.
22. CHAPMAN, E. M., et ASMUSSEN, E., On the occurrence of dyspnea, dizziness and precordial distress occasioned

- by pooling of blood in varicose veins, *J. Clin. Invest.*, **21** : 393, 1942.
23. COMÈL, M., cité par CHARPY et OUDIER, Les troubles trophiques des membres inférieurs, *Masson*, Paris, 1956.
24. COCKETT, F. B., The pathology and treatment of venous ulcers of the leg, *Brit. J. Surg.*, **43** : 260-278, 1955.
25. COCKETT, F. B., et JONES, D. E. E., The ankle blow-out syndrome. A new approach to the varicose ulcer problem, *The Lancet*, **1** : 17-23, 1953.
26. COOPER, W. W., The treatment of varicose veins, *Ann. Surg.*, **99** : 799, 1934.
27. CURWEN, J. H. M., et SCOTT, B. O., The ambulatory treatment of complications resulting from varicose veins, *Ann. Phys. Med.*, **1** : 17, 1952.
28. DASELER, The saphenous venous tributaries and related structures in relation to the technique of high ligation, *Surg., Gyn. & Obst.*, **82** : 53, 1946.
29. DECAMP, P. T., SCHRAMMEL, R. J., RAY, C. J., FEIBELMAN, N. D., WARD, J. A., et OCHSNER, A., Ambulatory venous pressure determinations in postphlebotic and related syndromes, *Surgery*, **29** : 44, 1951.
30. DE TAKÄTS, G., The management of venous thrombosis in the lower extremities, *Surgery*, **37** : 507, 1955.
31. DE TAKÄTS, G., et QUINT, H., The injection treatment of varicose veins, *Surg., Gyn. & Obst.*, **50** : 545, 1930.
32. DEWESE, J. A., et ROGOFF, S. M., Clinical uses of functional ascending phlebography of the lower extremity, *Angiology*, **9** : 268, 1958.
33. DIEZ, E. D., et FERRANDO, H. A., Anatomic-functional phlebography, *Angiology*, **7** : 159, 1956.
34. DODD, H., et COCKETT, F. B., The pathology and surgery of the veins of the lower limb, *Livingstone*, Londres, 1956.
35. DOS SANTOS, J., Phlébographie directe, conception, technique, premiers résultats, *J. Internat. Chir.*, **3** : 625, 1938.
36. DOS SANTOS, C., Sur quelques vérités premières, oubliées ou méconnues, de l'anatomie normale et pathologique du système veineux, *Amat. Lusit.*, **1** : 7, 1948.
37. EDWARDS, E. A., Observations on phlebitis, *Am. Heart J.*, **14** : 428, 1937.
38. EDWARDS, E. A., et EDWARDS, J. E., The effect of thrombo-phlebitis on the venous valve, *Surg., Gyn. & Obst.*, **65** : 310, 1937.
39. EGER, S. A., et CASPER, S. L., Etiology of varicose veins from anatomic aspect, based on dissection of 38 adults cadavers, *J.A.M.A.*, **123** : 148-149, 1943.
40. ERB, W. H., et SCHUMANN, F., Appraisal of bilateral superficial femoral vein ligation in preventing pulmonary embolism. Application of procedure in 100 controlled cases of fracture of femoral neck, *Surgery*, **29** : 819, 1951.
41. FEGAN, W. G., Continuous compression technique of injecting varicose veins, *The Lancet*, **2** : 109, 1963.
42. FRIEDREICH, N., ouvrage cité par BASMAJIAN, J. V., *Surg., Gyn. & Obst.*, **95** : 537-542, 1952.
43. GIBBS, N. M., Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest, *Brit. J. Surg.*, **45** : 208, 1957.
44. HILL, A. V., The pressure developed in muscle during contraction, *J. Physiol.*, **107** : 518, 1948.
45. HÖJENSGARD, M. T., Sequelæ of deep thrombosis in lower limbs : follow-up study of patients initially treated by conservative measures, *Angiology*, **3** : 42, 1952.
46. HOMANS, J., Thrombo-phlebitis of the lower extremities, *Ann. Surg.*, **87** : 641, 1928.
47. HOMANS, J., The operative treatment of varicose veins, ulcers and phlebitis, *New Engl. J. Med.*, **200** : 965, 1929.
48. HOMANS, J., Phlegmasia alba dolens and the relation of the lymphatics to thrombophlebitis, *Am. Heart J.*, **7** : 415, 1932.
49. HOMANS, J., Circulatory diseases of the extremities, *MacMillan Co.*, New-York, 1939.
50. HOUZÉ, J., Recherches sur les valvules des veines, *Thèse de Paris*, 1854.
51. HUNTER, W. C., KRYGIER, J. J., KENNEDY, J. C., et SNEEDEN, V. D., Etiology and prevention of thrombosis of deep leg veins : study of 400 cases, *Surgery*, **17** : 178, 1945.
52. JOURDAN, F., et FAUCON, G., La pression veineuse chez l'homme, aux membres inférieurs, en fonction de la posture, *C.R. Doc. Biol.*, **153** : 1376, 1959.
53. JOURDAN, F., et FAUCON, G., Vitesse de la circulation veineuse dans les membres inférieurs en fonction de la posture, *C.R. Soc. Biol.*, **154** : 615, 1960.
54. KRCILEK, A., et BREZINA, M., Saturation oxygénée du sang variqueux après station debout prolongée, *Comm. Congrès Intern. Phlébologie*, Chambéry, 1960.
55. KROGH, A., *J. Physiol.*, **25** : 409, 1919.
56. LANDIS, E. M., Capillary pressure and capillary permeability, *Physiol. Rev.*, **14** : 104, 1934.
57. LARSON, R. A., et SMITH, F. L., Varicose veins : evaluation of observations in 491 cases, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **18** : 400-403, (oct.) 1943.
58. LERICHE, R., *Bull. Mém. Soc. Chir.*, **53** : 561, 1927.
59. LERICHE, R., Considérations sur le traitement chirurgical de la phlébite du membre inférieur et de ses séquelles éloignées, *J. Intern. Chir.*, **35** : 585, 1938.
60. LINTON, R. R., The communicating veins of the lower leg and the operative technic for their ligation, *Ann. Surg.*, **107** : 582, 1938.
61. LINTON, R. R., et HARDY, I. B., Postthrombotic syndrome of the lower extremity, *Surgery*, **24** : 452, 1948.
62. LINTON, R. R., Surgery of the veins of the lower extremity, *Minnesota Med.*, **32** : 38, 1949.
63. LINTON, R. R., The postthrombotic ulceration of the lower extremity : its etiology and surgical treatment, *Ann. Surg.*, **138** : 415, 1953.
64. LINTON, R. R., Venous thrombosis, pulmonary embolism and varicose veins, *J.A.M.A.*, **183** : 198, 1963.
65. LÖFGREN, K. A., RIBISI, A. P., et MYERS, T. T., An evaluation of stripping versus ligation for varicose veins, *Arch. Surg.*, **76** : 310, 1958.
66. LUKE, J. C., The pathology and treatment of the post-phlebotic leg and its complications, *Can. M. A. J.*, **61** : 270, 1949.
67. MAHORNER, H., A new method of management for thrombosis of the deep veins of the extremities, *Am. Surgeon*, **20** : 487, 1954.
68. MAREY, E. J., Circulation du sang, Paris, 1881.
69. MARTIN, P., LYNN, R. B., DIBLE, J. H., et AIRD, I., Peripheral vascular diseases, *E. & S. Livingstone*, Edimbourg, 1956.
70. MARTORELL, F., Su tratamiento basado en la flebografía. ed. 2, *Editorial Labor S. A.*, Barcelona, 1951.

71. MARTORELL, F., Postphlebotic ulcer, Editorial, *Angiology*, 6 : 462, 1955.
72. MCPHEATERS, H. O., et ANDERSON, J. K., The injection treatment of varicose veins and hemorrhoids, 2<sup>e</sup> éd., Philadelphie, F. A. Davis Co., 1939.
73. MIAN, E., *Folia Angiologica*, 3 : 193, 1955.
74. MILNOR, W. R., et BERTRAND, G. A., Estimation of venous blood in the dog by the indicator-dilution method, *Circulation Res.*, 6 : 55, 1958.
75. MOREAUX, L., et DUQUET, A., Études phlébographiques des membres inférieures et chirurgie, *Acta Chir. Belgica*, 3 : 301, 1955.
76. MYERS, T. T., et COOLEY, J. C., Varicose vein surgery in the management of the postphlebotic limb, *Surg. Gyn. & Obst.*, 99 : 733, 1954.
77. OCHSNER, A., et DEBAKEY, M., Therapy of phlebothrombosis and thrombophlebitis, *Arch. Surg.*, 40 : 208, 1940.
78. OCHSNER, A., et DEBAKEY, M., Thrombophlebitis : rôle of spasm in the production of the clinical manifestations, *J. A. M. A.*, 114 : 117, 1940.
79. OLIVIER, C., Maladies des veines, *Masson & Cie*, Paris, 1957.
80. ORBACH, E. J., Reappraisal of the sclerotherapy of varicose veins, *Angiology*, 8 : 520, 1957.
81. OSBORN, S. B., et WRIGHT, H. P., Method of estimating time at which counting rate changes, using Geiger-Müller Counter, *Brit. J. Radio.*, 22 : 110, 1949.
82. PIULACHS, P., et VIDAL-BARRAQUER, F., Pathogenic study of varicose veins, *Angiology*, 4 : 59, 1953.
83. POLLACK, A. A., et WOOD, H. E., Venous pressure in the saphenous vein at the ankle in man during exercise and changes in posture, *J. App. Physiol.*, 1 : 649, 1949.
84. POLLACK, A. A., TAYLOR, B. E., MYERS, T. T., et WOOD, E. H., The effect of exercise and body position on the venous pressure at the ankle in patients having venous valvular defect, *J. Clin. Invest.*, 28 : 559, 1949.
85. PRATT, G. H., Arterial varices. A syndrome, *Am. J. Surg.*, 129 : 456, 1949.
86. PUGLIONISI, A., Aspect de la physiopathologie vasculaire des lésions trophiques de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs, *Folia Angiologica* 5 : (fasc. 1-2), 1958.
87. ROBERTS, C., cité par FOOTE, R. R., *Brit. Med. J.*, 2 : 680, 1946.
88. SCHUMACKER, H. B., jr., The use and abuse of diagnostic kids, Editorial, *Surg., Gyn. & Obst.*, 100 : 112, 1955.
89. SCOTT, W. J. M., Postphlebotic and varicose stasis, *J. A. M. A.*, 147 : 1195, 1951.
90. SHERMAN, R. S., Varicose veins : anatomic findings and an operative procedure based upon them, *Ann. Surg.*, 120 : 772-784, 1944.
91. SHERMAN, R. S., Varicose veins : further findings based on anatomic and surgical dissections, *Ann. Surg.*, 130 : 218-232, 1953.
92. SICARD, J. A., Le traitement des varices par les injections intraveineuses de carbonate de soude, *Marseille méd.*, (janvier), 1920.
93. STAFFON, R. A., et BUXTON, R. W., Deep vein ligation in the postphlebotic extremity, *Surgery*, 41 : 471, 1957.
94. STONE, H. B., Surgical treatment of post-operative saphenous thrombo-phlebitis, *Ann. Surg.*, 96 : 683, 1932.
95. THIES, H. A., Stase veineuse et thrombose postopératoire, *Comm. Congrès intern. Phlébologie*, Chambéry, 1960.
96. TOTTEN, H. P., The surgical treatment of acute ascending superficial thrombophlebitis, *Angiology*, 16 : 37, 1965.
97. Van der MOLEN, H. R., Mesure de la compression en thérapeutique phlébologique et notamment de la pression permanente après réduction de l'œdème, *Phlébologie*, p. 105, (avril-juin) 1960.
98. WRIGHT, H., Effect of posture on venous velocity, measured with Na<sup>24</sup>Cl, *Brit. Heart J.*, 14 : 325, 1952.
99. WRIGHT, H. P., et OSBORN, S. B., Effect of posture on venous velocity, measured with Na<sup>24</sup>Cl, *Brit. Heart J.*, 14 : 325, 1952.
100. ZILIACUS, H., On specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with particular reference to post-thrombotic sequelæ, *Acta med. Scandinav.*, (Suppl. 171) 1946.
101. ZIMMERMAN, L. M., et DE TAKÄTS, G., The mechanism of thrombophlebotic edema, *Arch. Surg.*, 23 : 937, 1931.
102. MINISTRY OF HEALTH, On the state of the public health during six years of war, *Rep. Med. Offr. Ministr. Hith.*, Londres.

## ESSAI PHARMACEUTIQUE

### ESSAI CLINIQUE D'UNE ASSOCIATION DE LYNSTRÉROL ET DE MESTRANOL (LYNDIOL) COMME CONTRACEPTIF ORAL \* †

Edris RICE-WRAY, M. D., Carmen BECERRA, M. D.,  
Julio ESQUIVEL, M. D., et Manuel MAQUEO, M. D.,  
Mexico City, Mexico.

Depuis les essais cliniques entrepris au cours de la dernière décennie pour le contrôle de la fertilité par le noréthynodrel associé au mestranol (16), une grande variété de composés sûrs et efficaces ont été mis à la disposition du public et plusieurs d'entre eux ont été étudiés par notre groupe à Mexico City (8, 17, 18, 19 et 20). Aux Etats-Unis seulement, d'après un rapport récent de la *Food and Drug Administration*, le nombre des femmes qui emploient « la pilule » a plus que décuplé au cours des cinq dernières années pour atteindre le nombre de six millions ; ailleurs dans le monde, y compris des pays aussi distants que l'Egypte et l'Argentine, on estime qu'il existe quelque huit à dix millions d'usagers additionnels. L'utilisation des stéroïdes comme contraceptif a coïncidé avec une meilleure prise de conscience des conséquences désastreuses de l'explosion de la population ; elle a de plus été favorisée par la démonstration pratique que même les classes les plus pauvres peuvent bénéficier au maximum de cette technique pratique de régulation des naissances (8, 17, 18, 19 et 20).

Des effets secondaires désagréables, tels que les nausées, la céphalée, la nervosité, le gain de poids et les hémorragies intermenstruelles, bien

que bénins et habituellement transitoires, ont au début entraîné un taux élevé d'abandon de la médication. Nous avons pu constater que la fréquence de ces symptômes désagréables est en relation directe avec la concentration des substances contenues dans le produit original. Avec les nouvelles médications à faible concentration, les effets secondaires désagréables sont beaucoup moins fréquents alors que les effets favorables telles que la régularisation du cycle, l'élimination de la ménorrhagie et de la dysménorrhée sont maintenus. Occasionnellement, l'intolérance relève d'une idiosyncrasie individuelle et disparaît lorsqu'on utilise un composé différent. Ces considérations nous incitent à continuer des recherches pour obtenir de plus nombreux contraceptifs oraux et pour réduire la dose efficace du contraceptif. Ce travail rapporte une étude clinique d'un agent contraceptif oral, une association de lynestrérol et de mestranol (Lyndiol) à deux concentrations différentes et selon deux modes posologiques. Une partie des données de ce travail furent déjà publiées (19). Ferin (4 et 5) et Lauweryns et Ferin (11) ont aussi étudié cet agent contraceptif.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Au total, 332 femmes, au cours d'une période de deux ans et demi, reçurent une médication contenant cinq mg de lynestrérol combinés à 150 µg de mestranol (Lyndiol 5) ou, 2,5 mg de

\* Travail du *Centro de Investigación de la Fisiología de la Reproducción de la Asociación Pro-Salud Maternal, A. C.*, Apartado Postal 7-1050, México 7, D.F. Cette étude a été poursuivie grâce à un octroi d'Organon, Inc., West Orange, N. J., U. S. A.

† La version originale de ce travail a paru en anglais dans le *Journal de l'Association médicale canadienne*, 95 : 1024-1030 (12 nov.) 1966, et a été utilisée avec l'autorisation de cette même publication.

lynestrénol associés à 75  $\mu$ g de mestranol (Lyndiol 2,5). Le comprimé de cinq mg fut utilisé au cours de 1112 cycles et celui de 2,5 mg au cours de 4 634 cycles soit un total de 5 746 cycles, représentant 442 années-femmes d'expérience. Un groupe de 120 femmes qui avaient d'abord reçu le comprimé dosé à cinq mg changèrent pour le comprimé de 2,5 mg dès que celui-ci devint disponible, sans autre modification de la séquence de la médication. La distribution du nombre de cycles au cours desquels les femmes furent soumises à cette médication est représentée à la figure 1 ; environ les deux tiers (soit 218) des femmes reçurent la médication pendant quinze cycles ou plus,

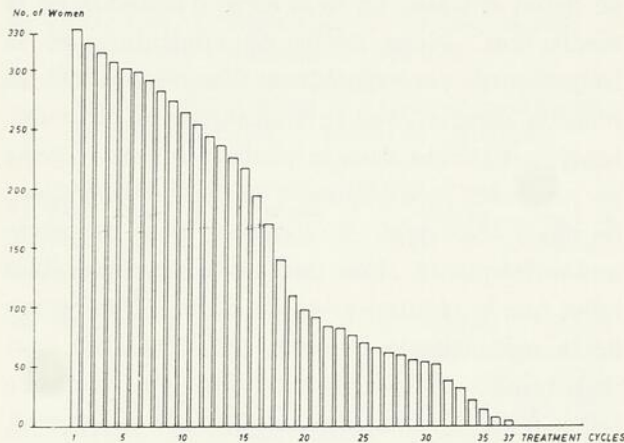


Figure 1. — Durée, en cycles, de la médication au lynestrénol-mestranol.

y compris 55 femmes qui complétèrent 30 cycles ou plus.

Les sujets furent choisis parmi les femmes qui se présentèrent volontairement à l'une de nos cliniques à Mexico City pour y recevoir un avis médical et de l'aide dans la régulation des naissances. Les femmes choisies pour l'expérience devaient satisfaire aux critères suivants : être âgée de 40 ans ou moins, avoir prouvé leur fertilité avec leur partenaire marital actuel, avoir un mariage apparemment stable, avoir un cycle menstruel régulier, avoir une intelligence et une motivation suffisante pour pouvoir continuer la médication, résider à un endroit accessible au travailleur social et n'avoir reçu aucune thérapeutique aux stéroïdes au cours des trois mois précédents.

La population est composée exclusivement de ressortissants mexicains. La majorité (68 pour cent) appartient à la classe économique la plus basse et les autres à la classe moyenne. Comparées à la moyenne des femmes canadiennes, les mexicaines sont de taille plus petite et dans un état nutritif moins favorable. Leur régime est pauvre en protéines et riche en glucides. La parasitose intestinale est fréquente.

L'âge des sujets varie de 18 à 40 ans, avec une moyenne de 32 ans. Le nombre des grossesses antérieures est de 6,0. Les femmes se présentent habituellement à la clinique de régulation des naissances à la suite d'un renseignement obtenu d'un ami et à la connaissance et avec le consentement de leur conjoint. Elles viennent le plus souvent parce qu'elles ne peuvent pas avoir un autre enfant et moins souvent pour des raisons de santé personnelle.

Au début de l'expérience, chaque sujet subit un examen gynécologique, un examen des seins et du rectum, un frottis de Papanicolaou et une biopsie de toutes les régions du col positives au test de Schiller. Tous ces examens sont répétés annuellement.

Chez 100 sujets choisis au hasard, plusieurs épreuves de laboratoire furent pratiquées au début de l'expérience et répétées approximativement après 3, 6, 12 et 18 cycles, à savoir : le fibrinogène, le temps de coagulation recalcifié (plasma), le temps de coagulation, le temps de Quick, la régénération partielle de la thromboplastine, un décompte complet des éléments figurés du sang, y compris les plaquettes sanguines, les cellules du lupus érythémateux, les protéines totales, le test de floculation à la céphaline, la phosphatase alcaline, la transaminase glutamique-pyruvique sérique, l'excrétion de la bromosulphaléine, la bilirubine, le calcium sérique, l'azote uréique, l'iode lié aux protéines (PBI), l'analyse d'urine, l'excrétion de prégnanediol, les gonadotropines urinaires, les 17-cétostéroïdes et les 11-oxystéroïdes.

Les quelques femmes qui s'objectèrent à la prise répétée d'échantillons de sang, furent retirées de l'expérience pour cette raison et furent remplacées par de nouveaux sujets. Les épreuves de la fonction hépatique furent également obtenues

d'un groupe distinct de 40 femmes qui avaient reçu la médication pendant 30 cycles ou plus. Cette étude comprenait les tests suivants : le BSP, la céphaline-cholestérol, la bilirubine directe, la bilirubine indirecte, la transaminase glutamique-oxaloacétique, les protéines totales, l'albumine, les globuline, le rapport albumine-globuline et la phosphatase alcaline. La captation de la triiodothyronine ( $T_3$ ) et de l'iode radioactif par les globules rouges fut mesurée chez deux groupes séparés de dix sujets chacun avant et au cours des trois mois qui suivaient le traitement. Chaque fois qu'il était possible, les épreuves de laboratoire qui donnaient des valeurs anormales étaient répétées plusieurs cycles plus tard.

Chez 50 sujets choisis au hasard, on fit un examen à la lampe à fente au début du traitement et on le répéta après 18 cycles ; 11 de ces femmes furent également examinées en cours de traitement. Un examen complet de l'œil fut pratiqué par un ophtalmologiste chez un autre groupe de 25 femmes qui avaient reçu la médication durant 25 à 30 cycles. Nous étions particulièrement intéressés à rechercher la possibilité de la formation de cataracte. Lorsque Walsh et ses collaborateurs (24) suggérèrent la possibilité d'effets neuro-ophtalmiques, des examens complets de l'œil furent entrepris.

Une biopsie de l'endomètre fut effectuée chez 204 femmes avant l'administration du contraceptif. Un autre groupe de 215 biopsies furent effectuées au hasard à divers jours du cycle entre le 18<sup>e</sup> et le 36<sup>e</sup> cycle du traitement. Dans un autre groupe de 34 sujets qui avaient discontinué la prise des comprimés de cinq mg, des biopsies de l'endomètre furent pratiquées en série à des intervalles d'une semaine chez différentes femmes, à partir d'une semaine après la première menstruation consécutive à la médication et continué après trois cycles.

La mesure du prégnanediol fut effectuée au cours et après l'interruption de la médication dans ce même groupe de 34 sujets qui avaient pris des comprimés dosés à cinq mg pendant une durée de 13 à 25 cycles. La première détermination fut effectuée au cours du dernier cycle de traitement.

La seconde détermination fut pratiquée sur des urines de 24 heures le 22<sup>e</sup> jour du premier cycle sans médication. Les déterminations subséquentes furent pratiquées à des intervalles d'une semaine jusqu'au retour de la menstruation. Lorsqu'on n'obtenait pas de taux ovulatoire de prégnanediol urinaire au cours du premier cycle sans médication, les examens étaient répétés au cycle suivant et si nécessaire au cours d'un troisième cycle. Seules les déterminations obtenues de deux à dix jours avant le début de l'hémorragie menstruelle furent considérées comme reliées à une ovulation possible. Cette étude fut complétée de façon satisfaisante chez 22 femmes. Dans un autre groupe de 76 femmes la concentration du prégnanediol fut déterminée avant la thérapeutique. Cent soixante déterminations furent effectuées chez ces mêmes femmes entre les deuxième et vingt-troisième cycles de traitement.

Les femmes furent protégées par d'autres moyens contraceptifs au cours des cycles de contrôle. Deux posologies furent observées avec la concentration de 2,5 mg. Jusqu'au mois d'août 1965, la technique régulière de vingt jours de traitement par cycle fut observée (18). Après cette date, la médication fut prescrite pendant 22 jours consécutifs suivis d'une interruption de six jours avant de répéter pour un nouveau cycle. La menstruation arrive au cours des six jours sans médication. L'avantage de cette technique, qui entraîne des cycles réguliers de 28 jours est surtout d'ordre personnel. En effet, chaque série de 22 comprimés commence et se termine le même jour de la semaine et la femme n'est pas obligée de compter les jours requis du cycle. De plus, elle peut choisir le moment le plus favorable pour la période de la menstruation en tenant compte du jour où le traitement est commencé.

Le sujet retourne de routine à la clinique au moment des menstruations pour obtenir une provision de comprimés pour le prochain mois et à ce moment est interviewé par le travailleur social ou par le médecin en charge de l'expérience s'il y a lieu. On tient des dossiers précis tenant compte de la date des menstruations, du défaut de prendre la médication, des hémorragies

intermenstruelles, des réactions secondaires désagréables en ne tenant compte que des plaintes volontairement rapportées.

Tous les sujets qui interrompaient le projet pour quelque raison que ce soit furent suivis en ce qui concerne les autres méthodes contraceptives utilisées, les grossesses à venir et les nouveau-nés.

### RÉSULTATS

#### Acceptabilité :

Le petit nombre de femmes (soit 6) qui se retirèrent du projet pour des raisons reliées à la médication atteste de la haute acceptabilité de l'association de lynestrénol et de mestranol. Le tableau I indique les principales causes de l'interruption du traitement. Bien que ces données réfèrent à la posologie de 20 comprimés consécutifs, la posologie de 22 comprimés est également acceptable.

#### Effets secondaires désagréables :

Le tableau II compare les plaintes formulées par les femmes selon qu'elles utilisaient les comprimés à 5 mg ou à 2,5 mg de lynestrénol-mestranol.

### TABLEAU I

Raisons motivant l'interruption du traitement au  
Lynestrénol-Mestranol

Reliées avec la médication :		
Effets secondaires (décision de la patiente).....		3
Nausées et vomissements.....	1	
Nervosité.....	1	
Diminution du flux menstruel.....	1	
Effets secondaires (sur l'avis du médecin).....		2
Fatigue anormale.....	1	
Non spécifié.....	1	
Crainte de toxicité.....		1
		6
Non reliées à la médication :		
Déménagement.....		11
Disparition du besoin de contraception (séparation du mari)		12
Retirées de la série expérimentale (défaut de coopération)....		17
Difficulté de fréquenter la clinique.....		5
Décédée*.....		1
Opposition du mari ou des parents.....		3
Grossesse accidentelle (omission de prendre les comprimés)		13
N'ont pu être retracées.....		39
Désir de grossesse.....		5
		106

\* Les voisins ont déclaré qu'elle est morte de pneumonie ; aucune autre information n'a pu être obtenue.

### TABLEAU II

Réactions secondaires dans l'ensemble des cycles

Lynestrénol 5 mg — Mestranol 0,150 mg pendant 1 112 cycles  
Lynestrénol 2,5 mg — Mestranol 0,075 mg pendant 4 634 cycles

EFFETS SECONDAIRES	5 mg		2,5 mg	
	Cycles	Pourcentage	Cycles	Pourcentage
Retard des menstruations (aménorrhée).....	71	6,3	27	0,6
Hémorragie intermenstruelle.....	22	2,0	80	1,78
Céphalée.....	18	1,7	40	0,9
Nausées, troubles gastriques.....	9	0,8	24	0,5
Crampes pelviennes.....	9	0,8	2	0,2
Plénitude abdominale.....	8	0,7	13	0,3
Nervosité.....	7	0,6	32	0,7
Vomissements.....	5	0,4	4	0,1
Crampes aux jambes.....	4	0,4	10	0,2
Etourdissements.....	3	0,3	17	0,4
Anxiété ou dépression.....	3	0,3	3	0,1
Sensibilité ou gonflement des seins.....	2	0,2	1	0,0
Mal de dos.....	2	0,2	6	0,1
Hirsutisme.....	2	0,2	1	0,0
Fatigue induite.....	1	0,1	12	0,3
Acné.....	1	0,1	1	0,0
Urticaire.....	1	0,1	11	0,2
Chloasma (par nombre de patientes).....	1	0,1	16	0,3

Parmi les effets secondaires observés chez plus de un pour cent des sujets, mentionnons la céphalée, l'hémorragie intermenstruelle, et l'aménorrhée, cette dernière représentant 6,3 pour cent des cas utilisant des comprimés à cinq mg.

*Variations de poids :*

Les variations de poids furent obtenues chez 312 sujets. Une modification de deux kg ou plus en aucun temps au cours du traitement furent considérées comme significatives. Cent trois femmes gagnèrent du poids et 79 en perdirent. Dans plusieurs cas le poids gagné était perdu subséquemment. Chez 130 femmes il n'y eut pas de modification de poids.

*Contrôle de la fertilité :*

Il n'y eut pas de grossesse chez les femmes prenant du lynestrénole-menstranol régulièrement tel que prescrit.

*Fertilité consécutive à la médication :*

Il y eut 12 grossesses chez des femmes qui avaient discontinué la médication ou avaient omis de prendre leurs comprimés pendant deux jours ou plus.

Il n'y eut rien d'anormal dans l'évolution de ces grossesses (tableau III) ni chez les enfants nés de ces mères si ce n'est d'un mort-né (méningo-encéphalocèle) (tableaux IV et V).

*Excrétion du prégnanediol :*

Au cours de la médication au lynestrénole-mestranol, 4,6 pour cent de 257 déterminations de prégnanediol indiquaient un taux ovulatoire (tableau VI). Dans notre laboratoire, nous con-

sidérons qu'un taux plus élevé que 1,0 mg par 24 heures indique qu'il y a eu ovulation.

TABLEAU III

*Evolution des grossesses consécutives au traitement au Lynestrénole-Mestranol*

	NOMBRE
Accouchements à terme.....	7
Avortement spontané.....	1
Grossesses en cours.....	2
TOTAL.....	10

TABLEAU IV

*Sexe des bébés nés après un traitement*

	NOMBRE
Mâles.....	2
Femelles.....	4
Sexe inconnu.....	1
TOTAL.....	7

TABLEAU V

*Etat des bébés*

	NOMBRE
Normaux.....	6
Méningo-encéphalocèle* (mort-né).....	1
TOTAL.....	7

\* Dans un important groupe de grossesses consécutives à un traitement à divers types d'anovulants à notre clinique, la fréquence du méningo-encéphalocèle a été de 0,67 par 1 000 naissances vivantes comparée à une fréquence de 0,53 dans une grande maternité de Mexico City.

TABLEAU VI

*Détermination du prégnanediol au cours d'un traitement au Lynestrénole-Mestranol (22<sup>e</sup> jour du cycle)*

	CYCLE 3		CYCLE 6		CYCLE 12		CYCLE 18		CYCLE 24		TOTAL DES CYCLES	
	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage
Anovulatoire.....	65	91,7	64	95,5	56	96,6	55	98,2	5	100	245	95,3
Ovulatoire.....	6	8,3	3	4,5	2	3,4	1	1,8	—	—	12	4,6

Le tableau VII indique que des taux de prégnanediol indiquant une ovulation furent obtenus chez 22 femmes au cours des trois premiers cycles suivant la suspension d'une médication prolongée au lynestrénol-mestranol. Toutes ces femmes ovulèrent au cours de cette période.

TABLEAU VII

Taux ovulatoire de l'excrétion du prégnanediol après l'interruption de la médication au Lynestrénol-Mestranol chez 22 femmes (deux à 12 jours avant les menstruations)

	NOMBRE
Premier cycle . . . . .	9
Deuxième cycle . . . . .	8
Troisième cycle . . . . .	2
Avant 76 jours suivant les premières menstruations consécutives au traitement (sans spécification du cycle et dont la date des prochaines menstruations est inconnue) . . . . .	3
Total pour les trois premiers cycles consécutifs au traitement . . . . .	22

#### Durée du cycle après le traitement :

La figure 2 montre que la durée du premier cycle qui suit l'interruption du traitement est très variable. Dans cette série, la durée de ce cycle fut de 22 à 60 jours. La durée du cycle redevenait normale au cours du troisième mois.

#### Biopsies de l'endomètre :

Un total de 615 biopsies de l'endomètre furent pratiquées chez 332 femmes ayant reçu du lynestrénol-mestranol à la concentration de 2,5 mg, soit 204 avant la médication, 251 au cours des

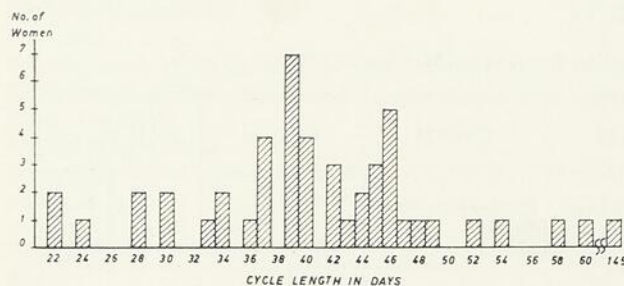


Figure 2. — Durée du premier cycle après l'arrêt de la médication au lynestrénol (5 mg)-mestranol (0,150 mg), chez 28 femmes.

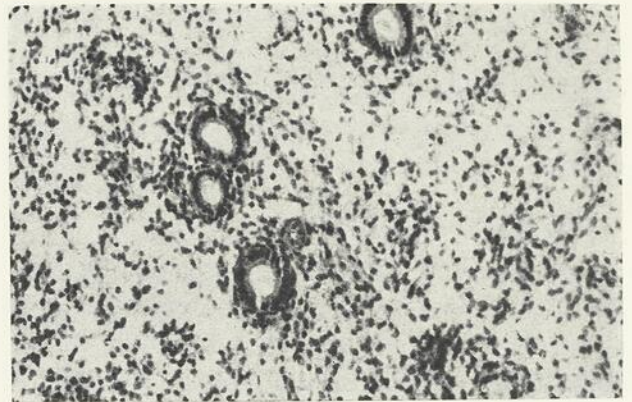


Figure 3. — Dixième cycle, vingt et unième jour. Endomètre comportant de nombreuses glandes inactives et en involution. Stroma lâche et inerte.

douze premiers cycles de médication (figures 3 et 4) ; 124 entre le 13<sup>e</sup> et le 24<sup>e</sup> cycle de médication et 36 entre le 26<sup>e</sup> et le 36<sup>e</sup> cycle de médication.

Les modifications de l'endomètre chez les patientes recevant 2,5 mg de lynestrénol et 0,075 mg de mestranol sont importantes, elles entraînent régulièrement une inhibition de la croissance glandulaire et artériolaire qui commence tôt dans le cycle. L'aspect est analogue à celui qu'on observe avec le noréthynodrel, le noréthistérone et l'acétate de noréthistérone. Les glandes sont semblables à celles qu'on observe sous traitement au noréthynodrel. Au début des cycles, elles sont petites et inactives avec très peu de sécrétion.

Les modifications du stroma sont semblables à celles que l'on observe avec le noréthistérone et

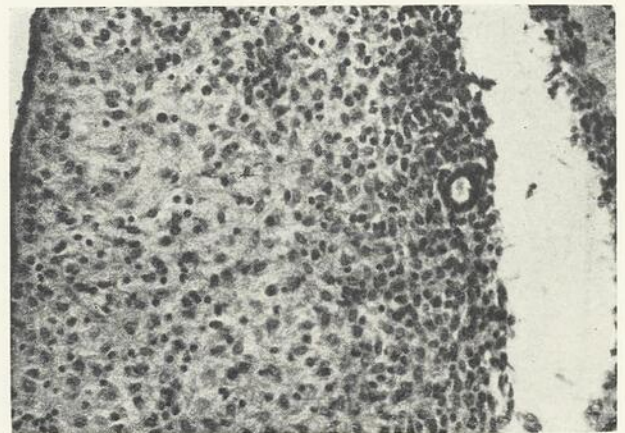


Figure 4. — Onzième cycle, vingt-quatrième jour. Endomètre irrégulier avec une importante transformation pré-déciduale du stroma et une petite glande involuée.

l'acétate de noréthistérone. L'œdème est marqué et en même temps qu'une réaction prédéciduale apparaît fréquemment dès les premiers jours du traitement. La réaction de l'endomètre aux autres progestifs mentionnés a été décrite dans une publication antérieure (21).

*Etat de l'endomètre après le traitement :*

Des 27 biopsies endométriales prises chez diverses femmes au cours des trois premiers cycles suivant l'interruption de la médication, 15 furent pratiquées à des jours auxquels on s'attendait à obtenir un endomètre sécrétoire soit de un à 16 jours avant la menstruation. Dans sept cas, l'endomètre était de type sécrétoire et dans huit cas de type prolifératif. Dans une biopsie prélevée 24 jours avant la menstruation, l'endomètre était de type sécrétoire.

*Frottis de Papanicolaou :*

Des 576 frottis de Papanicolaou prélevés au cours de la médication au lynestrérol-mestranol, 346 étaient négatifs I, 225 négatifs II et cinq suspects III. Trois de ces derniers redevinrent négatifs en continuant le traitement et dans les deux autres cas le test ne put pas être répété. Toutefois dans un cas, on a observé un cancer du col après deux ans de médication en dépit du fait que trois frottis de Papanicolaou furent utilisés pour l'interprétation des résultats, c'est-à-dire, négatif I : cytologie normale ; négatif II : modifications inflammatoires ; négatif III : modifications néoplastiques possibles.

*Examens de l'œil :*

L'examen à la lampe à fente du cristallin des femmes traitées ne révélait pas de modifications importantes par rapport à l'examen de contrôle. Les études de l'œil après deux ou trois ans de médication comprenaient le fond d'œil, le cristallin et le champ visuel. Il n'y eut aucune observation neuro-ophtalmologique pathologique chez les 25 cas examinés.

*Epreuves de laboratoire :*

Les tableaux VIII, IX et X montrent les résultats des épreuves de contrôle et de celles qui furent effectuées jusqu'après trois ans de médication.

La formule sanguine a montré que des valeurs basses pour les globules rouges, l'hémoglobine et l'hématocrite tendent à devenir normales avec le traitement. Les globules blancs et les décomptes différentiels n'indiquent aucune modification importante.

Parmi les épreuves de coagulation sanguine, l'activité de la prothrombine, la régénération partielle de la thromboplastine et la fibrinolyse augmentaient au cours de la médication au lynestrérol-mestranol. Le temps de fibrinogène et le décompte des plaquettes sanguines ne furent pas modifiés alors que le temps de coagulation du plasma recalcifié fut diminué.

Parmi les épreuves hépatiques la rétention de la bromosulphaléine (BSP) augmente graduellement au cours du traitement alors que la bilirubine indirecte diminue progressivement. La céphaline-cholestérol et les phosphatases alcalines ont une tendance à maintenir des taux normaux au cours de la médication. Il n'y eut pas de modification appréciable de la bilirubine directe, de la transaminase sérique pyruvique et oxalacétique, des protéines totales, de l'albumine et des globulines sériques.

Un seul cas d'ictère apparut au cours de l'étude et il fut diagnostiqué comme une hépatite infectieuse intercurrente. Le traitement au lynestrérol-mestranol ne fut pas interrompu. Les tests de fonction hépatique redevinrent normaux après la phase aiguë de l'ictère.

*Etude de la fonction glandulaire :*

L'iode lié aux protéines (PBI) augmenta légèrement. Une étude limitée de la captation du radio-iode par les globules rouges ne révéla pas de modification au cours du traitement.

Une diminution de l'excrétion des 17-cétostéroïdes et des 11-oxystéroïdes fut observée. La recherche des gonadotropines chorioniques fut essentiellement négative.

Parmi les autres épreuves, les taux de l'urée sanguine et de l'azote uréique demeurèrent basses. La calcémie avait une tendance à diminuer légèrement alors que la phosphorémie

augmenta quelque peu bien que dans des limites normales.

La recherche des cellules du lupus érythémateux fut régulièrement négative.

Les 560 analyses d'urine faites au cours du traitement furent négatives.

#### DISCUSSION

##### *Ovulation sous traitement :*

Plusieurs auteurs (7) en se basant sur des taux ovulatoires d'excrétion du prégnanediol au cours de la médication avec des associations de progestatifs et d'œstrogènes, ont indiqué que des ovulations pouvaient se produire sous traitement dans 2,2 à 8,0 pour cent des cycles.

##### *Cancérisation :*

Le cas de cancer observé au cours de cette étude n'indique pas un effet cancérigène de la médication. Même dans ce groupe relativement peu nombreux, la fréquence du cancer est quelque peu moindre que celle que l'on observe chez les patientes non traitées de la clinique. Dans notre importante série de 7 579 femmes utilisant diverses associations de progestatifs et d'œstrogènes pour un total de 107 816 cycles (8 293 années-femmes), un total de 12 590 frottis de Papanicolaou ont été effectués au cours du traitement. Dans cette importante série la fréquence du cancer du col est de 0,0023 par rapport à une fréquence de 0,21 dans le groupe contrôle. D'autres chercheurs (6, 14 et 23) reconnaissent qu'il n'y a pas d'augmentation

TABLEAU VIII

*Epreuves de laboratoire — Etude du sang (Lynestrérol 2,5 mg — Mestranol 0,075 mg)*

TESTS	VARIATIONS	CONTRÔLE		CYCLES 2 à 13		CYCLES 14 à 25		CYCLES 26 à 37	
		Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage
Hématies (millions).....	3,3 à 4,1	6	4,7	13	3,6	0	0,0	0	0,0
	4,2 à 5,7	121	95,3	346	96,4	95	100,0	2	100,0
Hématocrite (pour cent).....	31 à 39	9	7,3	27	7,5	2	2,1	0	0,0
	40 à 50	115	92,7	330	92,2	93	96,9	2	100,0
	51 à 53	0	0,0	1	0,3	1	1,0	0	0,0
Hémoglobine (g/100 ml).....	9,0 à 12,4	8	6,3	27	7,6	2	2,1	0	0,0
	12,5 à 15,0	100	79,4	274	76,5	83	85,5	2	100,0
	15,1 à 17,0	18	14,3	57	15,9	12	12,4	0	0,0
Taux de sédimentation (mm/h).....	0 à 15	118	97,5	280	81,6	52	55,9	1	50,0
	16 à 54	3	2,5	63	18,4	41	44,1	1	50,0
Plaquettes sanguines (millions).....	100 à 249	0	0,0	4	1,1	0	0,0	0	0,0
	250 à 500	122	98,4	342	98,3	92	98,9	0	0,0
	501 à 600	2	1,6	2	0,6	1	1,1	1	100,0
Temps de coagulation (secondes).....	240 à 299	8	6,5	26	7,5	9	9,6	0	0,0
	300 à 600	115	93,5	318	91,9	84	89,3	6	100,0
	601 à 720	0	0,0	2	0,6	1	1,0	0	0,0
Temps de prothrombine (pourcentage).....	46 à 79	0	13,5	23	6,3	2	2,1	0	0,0
	80 à 100	128	86,5	341	93,7	95	97,9	46	100,0
Régénération partielle de thromboplastine (sec).....	19 à 39	36	29,8	82	23,7	3	3,2	2	4,0
	40 à 80	85	70,2	258	74,6	83	88,3	3	60,0
	81 à 110	0	0,0	6	1,7	8	8,5	0	0,0
Temps de coagulation du plasma recalcifié (sec).....	40 à 89	0	0,0	47	13,5	24	25,5	0	0,0
	90 à 120	98	81,0	238	68,2	65	69,2	7	100,0
	121 à 165	23	19,0	64	18,3	5	5,3	0	0,0
Fibrinogène.....	4,0 à 4,9	0	0,0	15	4,3	1	1,1	—	—
	5,0 à 10,0	122	100,0	336	95,7	93	98,9	—	—
Fibrinolysine (pourcentage).....	Négatif	119	100,0	323	91,0	75	80,6	—	—
	5 à 50	0	0,0	32	9,0	18	19,4	—	—

des frottis positifs de Papanicolaou ni du cancer du col chez les femmes qui emploient des contraceptifs oraux. Des études additionnelles sont nécessaires pour confirmer l'hypothèse d'une diminution de la fréquence des lésions cancéreuses ou précancéreuses.

*Etude du sang :*

Le fait que l'anémie préalable se soit améliorée au cours du traitement peut résulter d'un effet anabolisant de la médication ou être la conséquence d'une diminution du flux menstruel.

*Facteurs de la coagulation :*

Les études de Donayre et de Pincus (1) avec le noréthynodrel et l'éthynylestradiol 3-méthyl éther (Enovid) concordent avec nos observations d'une

augmentation de la prothrombine et de l'activité fibrinolytique et différent en ce qu'ils rapportent une augmentation du fibrinogène. On a suggéré que l'augmentation de quelques-uns des facteurs de coagulation est équilibrée par une augmentation de l'activité fibrinolytique qui pourrait ainsi déterminer un équilibre homéostatique.

Owren (13) affirme qu'il n'existe pas de preuve de relation entre la maladie thrombo-embolique et l'emploi des contraceptifs oraux. Swyer (22) déclare de même qu'il n'y a pas de preuve que l'œstrogène ou le progestatif soit relié au phénomène thrombo-embolique chez la femme.

Les modifications observées aux facteurs de coagulation n'ont apparemment aucune signification clinique. Après une étude statistique

TABLEAU IX

*Epreuves fonctionnelles du foie (Lynestrénole 2,5 mg — Mestranol 0,075 mg)*

TESTS	VARIATIONS	CONTRÔLE		CYCLES 2 à 13		CYCLES 14 à 25		CYCLES 26 à 37	
		Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage
BSP (pourcentage) . . . . .	1,0 à 5,0	141	96,6	319	89,9	75	76,5	29	69,0
	5,1 à 6,0	0	0,0	25	7,0	7	7,2	7	16,7
	6,1 à 16,3	5	3,4	01	3,1	16	16,3	6	14,3
Céphaline-cholestérol . . . . .	Négatif	126	86,3	290	83,8	91	97,8	36	92,3
	+ à +++	20	13,7	56	16,2	2	2,2	3	7,7
Bilirubine directe (mg pour cent) . . . . .	Négatif	144	100,0	365	100,0	96	99,0	40	100,0
	0,9	0	0,0	0	0,0	1	1,0	0	0,0
Bilirubine indirecte (mg pour cent) . . . . .	0,10 à 0,19	9	6,8	53	14,7	22	22,7	18	46,2
	0,20 à 0,80	124	93,2	302	83,4	75	77,3	21	53,8
Transaminases G-O (unités) . . . . .	0,81 à 1,00	0	0,0	7	1,9	0	0,0	0	0,0
	10 à 40	25	100,0	52	100,0	5	100,0	—	—
Transaminases G-P . . . . .	1 à 3	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0
	4 à 50	135	99,3	344	98,3	94	98,9	40	100,0
	51 à 126	1	0,7	5	1,4	1	1,1	0	0,0
Protéines totales (g pour cent) . . . . .	6,4 à 6,4	0	0,0	1	0,3	0	0,0	0	0,0
	6,5 à 8,2	141	96,6	344	96,3	94	96,9	37	92,5
	8,3 à 9,0	5	3,4	12	3,4	3	3,1	3	7,5
Albumine (g pour cent) . . . . .	2,8 à 3,9	3	2,1	24	6,5	10	10,5	2	5,0
	4,0 à 5,5	143	97,9	344	93,5	85	89,5	38	95,0
Globulines (g pour cent) . . . . .	1,5 à 3,4	143	97,9	342	92,9	86	90,5	37	92,5
	3,5 à 5,5	3	2,1	26	7,1	9	9,5	3	7,5
Rapport albumine-globuline . . . . .	0,8 à 1,3	11	7,5	65	17,7	31	32,6	16	40,0
	1,4 à 2,0	134	91,8	287	78,0	62	65,3	24	60,0
	2,1 à 2,3	1	0,7	16	4,3	2	2,1	0	0,0
Phosphatases alcalines (unités) . . . . .	0,4 à 0,9	1	0,7	9	2,5	17	17,7	3	7,7
	1,0 à 4,0	110	80,9	296	82,7	77	80,2	31	79,5
	4,1 à 6,5	5	18,4	53	14,8	2	2,1	5	12,8

poussée des morts par thrombo-embolie chez des femmes employant le noréthynodrel et l'éthynylœstradiol 3-méthyl éther, le Comité Wright, désigné par la *U. S. Food and Drug Administration*, conclut qu'on « n'a pu démontrer aucune augmentation du risque de mort par thrombo-embolie à la suite de l'emploi de l'Enovid » (18).

#### Toxicité hépatique :

L'augmentation de la rétention de la BSP au cours du traitement reflète probablement une surcharge de la capacité du foie à métaboliser les stéroïdes et le colorant simultanément. Dans un groupe de femmes employant une substance chimique analogue de façon prolongée, la rétention de la BSP, quoiqu'élevée au cours des trois premières années, devint normale au cours de la quatrième et l'y demeura. Il semble donc qu'il faille un certain temps pour que le foie puisse s'adapter.

L'inquiétude qui résulta en 1965 et en 1966 de rapports originant principalement de la Finlande (3) et de la Suède (10) liant la contraception orale aux maladies du foie a été largement dissipée. Un éditorial du *British Medical Journal* (2) résume l'affaire de la façon suivante : « Devant le nombre considérable de femmes qui utilisent actuellement les contraceptifs oraux, le clinicien doit être beaucoup moins impressionné par les cas occasionnels de dysfonction hépatique que par l'absence virtuelle d'exemples convaincants d'un dommage au foie cliniquement décelable. »

#### Fonction de la thyroïde :

Hollander et ses collaborateurs (9), de même que Pincus (15), ont rapporté une augmentation de l'iode protéique du sérum (PBI) chez les usagers de noréthynodrel. Cette affirmation concorde avec nos observations bien que l'augmentation soit très légère.

TABLEAU X

Autres épreuves de laboratoire (Lynestrérol 2,5 mg — Mestranol 0,075 mg)

TESTS	VARIATIONS	CONTRÔLE		CYCLES 2 à 13		CYCLES 14 à 25		CYCLES 26 à 37	
		Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage	Nombre de tests	Pourcentage
Urée sanguine (mg pour cent) . . . . .	13,0 à 20,9	—	—	82	63,6	60	69,0	—	—
	21,0 à 32,0	—	—	44	34,1	27	31,0	—	—
	32,1 à 43,0	—	—	3	2,3	0	0,0	—	—
Azote sanguine totale (mg pour cent) . . . . .	6,0 à 11,9	1	0,8	119	33,7	85	92,4	—	—
	12,0 à 15,0	118	99,2	229	64,9	6	6,5	—	—
	15,1 à 20,0	0	0,0	5	1,4	1	1,1	—	—
Calcium sérique (mg pour cent) . . . . .	8,0 à 8,9	0	0,0	29	8,4	19	19,8	—	—
	9,0 à 11,0	121	100,0	314	91,3	77	80,2	—	—
	11,1 à 11,8	0	0,0	1	0,3	0	0,0	—	—
Phosphore sérique (mg pour cent) . . . . .	0,5 à 2,9	17	47,2	74	34,1	27	28,4	1	50,0
	3,0 à 4,5	19	52,8	143	65,9	68	71,6	1	50,0
Iode liée aux protéines (PBI) (mcg pour cent) . . . . .	3,0 à 8,0	122	98,4	333	96,0	84	92,3	—	—
	8,1 à 12,4	2	1,6	14	4,0	7	7,7	—	—
17-cétostéroïdes (mg pour cent) . . . . .	1,3 à 4,9	4	3,2	68	19,5	49	49,5	2	33,3
	5,0 à 12,0	85	68,6	237	68,1	49	49,5	4	66,7
	2,1 à 18,8	35	28,2	43	12,4	1	1,0	0	0,0
11-oxystéroïdes (mg pour cent) . . . . .	0,9 à 1,9	1	0,8	13	3,8	20	25,0	0	0,0
	2,0 à 8,0	118	95,9	313	91,8	59	73,8	2	100,0
	8,1 à 01,0	4	3,3	15	4,4	1	1,2	0	0,0
Gonadotropines chorioniques . . . . .	Négatif	112	100,0	347	99,4	94	98,9	—	—
	+	0	0,0	2	0,6	1	1,1	—	—
Cellules du lupus érythémateux . . . . .	Négatif	122	100,0	363	100,0	94	100,0	—	—

# VICHY CÉLESTINS

EAU MINÉRALE ALCALINE NATURELLE, PROPRIÉTÉ DE L'ÉTAT FRANÇAIS.

FOIE, VOIES BILIAIRES  
VOIES DIGESTIVES  
ÉQUILIBRE DE LA  
NUTRITION

LE TONIQUE MINÉRAL TOUT INDIQUÉ DANS LES SOINS POST-OPÉRATOIRES  
A jeun, aux repas, au coucher

Méfiez-vous des substitutions  
prescrivez **CÉLESTINS**

RECOMMANDÉE PAR  
LE CORPS MÉDICAL  
DANS LE MONDE ENTIER

Importateurs: HERDT & CHARTON, Inc., 2245, rue Viau, Montréal.



# Une seule visite... Une seule injection Immunité contre la rougeole grâce à RUBÉOVAX\*

Virus vaccin vivant et atténué contre la rougeole

Les observations cliniques et immunologiques d'une durée de plus de six ans ont démontré qu'une injection de RUBÉOVAX (virus vaccin vivant et atténué contre la rougeole) administré seul, sans globuline-gamma, constitue un moyen efficace et bien toléré de protéger les enfants contre la rougeole.

L'expérience en champ clinique repose sur l'immunisation de plus de sept millions d'enfants dont plus d'un million qui ont reçu le RUBÉOVAX seul. Et, fait à signaler, les réactions au RUBÉOVAX employé seul n'ont pas été gênantes.

Les données immunologiques recueillies pendant plus de six ans ont démontré que les taux de séroconversion que confère le RUBÉOVAX employé seul atteignent de 99 à 100 p. cent. Des observations récentes ont confirmé que le degré d'atténuation de la souche de virus utilisée dans le RUBÉOVAX est tel que les niveaux d'anticorps conférés égalent ceux qui assurent l'immunisation permanente acquise à la suite de la rougeole naturelle.

Cette protection est durable et les enfants vaccinés au RUBÉOVAX sont demeurés exempts de la rougeole même durant des épidémies survenant des années plus tard.

Si vous rencontrez au cours de votre pratique des enfants qui n'ont pas été vaccinés et qui n'ont pas eu la rougeole, vous pouvez les protéger à l'aide de cette méthode simple au cabinet de consultation: une injection de RUBÉOVAX seul... sans besoin d'y joindre de la globuline-gamma.

**Posologie:** Injection sous-cutanée de 0.5 cc dans le haut du bras.

**Indication:** Immunisation contre la rougeole en une seule dose des enfants âgés de neuf mois et plus.

**Contre-indications:** Leucémie; tuberculose active non traitée; lésion cérébrale chez les enfants âgés de moins d'un an; lymphomes et autres affections malignes généralisées; traitement actif aux corticoïdes, aux radiations, aux agents d'alcoylation ou aux antimétabolites.

**Précautions:** Les enfants inoculés au virus vaccin vivant et atténué sont atteints de fièvre ou d'éruption environ cinq à douze jours après la vaccination. La poussée fébrile est d'ordinaire bénigne, mais, en certains cas, elle peut parfois atteindre un degré assez élevé pour nécessiter un traitement à l'aide d'un antipyrétique selon une posologie pédiatrique. User de précaution chez les enfants ayant des antécédents de convulsions fébriles et chez les adultes. Différer l'emploi en présence d'affections respiratoires accompagnées de fièvre, d'infections actives, en temps d'épidémie de poliomyélite, chez des enfants ayant reçu une transfusion ou plus de 0.01 cc d'immuno-sérum-globuline par livre de poids dans les six semaines précédentes. Ce produit n'est pas recommandé pour l'immunisation des enfants âgés de moins de neuf mois et des femmes enceintes. Une idiosyncrasie aux oeufs, au poulet ou aux plumes de poulet peut se manifester.

*Si le vaccin vivant contre la rougeole doit être administré à des enfants affectés de fibrose kystique, ayant des antécédents de tuberculose ou de convulsions accompagnées de fièvre ou de tout autre syndrome d'agression physiologique, on recommande l'administration de la globuline-gamma titrée pour son contenu en anticorps antimorbilleux à raison de 0.02 cc par livre de poids.*

**Effets secondaires:** Peuvent survenir de la fièvre, une éruption et quelques rares réactions locales de même qu'une adénopathie régionale. Sont possibles aussi des réactions graves à la protéine des oeufs ou aux injections de globuline. Une injection d'immuno-sérum-globuline peut donner lieu à une sensibilité locale et à de la rigidité musculaire.

Renseignements détaillés au sujet des indications, de la posologie, des effets secondaires, des précautions et bibliographie sur demande.

**Présentation:** Fiole de 0.5 cc de vaccin lyophilisé accompagnée dans un emballage à part d'une ampoule de 0.7 cc de solvant stérile pour la reconstitution et d'une seringue stérile uniservice avec aiguille.

\*Marque déposée



MERCK SHARP & DOHME  
OF CANADA LIMITED MONTRÉAL

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

Fonction de la surrénale :

L'observation dans notre série expérimentale d'une diminution de l'excrétion des 17-cétostéroïdes et des 11-oxycorticostéroïdes concorde avec les rapports de Layne et Meyer (12). Ils observèrent une augmentation des taux de cortisol dans le plasma de patientes traitées aux stéroïdes. Cette modification s'accompagne d'une augmentation de la capacité de conjugaison des protéines sériques limitant ainsi le transport de l'hormone au foie.

RÉSUMÉ

Le lynestrénole-mestranol (Lyndiol) est un contraceptif oral efficace et sûr. Deux posologies efficaces sont décrites employant des cycles de 20 ou de 22 jours de médication. La dernière méthode entraîne un cycle menstruel régulier de 28 jours et permet à la femme de choisir un cycle qui lui convient.

Des observations cliniques de même que des études de laboratoire poussées, des examens de l'œil, des tests de Papanicolaou et des biopsies de l'endomètre n'ont pu réussir à démontrer des effets défavorables.

La fonction ovarienne normale est rapidement restaurée après l'interruption de la médication et les grossesses subséquentes de même que les enfants sont normaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. DONAYRE, J., et PINCUS, G., Effects of Enovid on blood clotting factors metabolism, *Metabolism*, **14** : 418, 1965.
2. ÉDITORIAL : *Brit. Med. J.*, **1** : 1391, 1965.
3. EISALO, A., JARVINEN, P. A., et LUUKKAINEN, T., Liver-function tests during intake of contraceptive tablets in pre-menopausal women, *Brit. Med. J.*, **1** : 1416, 1965.
4. FERIN, J., Hyperestrogenic amenorrhea and/or sterility induced by lynestrenol, *Int. J. Fertil.*, **9** : 29, 1964.
5. FERIN, J., Artificial induction of hypo-œstrogenic amenorrhea with methylestrenolone, or with lynestrenol, *Acta Endocr. (Kobenhavn)*, **59** : 47, 1962.
6. GOLDZIEHER, J. W., MOSES, L. E., et ELLIS, L. T., Study of norethindrone in contraception, *J.A.M.A.*, **180** : 359, 1962.
7. GOLDZIEHER, J. W., et RICE-WRAY, E., Oral contraception, mechanism and management, *Charles C. Thomas*, Springfield, Ill., p. 35, sous presse.
8. GOLDZIEHER, J. W., MARTÍNEZ-MANAUTOU, J., et LIVINGSTON, N. B., The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility, *Western J. Surg.*, **71** : 187, 1963.
9. HOLLANDER, C. S., GARCÍA, A. M., STURGIS, S. H., et SELENKOW, H. A., Effect of an ovulatory suppressant on the serum protein-bound iodine and the red-cell uptake of radioactive tri-iodothyronine, *New Eng. J. Med.*, **269** : 501, 1963.
10. LARSSON-COHN, U., Oral contraception and liver-function tests, *Brit. Med. J.*, **1** : 1414, 1965.
11. LAUWERYS, J., et FERIN, J., Effects of the ovary of prolonged administration of lynestrenol, *Int. J. Fertil.*, **9** : 35, 1964.
12. LAYNE, D. S., et MEYER, C. J., Effects of 19-norsteroids on plasma-protein binding of hormones, *Metabolism*, **14** : 429, 1965.
13. OWREN, P. A., Oral contraception and coagulability, *Brit. Med. J.*, **1** : 1283, 1963.
14. PINCUS, G., GARCÍA, C. R., ROCK, J., PANIAGUA, M., PENDLETON, A., LARAQUE, F., NICOLAS, R., BORNO, R., et PEAN, V., Effectiveness of an oral contraceptive, *Science*, **150** : 81, 1959.
15. PINCUS, G., Suppression of ovulation with reference to oral contraceptives, *Modern trends in endocrinology*, 2<sup>nd</sup> series, édité par H. Gardiner Hill, *Butterworth & Co. (Publishers) Ltd.*, Londres, p. 231, 1961.
16. RICE-WRAY, E., Field study with Enovid as contraceptive agent, *Proceedings of the Symposium on 19-norprogestational steroids*, G. D. Searle & Co., Chicago, 1957.
17. RICE-WRAY, E., GOLDZIEHER, J. W., et ARANDA-ROSELL, A., Oral progestins in fertility control, *Fertil. Steril.*, **14** : 402, 1963.
18. RICE-WRAY, E., SCHULZ-CONTRERAS, M., GUERRERO, I., et ARANDA-ROSELL, A., Long-term administration of norethindrone in fertility control, *J.A.M.A.*, **180** : 355, 1962.
19. RICE-WRAY, E., CERVANTÈS A., et GUTIÉRREZ, J., The acceptability of oral progestins in fertility control *Metabolism*, **14** : 451, 1965.
20. RICE-WRAY, E., GONZÁLEZ, O., et FERRER, S., Clinical evaluation of norethindrone acetate in fertility control, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **93** : 115, 1965.
21. RICE-WRAY, E., ARANDA-ROSELL, A., et MAQUEO, M., Comparison of the long-term endometrial effects of synthetic progestins used in fertility control, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **87** : 429, 1963.
22. SWYER, G. I. M., Œstrogens and thrombosis, *Brit. Med. J.*, **2** : 808, 1963.
23. TYLER, E. T., Current status of oral contraception, *J.A.M.A.*, **187** : 562, 1964.
24. WALSH, F. B., CLARK, D. B., et THOMPSON, R. S., Oral contraceptives and neuro-ophthalmologic interest, *Arch. Ophthal. (Chicago)*, **74** : 628, 1965.
25. Ad Hoc Advisory Committee for the evaluation of a possible etiologic relation with thrombo-embolic condition, *J.A.M.A.*, **185** : 776, 1963.

G. ALBOT, J. LUNEL et J.-C. HOMBERG.  
**Apport des épreuves biologiques dans le diagnostic préopératoire des calculs du cholédoque.** Leur confrontation avec les données de la clinique et des autres épreuves paracliniques : radiologie, laparoscopie, histologie. *Sem Hôp. Paris*, **42** : 1772, (14 juin) 1966.

L'étude de 50 cas de lithiase du cholédoque permet de tirer quelques principes généraux pour l'utilisation des épreuves biologiques et des autres épreuves paracliniques dans l'établissement du diagnostic.

Parmi ces examens paracliniques ont été utilisées diverses techniques, radiologiques, biologiques, instrumentales et histologiques. Il convient de grouper les divers signes observés, non pas d'après la technique qui les fournit, mais d'après leur signification et de distinguer les signes communs à tous les ictères, les syndromes de cytolyse, d'hépatites parenchymateuse, d'hépatite mésenchymateuse et de cholestase mécanique et, enfin, les indices qui sont susceptibles de montrer que cette cholestase est due à une lithiase de la voie biliaire principale.

L'appréciation de ces divers syndromes permettra de distinguer plusieurs formes histo-biologiques de cholestase d'après la gravité du retentissement hépatique de l'obstruction. On connaît des lithiases de la voie biliaire principale sans cholestase qui n'entraînent pas de gêne notable, biologique ou histologique, de l'écoulement de la bile : elles sont rares. Certains déterminent une cholestase mineure compensée, sans signes biologiques et avec seulement des anomalies histologiques (dilatation des canaux biliaires portaux et présence de néocanalicules biliaires). D'autres entraînent une cholestase mineure décompensée où les anomalies biologiques de gêne de transit biliaire, atténuées et incomplètes, accompagnent les signes histologiques. D'autres entraînent une cholestase majeure ou ictérogène. Enfin, la cholestase, qu'elle soit majeure ou mineure, compensée ou décompensée, peut se compliquer d'une hépatite satellite parenchymateuse ou mésenchymateuse ou cirrhogène.

Le choix du moment optimum pour pratiquer les épreuves paracliniques et l'interprétation de ces épreuves dépend du contexte clinique.

En cas d'ictère franc la recherche des troubles biologiques doit être précoce et, si possible, coïncider avec le moment où la rétention pigmentaire est maxima : s'il existe une cholestase les signes biologiques en seront d'autant plus nets et s'il s'agissait d'une hépatite virale le syndrome de cytolyse serait manifeste. Au contraire, la recherche des signes radiologiques doit être tardive et l'on doit attendre, si possible, la première rémission de l'ictère.

En l'absence d'ictère, le syndrome de cholestase (biologique et histologique), lorsqu'il existe, est en général atténué et il serait bien peu caractéristique s'il s'agissait de malades atteints d'un ictère intense ou d'une cirrhose du foie ; mais en l'absence d'ictère, d'hépatomégalie et de signes biologiques de cirrhose, ces anomalies forment avec les autres données de l'examen clinique et paraclinique un contraste particulièrement suggestif et c'est ce que nous avons appelé le signe des augmentations relatives.

Dans ces formes anictériques dont l'exploration fonctionnelle du foie est d'interprétation délicate, on guettera attentivement la survenue de crises même légères douloureuses, fébriles ou subictériques pour surprendre l'aggravation momentanée du chiffre de la phosphatasémie alcaline, de la cholestérolémie et des pentes de la B.S.P. : c'est ce que nous avons appelé le signe de l'aggravation métacritique ; de courte durée il est d'une grande valeur diagnostique.

Dans les suites de l'opération chirurgicale, les anomalies biologiques de cholestase s'améliorent rapidement : leur persistance doit faire craindre l'existence d'un calcul oublié, d'une oddite résiduelle ou d'une autre complication.

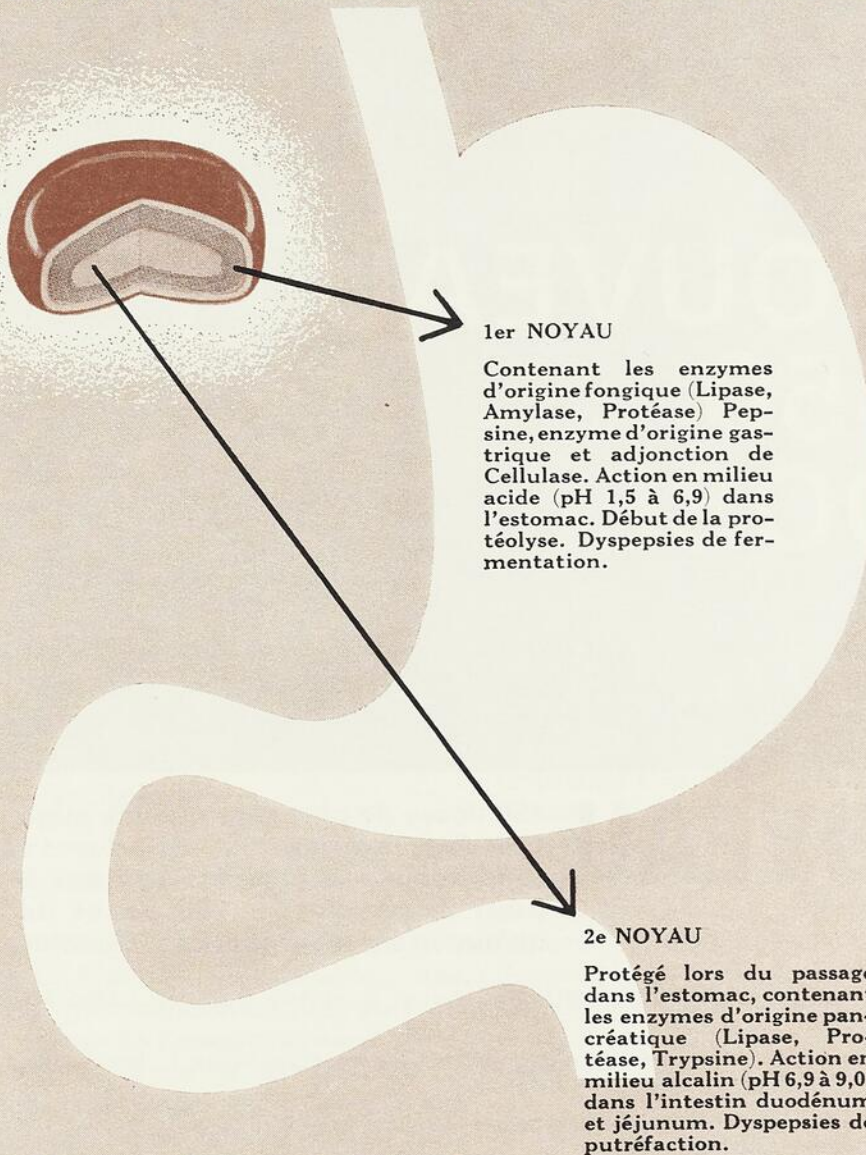
Guy ALBOT, M. D.

Guy ALBOT et M<sup>me</sup> Monique PARTURIER-ALBOT. **Lésions ultrastructurales du foie, dans les hépatites alcooliques subaiguës et les hépatites alcooliques cirrhogènes.** *Sem. Hôp. Paris*, **42** : 1757, (14 juin) 1966.

Les auteurs ont cherché à distinguer les aspects propres de trois lésions initiales de l'alcoolisme

# ENZY-PEPSOL

ENZYMES DIGESTIFS POLYVALENTS



**ASSURE UNE DIGESTION**

**GASTRO - DUODÉNO - JÉJUNALE PARFAITE**

*Posologie:* 1 à 2 dragées aux repas.

*Présentation:* Flacons de 36, 100 et de 500 dragées.

**Herdt & Charton Inc.**  
**Montréal**

**NOUVEAU**

de Riker, les fondateurs d'une thérapie en dose mesurée aérosol bronchodilatatrice. Riker—fabricant de Medihaler-Iso® et Medihaler-Epi® introduit maintenant...

**NOUVEAU  
450  
DOSE**



**Duo-Medihaler®**

Hydrochlorure d'isoprotérénol (4 mg. par cc.) Bitartrate de phényléphrine (6 mg. par cc.) M. de C. Enreg.

**NOUVEAU**

150 doses de plus sans aucune augmentation dans la grosseur... 150 doses de plus sans aucune augmentation dans le coût pour le patient... 150 doses de plus qu'aucun autre aérosol bronchodilatateur!

Plus efficace qu'une solution d'isoprotérénol (Cohen, A. A., et Hale, F. C., Am. J. Med. Sci. 249: 309, 1965).

Agit plus longtemps qu'une solution d'isoprotérénol (Kallos, P., et Kallos, L., Internat. Arch. of Allergy and Applied Immunology 24: 17, 1964).

Répond à plus de besoins thérapeutiques qu'une solution d'isoprotérénol (Goodman et Gilman—Troisième Édition—Copyright 1965).

Littérature additionnelle disponible sur demande.

Contre-indications: DUO-MEDIHALER doit être administré avec précaution aux personnes souffrant de maladies de coeur, de diabète, d'hypertension, de troubles de la thyroïde et de tuberculose. Actions secondaires: Il y a raison de croire que les effets d'un dosage trop fort de l'un ou de l'autre médicament sont compensés par l'autre médicament dans le mélange.



LA COMPAGNIE RIKER PHARMACEUTIQUE LIMITÉE,  
3214 Wharton Way, Cooksville, Ontario.

MEMBRE

hépatique, l'hépatite alcoolique subaiguë à cellules clarifiées, l'hépatite alcoolique cirrhogène.

Dans les hépatites alcooliques subaiguës à cellules clarifiées, les lésions portent surtout sur l'hépatocyte : déformations mitochondriales avec raréfaction des crêtes, vacuolisation du réticulum endoplasmique agranulaire et de l'ergastoplasme, hypertrophie golgienne et excrétion d'un matériel opaque dans les canalicules, dilatation des espaces intercellulaires. Ces lésions contribuent à donner, en microscopie photonique, l'aspect de la « clarification cellulaire ». Le pôle sanguin est peu altéré, les canalicules biliaires indemnes.

Dans les hépatites alcooliques subaiguës stéato-siques, aux lésions précédentes se surajoute une surcharge de lipides qui se constitue dans le hyaloplasme et qui forme des vacuoles dont la membrane émane du réticulum endoplasmique agranulaire.

Dans les hépatites cirrhogènes les auteurs décrivent, en plus des précédentes altérations, des lésions très spéciales du sinusöide et de la fente de Disse (disparition des cellules endothéliales et des microvillosités, densification du pôle sanguin de l'hépatocyte). Il s'y associe aussi, parfois, des lésions des canalicules biliaires (raréfaction des microvillosités, tuméfaction bulleuse de certaines d'entre elles).

Dans ces variétés légères et précoces d'atteinte alcoolique du foie on peut, avec vraisemblance, éliminer l'intervention de facteurs accessoires et penser que toutes ces lésions sont spécifiquement dues à l'action de l'alcool.

Guy ALBOT, M. D.

J. DOR, P. HUMBERT, V. DOR, M. NOIR-CLERC et C. ARGENSON (Marseille). **Les résultats du traitement chirurgical en deux temps du cancer de l'œsophage haut situé.** (Œsophagectomie droite et œsophagoplastie préthoracique.) A propos de 32 cas et d'une étude expérimentale de la transplantation de l'iléon avec raccordement local des vaisseaux. *Arch. fr. Mal. App. dig.*, **55** : 21-20, 1966.

Les auteurs font connaître les résultats qu'ils ont observés dans le traitement chirurgical du cancer de l'œsophage haut situé (étage cervical et les deux tiers supérieurs de l'étage thoracique). Sur 200 malades traités depuis 1952 à 1965 (non compris), 32 seulement ont pu bénéficier d'un traitement complet à visée curatrice. Celui-ci, exécuté en

deux temps, l'un d'exérèse par voie droite (Torek), l'autre d'œsophagoplastie préthoracique, comporte donc 64 opérations majeures. Il y eut huit morts postopératoires (après la deuxième intervention, sept fois l'œsophagoplastie, une fois l'exérèse), 24 survivants, 13 de moins d'un an, dont sept opérés récents vivants, et 77 de plus de un an, sept de plus de deux ans, et deux de plus de cinq ans).

Les auteurs insistent sur la gravité de l'œsophagoplastie du fait de la précarité de son long pédicule et font allusion à leur expérience de la transplantation de l'iléon avec raccordement local (cou, thorax) des vaisseaux grâce à l'appareillage de Nakayama qui a porté sur 23 chiens.

Cette anse transplantée permet de rétablir la continuité après exérèse œsophagienne.

Guy ALBOT, M. D.

P. PERREAU, M. GUNTZ et J.-C. RÉNIER (Angers). **Kyste solitaire non parasitaire du foie.** *Arch. fr. Mal. App. Dig.*, **54** : 881, 1965.

La splénoportographie, la gammagraphie et la cholangiographie, appliquées à l'étude d'un kyste non parasitaire du foie ont apporté des renseignements précis sur la topographie intrahépatique de la tumeur et sur son retentissement vasculo-biliaire : il s'agissait d'un énorme kyste dextro-médian entraînant une stase hépatique, des troubles cardiovasculaires et qui s'est révélé être ouvert aux voies biliaires. La fissuration biliaire n'a pas été mise en évidence sur la cholangiographie mais par l'épreuve au bleu de méthylène. L'absence de plan de clivage entre périkyte et parenchyme a fait préférer la résection de la partie extériorisée du périkyte après suture de la fistule biliaire située au fond de la poche kystique. Une guérison rapide et sans complication a été obtenue par cette méthode.

Guy ALBOT, M. D.

A.-P. GAUTHIER, M. RAMPAL, R. LIEU-TAUD et H. SARLES. **Sténoses multiples « idiopathiques » de l'intestin grêle.** *Arch. fr. Mal. App. dig.*, **55** : 31-43, 1966.

Plusieurs observations ont été rapportées dans la littérature française et étrangère de sténoses multiples du grêle, sans caractère de spécificité étiologique. Deux observations de Ch. Debray et

coll. (1964) comportent respectivement trois et sept sténoses sans étiologie possible. Ces auteurs retrouvent d'autres cas dans la littérature. Depuis, Harrop-Shoesmith publie deux observations voisines avec 25 et quatre sténoses, sous la forme de diaphragmes muqueux. Ici encore il n'y a pas de lésion anatomique spécifique. Les auteurs de cet article ont également observé deux cas identiques :

*Observation I.* Malade anémique, hypertendue ayant présenté des hémorragies intestinales microscopiques, chez laquelle on découvre radiologiquement huit sténoses limitées de l'iléon, presque linéaires, constituées de diaphragmes muqueux, comportant des ulcérations superficielles ne dépassant pas la *muscularis mucosæ*. Il existe des lésions inflammatoires sous-muqueuse non spécifiques, et des lésions vasculaires discrètes à type d'hyperplasie et d'endothéliose paraissant secondaires à l'inflammation muqueuse. Au cours de l'intervention, le poulx mésentérique paraît normal et il n'y a pas de lésion d'athérome appréciable. Une résection du grêle atteint est pratiquée. La palpation de l'intestin sus-jacent permet de découvrir, après entérotomie, une valvule muqueuse souple, percée en son centre d'un orifice du calibre d'un crayon. Une courte résection segmentaire est faite. Les suites opératoires sont normales.

*Observation II.* Il s'agit d'un homme de 54 ans qui présente une diarrhée au long cours depuis cinq ans avec un grand syndrome de malabsorption comportant des œdèmes, une hypoprotidémie à 50 g, un syndrome d'insuffisance polyglandulaire avec insuffisance thyroïdienne prédominante (métabolisme de base : -19%), une stéatorrhée à 10,85 g par 24 heures qui est transitoirement guérie par l'administration d'antibiotique (2,21 g), un test au d-xylose positif (0,86) et un test de Gordon faiblement positif (1,7%). Les radiographies révèlent une énorme dilatation de l'iléon terminal. L'intervention pratiquée permet de découvrir deux sténoses de l'iléon terminal, limitées à moins de deux cm. Il n'y a pas de lésion vasculaire visible. L'examen anatomo-pathologique ne trouve aucune lésion spécifique mais seulement une ulcération superficielle de la muqueuse dans la zone sténosée avec des lésions inflammatoires non spécifiques de la muqueuse du grêle et quelques vaisseaux à paroi hyperplasique sans lésion endothéliale.

Ces deux observations sont comparables à quelques cas de la littérature, sans caractères anatomiques de spécificité étiologique. Elles peuvent être

dénommées cryptogénétiques ou idiopathiques. Certaines hypothèses étiologiques peuvent être soulevées :

— Sténose d'origine ischémique? Il semble qu'elles aient des caractères différents sur le plan clinique et surtout anatomique avec une longueur plus grande de la zone sténotique. Le contexte d'athérome y est généralement assez évident ;

— Sténose d'origine congénitale? Dans la première observation cette hypothèse peut être évoquée devant la présence de ces diaphragmes muqueux dont l'un était isolé sans lésion inflammatoire notable ;

— Ulcérations sténosantes secondaires à l'administration de chlorure de potassium ou de chlorothiozide? Ce n'était pas le cas chez ces malades ; les observations rapportées par les auteurs suédois (Lindholmer et coll.) et américains (Baker et coll.) étaient pratiquement constituées de sténoses uniques sauf dans un cas.

Aussi le cadre des sténoses multiples idiopathiques de l'intestin grêle paraît correspondre à quelques observations actuellement inclassables.

Guy ALBOT, M.D.

J. BOISSON, C. HERNÁNDEZ et M<sup>me</sup> M. PARTURIER-ALBOT. **L'artériographie mésentérique dans la rectocolite ulcéro-hémorragique.** (Incidence pratiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, à propos de 10 cas.) *Arch. fr. Mal. App. Dig.*, **55** : 63-76, 1966.

A propos de 10 cas de rectocolite hémorragique ou de colite ulcéreuse ayant subi une artériographie sélective de l'une ou des deux artères mésentériques, les auteurs essaient de dégager des incidences pratiques après avoir rappelé les signes décrits dans le rapport de Busson et coll.

Sur le plan diagnostique deux conclusions semblent intéressantes :

— L'artériographie apporte un élément diagnostique supplémentaire dans les formes de colite ulcéreuse avec rectoscopie normale du fait de l'absence d'atteinte rectosigmoïdienne ;

— L'artériographie permet de juger de la topographie des lésions dans les formes où celles-ci se prolongent au-delà des limites du tube, mais n'entraînent aucune modification radiologique du lavement baryté.

CHOLÉRÉTIQUE TOTAL - ANTIALLERGIQUE SOUFRÉ

# SULFARLEM

Régularise les fonctions  
hépato-biliaires  
Renforce la fonction antitoxique

Dyshépaties - Cholécystopathies  
Hépatites - Ictères  
Allergies digestives et  
médicamenteuses  
Hypercholestérolémie

3 à 6 granules par jour avant les repas  
Cures de 10 à 20 jours par mois

Tube de 40 - 250 - 1000  
granules

Boîte de 25 ampoules  
injectables (i.m.)





Distributeurs  
exclusifs au Canada :

**Herdt & Charton Inc.**

2245, RUE VIAU

MONTREAL, P.Q.

 la plus importante institution  
financière d'expression française  
au pays vous présente ses hommages  
et vous offre ses meilleurs voeux

 Banque Canadienne Nationale

## PRODUITS CHIMIQUES ET SOLUTIONS POUR LABORATOIRE

- Réactif chimique
- Solutions chimiques
- Colorant biologique
- Concentré volumétrique
- Solvant spectroqualité
- Solution tampon

Pour obtenir le catalogue complet  
et la liste des prix,  
adressez votre demande à :

**ANACHEMIA**  
CHEMICALS LTD

500 - 2<sup>ième</sup> Ave., Ville St. Pierre, Montréal 32

Téléphone : 529-5741

**W. BRUNET & CIE**  
**LIMITÉE**

PHARMACIE EN GROS

*Au service de la profession médicale*

600 est, boulevard Charest, - Québec 2, P.Q.

## RÉACTIONS DÉFAVORABLES AUX MÉDICAMENTS

Si vous soupçonnez une réaction défavorable causée par un médicament, veuillez aviser :

Le Service médical,  
La Commission des produits  
alimentaires et pharmaceu-  
tiques,  
Tunney's Pasture,  
Ottawa 4, Ontario.

*Des formules appropriées vous ont été envoyées  
par la poste.*

Sur les plans pronostique et thérapeutique, l'artériographie permet, comparée au lavement baryté de juger de la récupération des différents segments de l'intestin dans la phase de quiescence. Une appréciation plus précise pourrait être donnée par des examens vasculaires itératifs, mais les auteurs ne l'ont pas encore tenté. Une récupération satisfaisante au niveau du rectum pourrait constituer, en cas d'indication chirurgicale ultérieure, un argument pour la conservation du rectum.

Guy ALBOT, M. D.

Jean-Claude SARLES, Henri PIETRI et Henri SARLES (Marseille). **La lymphographie dans la pancréatite chronique de l'adulte.** *Presse méd.*, **73** : 2885-2888, (24 nov.) 1965.

Les auteurs, après avoir pratiqué une lymphographie chez neuf malades atteints de pancréatite chronique avec calcifications, précisent les points suivants : la pancréatite chronique entraîne un retentissement important sur la circulation lymphatique. D'un point de vue dynamique, il existe toujours un retard d'opacification du canal thoracique. Sur le plan morphologique, on note une compression du canal thoracique rétro-pancréatique qui prend un aspect filiforme. Cette compression entraîne un blocage partiel, mais le canal thoracique est toujours injecté dans sa partie thoracique. Elle s'accompagne d'une stase d'amont avec dilatation des voies lymphatiques, iliaques

et lombaires et d'hypertrophie ganglionnaire. Cette compression lymphatique pourrait expliquer en partie l'amaigrissement et la stéatorrhée que l'on constate au cours de la pancréatite chronique calcifiante.

Guy ALBOT, M. D.

Ch. LAVERDANT, R. DURIEZ et E. LEMOINE (Paris). **Les débuts atypiques de l'hépatite virale.** Revue de 21 observations émanant d'un groupement épidémique de 2 876 cas. *Rev. intern. Hépatologie*, **15** : 1965.

Les auteurs étudient les ictères révélés par des manifestations extrahépatiques sous les angles cliniques et évolutifs. Ils essaient de préciser la pathogénie de ces formes aberrantes qui se répartissent en localisations : thoraciques, abdominales, neurologiques, articulaires et muqueuses, diverses.

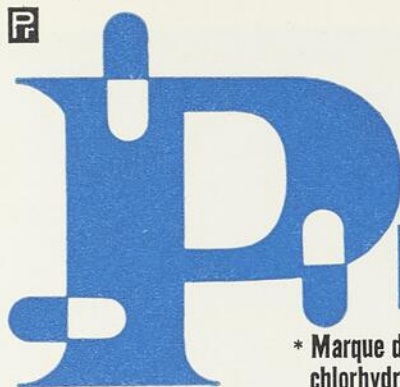
L'importance et la variété des localisations rencontrées, leur précocité, suggèrent donc avant tout un rôle majeur joué par le virus lui-même au préjudice des hypothèses allergiques, toxiques ou par germes de sortie quelquefois avancées.

L'unicité épidémiologique clinique, biologique et évolutive des 90 000 observations d'hépatite en Algérie ne permet pas de retenir actuellement une plasticité ou une multiplicité virale pour interpréter ces étonnantes et exceptionnelles formes de début.

Guy ALBOT, M. D.

## LIVRES REÇUS

- Radiologie appliquée. 2 volumes.** J. LOISELEUR. *Gauthier-Villars & Cie*, Paris, 1967.
- Recommandations de la commission internationale de protection radiologique.** J. LOISELEUR. *Gauthier-Villars & Cie*, Paris, 1967.
- L'exploration neuroradiologique en ophtalmologie.** P. GUILLOT, H. SARAUX, R. SEDAN. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Dictionnaire de pharmacologie clinique.** V. FATTORUSSO et O. RITTER. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Diagnostic d'inspection.** G.-F. KLOSTERMANN, H. SÜDHOF, W. TISCHENDORF. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Les consultations journalières en pathologie métabolique.** M. ALBEAUX-FERNET, J.-D. ROMANI. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Exposés annuels de biochimie médicale.** P. BOULANGER, M.-F. JAYLE, J. ROCHE. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Arrière-pied, symphyse pubienne, cotyle.** R. JUDET. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Morphogenèse pathologique.** Bernard DUHAMEL. *Masson & Cie*, Paris, 1967.
- Éléments d'embryologie causale.** J. FAUTREZ. *Gauthier-Villars & Cie*, Paris, 1967.
- Manuel d'analyses médicales et de biologie clinique.** Raoul LECOQ. *Editions Doin, Deren & Cie*, Paris, 1967.
- Les antibiotiques en pédiatrie.** P. MONNET. *Editions Doin, Deren & Cie*, Paris, 1967.
- Cytologie pratique du sang.** J.-P. LÉVY, P. LORTHOLARY. *Editions Doin, Deren & Cie*, Paris, 1967.
- Les actualités métaboliques en pédiatrie.** Prof. Guy FONTAINE. *Editions Doin, Deren & Cie*, Paris, 1967.
- Conférence de psychiatrie. Fascicule 8, Psychoses aiguës.** Guy BENOÎT. *Editions Doin, Deren & Cie*, Paris, 1967.
- Précis d'anatomo-physiologie normale et pathologique du système nerveux central.** Pierre MASQUIN et J.-O. TRELLES. *Editions Doin, Deren & Cie*, Paris, 1967.
-



*Tension,  
Anxiété, Agitation*

**ROTENSIN**®

\* Marque de capsules  
chlorhydrate de  
chlordiazépoxyde N.F.

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

Bibliographie et échantillons sur demande.

Disponible en 3 teneurs:

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



**ELLIOTT-MARION CIE LTÉE**

MONTRÉAL 9, QUÉBEC

FABRICATION CANADIENNE

\* VENDU SOUS BREVET CANADIEN No 612497

DROIT  
AU BUT  
avec

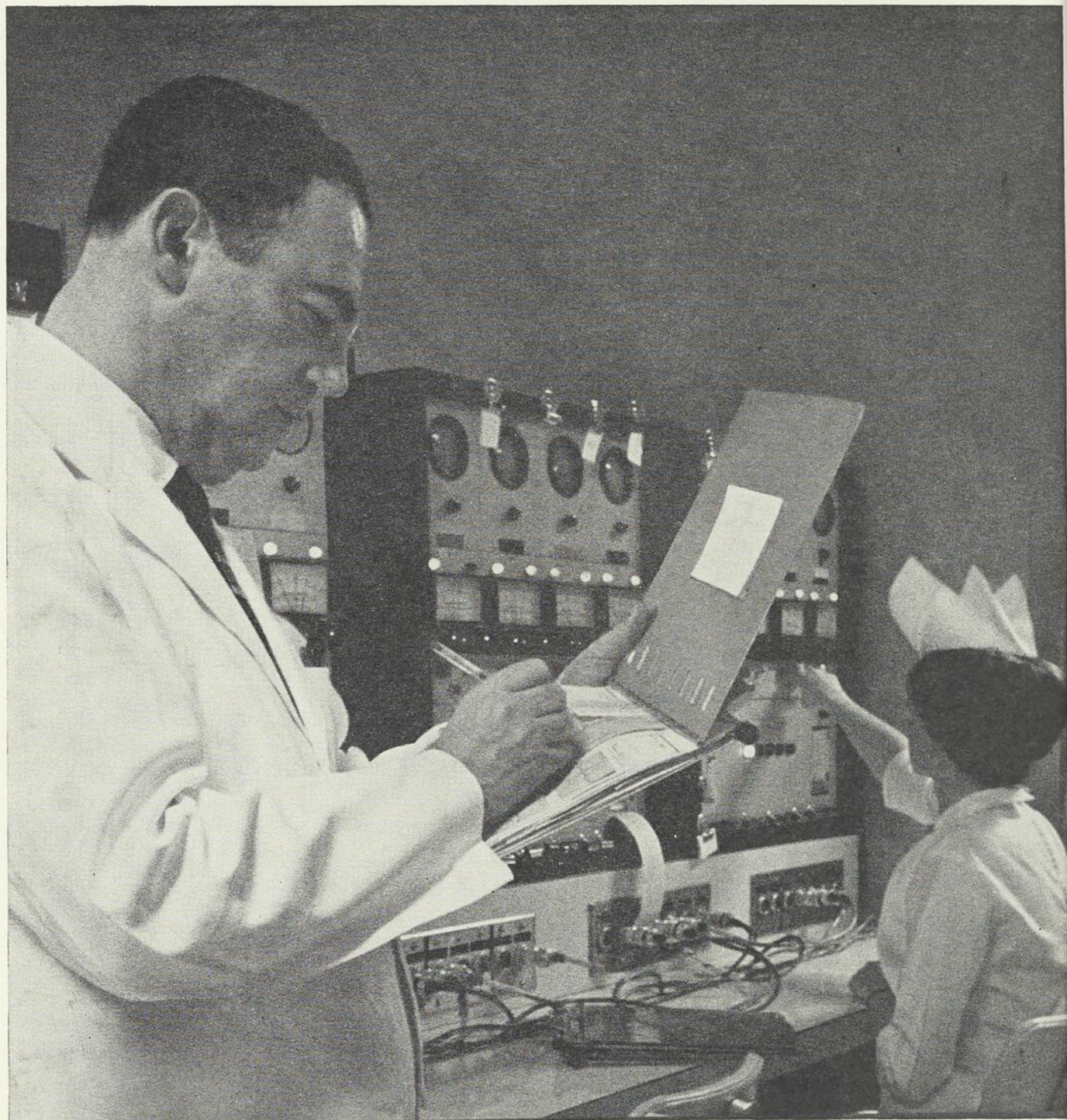
**FERTINIC "C"**

L'addition de 150 mg de  
vitamine C au FERTINIC  
(Phosphogluconate Ferreux:  
3 grains) augmente l'absorption  
du fer et assure un  
MAXIMUM de rendement  
dans le traitement des  
anémies hypochromes



*Une spécialité*

**DESBERGERS LIMITÉE**



Parions qu'il écrit **Danilone**<sup>®</sup>

comprimés de phénylindanedione BP

l'anticoagulant oral  
le plus prescrit

*Documentation complète sur demande*



**Mille ans de chirurgie en Occident: V<sup>e</sup>-XV<sup>e</sup> siècles**, par Pierre HUARD, professeur à la Faculté de médecine de Paris, et Mirco DRAŽEN GRMEK, professeur à la Faculté de médecine de Zagreb. Un volume 28×20 de 184 pages, avec 162 figures et 18 planches hors texte en couleurs. *Les éditions Roger Dacosta*, Paris, 1966.

On sait que les historiens de langue anglaise, qu'ils soient d'origine canadienne ou étatsunienne, se contentent trop souvent d'écrire l'histoire des sciences sans mentionner les savants italiens, espagnols ou français. C'est une manie, — pour ne pas dire une absence de culture, — que l'on ne saurait reprocher aux historiens français pour qui rien de ce qui est universel n'est indifférent.

Les professeurs Pierre Huard, de la Faculté de médecine de Paris, et Mirco Dražen Grmek, de la Faculté de médecine de Zagreb, qui viennent de publier, aux Editions Roger Dacosta, à Paris, *Mille ans de chirurgie*, ne tombent pas dans cet injuste travers. Leur ouvrage, format 20 par 28, sur papier vélin splendidement illustré de 18 planches hors texte en couleur et de 162 reproductions en noir, contient un tableau exhaustif de l'histoire de la chirurgie en Occident (V<sup>e</sup> au XV<sup>e</sup> siècle) allant des sources gréco-latines et arabes à la pratique médicale chirurgicale en France, aux Pays-Bas et en Angleterre, ni la chirurgie au XV<sup>e</sup> siècle.

Salerne, héritière de Carthage, tient, comme il se doit, une place importante dans *Mille ans de chirurgie*. Aussi, les professeurs Huard et Grmek lui ont-ils consacré tout un chapitre dans lequel ils rappellent les travaux de Constantin l'Africain à qui nous devons, même si on l'a accusé de plagiat, la somme des connaissances chirurgicales de son temps. Sans lui, que connaîtrions-nous des origines de la chirurgie salernitaine et des études de Kitab al-Maliki? S'ils n'ont pas mentionné Arabella et Rebecca, les deux historiens ont tout de même évoqué le souvenir des femmes-médecins de l'Ecole, en particulier, celui de Trotula ou Trocula, auteur « du premier ouvrage médical soucieux d'être utile aux femmes, du premier traité européen d'obstétrique et de gynécologie : *De mulierum passionibus ante, in et post partum* (XI<sup>e</sup> siècle). Tous les admirateurs de

l'Ecole de Salerne savent que « Grâce aux conseils de cette remarquable femme-médecin plusieurs procédés obstétricaux de Soranos et d'autres auteurs classiques furent tirés de l'oubli. »

Les hygiénistes de notre temps qui, par distraction sans doute, croit avoir découvert la médecine préventive, en lisant *Mille ans de chirurgie*, auront probablement le désir de se procurer l'édition critique qu'ont publiée Landouzy et Pépin du *Régime des Corps* composé par Aldebrandin de Sienna à la demande de Béatrix de Savoie.

Chaque génération croit redécouvrir l'Amérique. Aussi convient-il de lire, à différents intervalles, des études historiques. De telles études démontrent que si l'homme fait souvent de merveilleuses découvertes il n'hésite pas non plus à oublier le passé.

Qui songe, par exemple, à l'emploi que, dès le IX<sup>e</sup> siècle, on faisait de l'éponge somnifère, anesthésique composé de jusquiame, d'opium et de chanvre indien? L'évolution si lente de l'humanité ne provient-elle pas de ce que les générations qui se succèdent refusent de profiter des connaissances acquises, les rejettent et se lancent à l'aveuglette dans de nouvelles directions au lieu de compléter les notions déjà acquises et de poursuivre la voie commencée, c'est-à-dire au lieu d'utiliser l'expérience des aînés tout en l'améliorant?

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, écrivent les professeurs Huard et Grmek, « il y avait partout des chirurgiens français ». Le fait est exact. La Nouvelle-France ne possédait-elle pas ses chirurgiens-barbiers. Citons une fois de plus *Mille ans de chirurgie*: « Les chirurgiens-barbiers, dits de robe courte, étaient assez nombreux. Certains d'entre eux étaient liés par contrat à des individus ou à des collectivités ». Les archives québécoises possèdent un grand nombre de contrats de cette nature intervenus entre des chirurgiens-barbiers de Québec ou de Montréal et des groupes. Il en existe également en Dalmatie. Les deux auteurs, après quelques considérations sur les connaissances des chirurgiens-barbiers, concluent comme nous que, selon toutes apparences, « l'enseignement de routine des barbiers fut essentiellement constitué par l'apprentissage ». Ainsi, ajoutent-ils, ils transmettaient des techniques qui, pour n'être pas codifiées dans les livres, n'en avaient pas moins un réel intérêt.

Au XIII<sup>e</sup> et au XIV<sup>e</sup> siècles, poursuivent les auteurs de *Mille ans de chirurgie*, il en était de même des chirurgiens italiens. Ils étaient connus dans presque toute l'Europe, et même ailleurs : « C'est ainsi, par exemple, que l'archevêque franciscain Jean de Montecorvino rencontra un chirurgien lombard à Pékin. »

Au Moyen-Age, Théodoric était presque un nom commun. Une foule de personnages, en effet, le portaient. L'un d'eux, peut-être le fils de Ugo de Borgognoni, nous a laissé une œuvre considérable qui fut publiée à Venise, en 1498. C'était un véritable savant : « Théodoric, lit-on dans *Mille ans de chirurgie*, voit très bien la différence existant entre les fractures du crâne et celle des os des membres, dues aux lésions cérébrales concomitantes. Il connaît le rôle protecteur de la dure-mère et le pronostic plus favorable qui s'attache au cas où elle est intacte. »

A l'Italie, nous devons les premières « autopsies en vue d'un diagnostic *post mortem* et les ouvertures pour la première fois pratiquées, malgré la bulle *De Sepulturis* (1299), de Boniface VIII, interdisant la décarnisation des cadavres et, par extension, leur dissection ».

*Mille ans de chirurgie* ne contient pas seulement de notes biographiques. Ses auteurs nous offrent, en outre, des résumés aussi captivants que précis des œuvres des grands chirurgiens du passé. Dans le chapitre intitulé *les Débuts de la chirurgie en France, aux Pays-Bas et en Angleterre*, le lecteur trouve de fort intéressants renseignements bibliographiques sur les œuvres de Guy de Parme, dont l'*Anathomia Philippi Septimi Francorum Regis, designata per figuras* est conservé à Chantilly. Pierre Fromont, chirurgien de Jean le Bon, Henri de Mondeville, chirurgien de Philippe le Bel et de Louis X, Guy de Chauliac, Roger de Barine, Jean de Prouville, Jean Yperman, Thomas Schellinck, John Anderne font également l'objet de leurs études.

L'ouvrage des professeurs Huard et Grmek s'appuie sur d'excellentes sources, accuse une probité intellectuelle sans faille, démontre que tous deux possèdent et observent une méthodologie scientifique et historique authentique, respectueuse de la vérité et des faits.

Une bibliographie bien choisie complète cet ouvrage que tout médecin devrait conserver dans sa bibliothèque ne serait-ce que pour les merveilleuses planches en couleur et les instructives reproductions en noir qui illustrent si parfaitement *Mille ans de chirurgie*.

Le curieux qui feuillette ce livre si bien présenté ne saurait se contenter d'en admirer les illustrations, il ne pourra résister au désir de le lire en entier.

Charles-Marie BOISSONNAULT, S. R. C.

**L'exploration neuroradiologique en ophtalmologie** par P. GUILLOT, H. SARAUX et R. SEDAN, avec la participation de nombreux collaborateurs. Présentation de H. FISHGOLD. Rapport présenté à la Société française d'ophtalmologie le 10 mai 1966. Un volume 16×24 de 728 pages, avec 650 figures : 125 f. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI<sup>e</sup>).

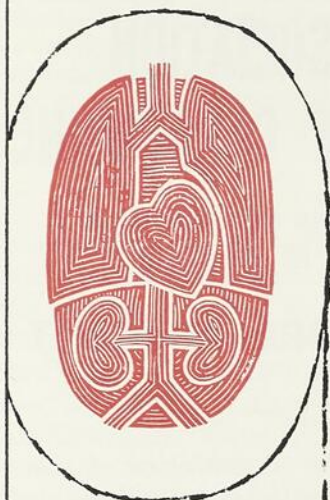
Les progrès récents apportés à la neuroradiologie grâce au perfectionnement des techniques permettent actuellement une étude fine des différentes structures de l'appareil visuel. Si les neurologues et les neuro-chirurgiens se sont tenus progressivement au courant de l'évolution de la neuro-radiologie, cette mise au courant était plus difficile pour les ophtalmologistes qui devaient aller la chercher en dehors de la littérature proprement ophtalmologique.

Les rapporteurs ont donc essayé de faire une mise au point actuelle des techniques neuro-radiologiques en ophtalmologie. Ils n'ont pu réaliser leur rapport qu'avec la collaboration de neuro-radiologues qui ont accepté de reprendre la description des techniques et des aspects normaux. Ils ont alors tenté de dégager ce que la neuro-radiologie pouvait apporter dans l'interprétation de chaque symptôme ophtalmologique.

L'exploration de l'orbite reste un monde à part parmi ces explorations. Elle fait appel à des techniques particulières : orbitographie gazeuse, phlébographie orbitaire ; ou adaptées, comme l'angiographie de l'ophtalmique. Par contre, l'exploration de la voie optique ou de l'appareil oculo-moteur n'est qu'un cas particulier des techniques d'exploration intra-crânienne. C'est dire que cet ouvrage, fruit de la collaboration d'ophtalmologistes, de neuro-chirurgiens et de neuro-radiologues, dépasse largement le cadre de la spécialité ophtalmologique.

#### GRANDES DIVISIONS DE L'OUVRAGE

I. Anatomie neuro-radiologique des voies optiques. — II. Les moyens d'explorations. — La radiologie sans moyen de



# ASTHME DYSPNÉE

## dynaphylline

"Théophylline détoxiquée"

plus soluble  
plus maniable  
mieux tolérée

### DYNAPHYLLINE

(ampoules I.M. ou I.V. - comprimés -  
sirop - suppositoires)

◇ **DYNAPHYLLINE  
PHÉNOBARBITAL**

(comprimés - sirop - suppositoires)

◇ **DYNAPHYLLINE  
PHÉNOBARBITAL  
PAPAVÉRINE**

(comprimés - suppositoires)

**ET LA SEULE THÉOPHYLLINE SOUS FORME DE SIROP  
(pas d'alcool)**

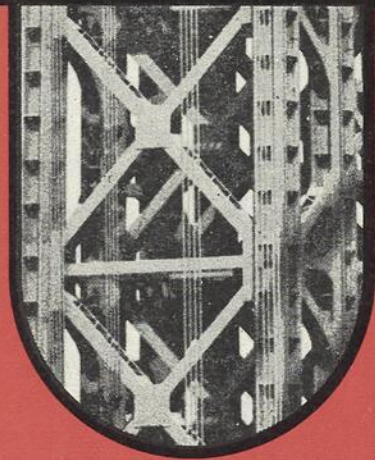
**BRONCHITE - INSUFFISANCE CARDIAQUE  
ANTALGIQUE TONIQUE CARDIO-RENAL et RESPIRATOIRE  
EMPHYSÈME**



échantillons et littérature sur demande.

**WELCKER & CIE LIMITÉE**  
1775 boul. Edouard Laurin, Montréal 9, Qué.

**tétracycline  
renforcée**



**Albamycin T**

NOVOBIOICINE / TÉTRACYCLINE

Concernant les précautions à observer, prière de consulter le Vademecum International.

Une documentation complète est envoyée sur demande.

MARQUE DÉPOSÉE: ALBAMYCIN CF 4743

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA  
DON MILLS, ONTARIO

**Upjohn**

Poste ouvert

## L'ASSOCIATION MÉDICALE CANADIENNE

*invite des candidatures  
pour le poste de*

### SECRÉTAIRE ADJOINT

*Les candidats doivent :*

- être diplômés en médecine et avoir le droit de pratique dans l'une des provinces canadiennes ;
- avoir exercé leur profession ;
- être bilingues — français-anglais ;
- posséder de l'aptitude et de l'intérêt à l'administration médicale ;
- être en bonne santé.

Le candidat choisi assumera les responsabilités des comités d'accréditation de l'Association, ainsi que d'autres responsabilités demandant l'aptitude aux procès-verbaux et à la correspondance. La facilité de parole en public serait un avantage précieux.

Les candidats doivent de préférence être âgés de 30 à 40 ans ; toutefois, les personnes compétentes plus âgées seront également considérées.

Salaire initial de \$14,000 à \$18,000 par année, selon la compétence, avec révision annuelle ; régime de pension employeur-employé.

*Adresser toute demande au :*

**Comité du Personnel,  
Association Médicale Canadienne,  
150, rue Saint-George,  
Toronto 5, Ontario.**

contraste. — Angiographie. — Pneumographie cérébrale (encéphalographie, ventriculographie). — Iodoventriculographie. — Orbitographies. — La radiographie des voies lacrymales. — La gammagraphie des tumeurs de l'orbite. — III. *Indications et choix des techniques*. — Le diagnostic neuro-radiologique des exophtalmies. — Les syndromes chiasmatiques. — L'exploration neuro-radiologique des troubles de la motilité oculaire. — Hémianopsie latérale homonyme. — L'œdème papillaire isolé. — Le retentissement ophtalmo-dynamométrique des troubles circulatoires cérébraux. — Les troubles de la sensibilité. — IV. *Les accidents*. Index.

**Recommandations de la Commission internationale de protection radiologique** (*amendées en 1959 et révisées en 1960*). Traduit par M<sup>me</sup> A. DUCHÊNE, sous la direction du docteur H. JAMMET. Une publication CIPR 6. Un volume 18×25 de 102 pages, 1966: cartonné, 28 f. *Gauthier-Villars*, éditeur, 55, quai des Grands-Augustins, Paris (VI<sup>e</sup>).

Les précédentes recommandations de la Commission ont été publiées en 1959 sous le titre de « Recommandations de la Commission internationale de Protection radiologique, adoptées en 1958 » (publication CIPR 1), et « Rapport sur les décisions prises lors de la Réunion de 1959 de la CIPR ». Les deux publications mentionnées ci-dessus ont été rééditées avec le rapport du Comité II sur la dose admissible en cas d'irradiation interne (publication CIPR 2), et avec le rapport du Comité III sur la Protection contre les rayons X d'énergie inférieure à 3 MeV et contre les rayonnements bêta et gamma provenant de sources scellées (publication CIPR 3).

Sous réserve des amendements et des commentaires qui figurent dans la partie 3 du présent rapport, l'ensemble des recommandations faites dans les publications mentionnées ci-dessus est toujours valable. Bien que les recommandations de 1958 aient subi des amendements en 1959 et en 1962, la Commission a décidé de ne pas publier actuellement une nouvelle version révisée de ses recommandations générales. Cette décision a été prise d'une part parce que, jusqu'à présent, aucune modification exigeant une révision fondamentale de l'ancien texte n'a été apportée à la philosophie de base, d'autre part parce qu'il était à craindre que l'existence de deux textes distincts, ayant essentiellement la même teneur exprimée en des termes légèrement différents, puisse donner lieu à des confusions.

Cependant, pour la commodité du lecteur, le texte révisé du chapitre C sur les doses maximales

admissibles, tel qu'il apparaît après les amendements apportés en 1959 et en 1962, a été inclus dans la partie 4 de ce rapport. Les chapitres A, B et D des Recommandations de 1958 ont également été reproduits dans la partie 4, avec les amendements qui s'y rapportent. La partie 4 comprend donc l'ensemble des recommandations générales de la Commission, y compris les amendements faits jusqu'en 1962.

#### TABLES DES MATIÈRES

1. Préface.
2. Organisation.
3. Notes explicatives et amendements de 1962 aux recommandations de 1958 (Publication CIPR 1) et l'addendum de 1959.
4. Recommandations de la Commission :
  - A. « Aperçu général ». — Texte du chapitre A des Recommandations de 1958 (non révisé) ;
  - B. « Notions fondamentales ». — Texte du chapitre B des Recommandations de 1958 (les amendements de 1959 et de 1962 étant inclus) ;
  - C. « Doses maximales admissibles ». — Texte révisé du chapitre C des Recommandations de 1958 ;
  - D. « Principes généraux concernant les conditions de travail ». — Texte du chapitre D des Recommandations de 1958 (avec amendements).
5. Supplément 1962 au Rapport du Comité II (Publication CIPR 2).
6. Addendum 1962 au Rapport du Comité III (Publication CIPR 3).

**Radiobiologie appliquée.** Ouvrage collectif : secrétaire de la rédaction : J. LOISELEUR. 2 volumes dans la collection *Science et Techniques d'aujourd'hui*. Volume 1 : in-8° 16×25 de 490 pages, avec 178 figures, 1966 : 84 f ; volume 2 : in-8° 16×25 de 516 pages avec 195 figures, 1966 : 888 f. *Gauthier-Villars et Cie*, éditeur, 55, quai des Grands-Augustins, Paris (VI<sup>e</sup>).

Le titre *Radiobiologie appliquée*, qui figure en tête du présent ouvrage, embrasse le seul domaine des radiations ionisantes. Domaine vaste déjà, et chaque jour plus. Domaine varié également puisqu'on y trouve la radiothérapie, l'immunologie des irradiés, la radiocancérogenèse, la génétique des populations, la stérilisation industrielle, la pollution et la protection, etc. On y trouve aussi l'utilisation des radiations dans l'investigation biologique pure, en particulier dans la biologie moléculaire. Si ce domaine conserve son unité, c'est grâce à de multiples interrelations, et grâce

à la radiobiologie fondamentale à laquelle il faut finalement recourir lorsqu'on approfondit un sujet de radiobiologie appliquée, quel qu'il soit et d'où qu'on vienne.

Le présent ouvrage, dû à l'initiative de M. Loiseleur, est le premier qui soit consacré à la radiobiologie appliquée.

M. Loiseleur a su rallier à son entreprise les chercheurs et médecins présentement les plus actifs dans ce domaine, tant à l'Institut du radium qu'en d'autres centres français, et a su faire en sorte que les divers chapitres fussent rédigés et réunis en quelques mois.

Le lecteur, jusqu'ici contraint de puiser à des sources trop nombreuses et parfois peu accessibles, trouvera dans cet ouvrage l'essentiel des renseignements qu'il recherche. Des bibliographies à jour lui permettront de compléter son information dans les publications originales les plus récentes.

#### TABLES DES MATIÈRES

##### Tome 1

Première partie : *Physique*. — M. TUBIANA : Les interactions entre les rayonnements et la matière. — A. WAMBERSIE et A. DUTREIX : Sources de rayonnement. — M. DUQUESNE : Résonance paramagnétique en radiobiologie. — J. COURTIAL et A. ENNUYER : Évolution des techniques radiothérapeutiques.

Deuxième partie : *Mécanismes des actions cellulaires*. — H. MARCOVICH : Quelques données théoriques et expérimentales de l'utilisation des micro-organismes en radiologie. — P. DUPUY, J. HERMIER, G. MOCQUOT : Destruction des micro-organismes par les radiations ionisantes. Applications. — M. LEFORT : Action chimique des radiations. Effet indirect sur les systèmes biologiques. — B. EKERT : Effets des radiations ionisantes sur les acides nucléiques. — P. MANDEL, J. RODESCH : Aspects biochimiques d'une irradiation totale. — G. MATHE : Radio-immunologie.

##### Tome 2

Troisième partie : *Effets histopathologiques des radiations*. — F. BACLESE : Le fractionnement en radiothérapie clinique. — A. RAYNAUD : Effets des rayons X sur l'embryon et le fœtus des mammifères. — A. LACASSAGNE et G. GRICOUROFF : Effets cancérigènes des rayonnements ionisants. — G. RUDALI : Les radioleucoses. — M. BESSIS : Micro-chirurgie par irradiation des organites cellulaires (rayons U.V. et Laser).

Quatrième partie : *Restauration. Protection*. — J.-F. DUPLAN : Restauration des radio-lésions. — J. LOISELEUR : Radio-vaccination et traitement curatif des radio-lésions cutanées. — R. DEVORET et C. LEVY : Aspects biologiques et médicaux de la radio-protection.

Cinquième partie : *Expérimentation avec isotopes et éléments marqués*. — E. MOUSTACCHI : Effets biologiques de la transmutation des radio-isotopes incorporés. — F. ZAJDELA : Radio-lésions nucléaires provoquées par l'emploi de précurseurs radioactifs d'acides nucléiques. — J.-O. PEYRIN et M. BERGER : L'exploration fonctionnelle de la glande thyroïde par les radio-isotopes. — A. CHEVALIER : Notions générales sur l'utilisation thérapeutique des radio-isotopes artificiels. — P. DAUDEL : Expérimentation avec les radio-isotopes.

# Sintrom<sup>®</sup>

anticoagulant oral

**pour  
une action  
uniformément  
soutenue**

## Geigy

Sintrom, marque d'acénocoumarol, est  
présenté en comprimés de 1 mg et 4 mg.

**Bibliographie complète du Sintrom —  
366 travaux jusqu'à ce jour.**

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

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

G 1918F





FENWAL LABORATORIES, Montreal, Quebec, Canada, U.S.A.  
(Inventors), U.S.P.  
the System, Canada, U.S.P., and 2,45 (Can. Pat.  
Form 131 mg. of Sodium, Each 100 ml. con-  
tains 13.1 mg. Citric Acid (hydroxy), U.S.P., 2.2  
A.S.P. Formula A  
contains 67.5 ml. Anticoagulant ACD Solution  
ITS COLLECTION OF 450 ML. OF BLOOD  
CODE NO. JA-5  
BLOOD-PACK Unit  
STERILE FENWAL PYROGEN FREE  
DONOR NUMBER | 12198  
ABO BLOOD GROUP

## L'ÉQUIPE DE TRANSFUSION

L'ensemble unité et contenant BLOOD-PACK® Fenwal... a été conçu pour travailler comme une équipe. Le Système Fenwal est inégalé dans le processus complet de transfusion sanguine, du « captage » à l'injection. Pour un ajustement approprié, un débit supérieur, et une filtration efficace au maximum, exigez les ensembles de contenants Fenwal. À la prochaine visite de votre représentant, demandez-lui de vous en démontrer les avantages.

*Pour une brochure sur la ligne complète de l'ensemble de contenants Fenwal écrivez à :*

**Fenwal** LABORATORIES

DIVISION DE BAXTER LABORATORIES OF CANADA LIMITED  
ALLISTON, ONTARIO

## NOUVELLES

### SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE LAVAL

Séance du jeudi 30 mars 1967,  
à la Faculté de médecine

#### PROGRAMME

1. Georges DELISLE : *Epidermolyse bulleuse — A propos de deux cas* ;
2. Jean DUSSEAULT : *Dyshormonogenèse thyroïdienne* ;
3. V.-L. PEREIRA et Simon VERRET : *Les rachitismes* ;
4. M. LAURIA : *Le syndrome carcinoïde* ;
5. Miodrag S. JAVANOVIC : *Agénésie de l'artère pulmonaire gauche isolée* ;
6. KIDD, BURY et MONTGRAIN : *A propos d'un cas : le problème de la simulation* ;
7. Pierre MIGNEAULT : *Observations préliminaires en marge de l'art-thérapie* ;
8. Henri-Louis BOUCHARD : *Iléite régionale — Etude de 52 cas* ;
9. Henri DESMEULES : *Le Diazepam (Valium) comme prémédication dans le cathétérisme cardiaque* ;
10. Jean-Yves HAMEL : *Exsanguino-transfusion dans un coma hépatique* ;
11. Michel PETITCLERC : *Multiplés abcès hépatiques à staphylocoques chez un garçon de six ans* ;
12. Louis ROBERGE : *Hémochromatose* ;
13. Saïdi MORTEZA : *Coarctation de l'aorte* ;
14. Louis-René BARETTE : *Tumeurs malignes du parenchyme rénal, chez l'adulte* ;
15. Iradj NAZEM et Saïdi MORTEZA : *L'étude vectorcardiographique de boucles QRS et T chez 30 patients, par le système de Frank.*

#### ÉLECTIONS À LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE LAVAL

A son assemblée annuelle, qui avait lieu à l'Université Laval, le 19 avril 1967, la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval a procédé à l'élection des membres de son Bureau de

direction. Le docteur Jean-Paul Déchéne a été élu président et le docteur Rolland Côté vice-président. Les docteurs Louis Dionne, Léo Gauvreau et Georges-A. Bergeron ont été respectivement élus secrétaire, trésorier et secrétaire correspondant de la Société.

#### PRIX DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE

La Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval a décerné trois prix aux auteurs des meilleurs travaux scientifiques présentés au cours de l'année universitaire. Les gagnants de ces prix ont été annoncés à l'Assemblée générale annuelle tenue en avril 1967.

Le premier prix a été accordé au docteur Jean Dusseault, de l'hôpital de l'Enfant-Jésus, pour son travail intitulé : *Dyshormonogenèse thyroïdienne.*

Le deuxième prix a été attribué au docteur Morteza Saïdi, de l'Hôtel-Dieu de Chicoutimi, pour son travail intitulé : *Coarctation de l'aorte.*

Enfin, les docteurs V. L. Pereira et Simon Verret, de l'hôpital de l'Enfant-Jésus, se sont mérité le troisième prix pour leur travail intitulé : *Les rachitismes.*

#### COMITÉ EXÉCUTIF DU CONSEIL DES MÉDECINS DE L'HÔPITAL SAINT-FRANÇOIS-D'ASSISE

A sa réunion du 6 avril 1967, le Conseil des médecins de l'Hôpital Saint-François-d'Assise s'est donné un nouveau Comité exécutif et a élu les membres suivants :

Président :	docteur Roland CAUCHON
Vice-président :	docteur Clément JEAN
Secrétaire :	docteur Alfred JOBIDON
Membres :	docteur Jacques BOULANGER docteur Jean-Claude ROBITAILLE docteur Louis LEVASSEUR docteur Robert POTVIN

#### NOMINATIONS DE PROFESSEURS ÉMÉRITES

Le docteur Gustave Desrochers a été nommé professeur émérite à la Faculté de médecine. Il était professeur titulaire de toxicologie et de médecine légale depuis 1939. Médecin en 1922, le docteur Desrochers faisait de 1922 à 1925 des études de spécialisation à l'Institut de médecine

légale et de psychiatrie de l'université de Paris. Spécialiste en neuro-psychiatrie et membre associé du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, le nouveau professeur émérite fut de 1925 à 1943 chef du Service de neuro-psychiatrie à l'hôpital Saint-Michel-Archange de Québec.

Le docteur Florian Trempe a été nommé professeur émérite à la Faculté de médecine. Depuis 1940, il était professeur titulaire de clinique chirurgicale et chef du Service de chirurgie de l'hôpital du Saint-Sacrement. Le docteur Trempe est associé (*fellow*) de la section de chirurgie de l'*International College of Anesthetists*. Le docteur Trempe est l'auteur de plus de 50 publications scientifiques.

#### UN NOUVEAU BOURSIER DE LA FONDATION MARKLE À LAVAL

Le docteur Yves Warren, professeur auxiliaire au département de médecine et membre du Service de médecine de l'Hôtel-Dieu de Québec vient d'être choisi comme boursier de la Fondation Markle pour une période de cinq ans. Le docteur Warren fait partie d'un nouveau groupe de vingt-cinq jeunes médecins-scientifiques tous membres des Ecoles de médecine des Etats-Unis ou du Canada qui viennent d'être nommés boursiers de la Fondation John and Mary Markle, de New-York. Une somme de \$30 000 sera, au rythme de \$6 000 par année pendant cinq ans, mise à la disposition de l'Ecole de médecine de chacun des boursiers. Cette somme est destinée à contribuer aux traitements, à aider aux travaux de recherches ou de contribuer de quelque façon que se soit à l'évolution du boursier de la Fondation Markle comme professeur et comme chercheur.

Ce programme de la Fondation Markle est en opération depuis 1948 et « se propose de contribuer à l'évolution des Ecoles de médecine en apportant aide et assistance à de jeunes professeurs et chercheurs au début de leur carrière universitaire » selon la déclaration de monsieur John M. Russell, président de la Fondation. Au cours des vingt dernières années de ce programme, la Fondation a fait des appropriations de plus de \$13 500 000 pour contribuer à l'évolution de 455 boursiers dans 89 Ecoles de médecine.

La promotion de cette année a été choisie parmi 70 candidats qui avaient été désignés par autant d'Ecole de médecine des Etats-Unis ou du Canada. La sélection a été faite par six comités formés d'éducateurs et de professionnels dans diverses

branches du savoir à l'exclusion, cependant, de la médecine. Les boursiers désignés commenceront leur terme à partir du 1<sup>er</sup> juillet 1967.

Parmi les candidats choisis à la Fondation Markle signalons deux autres boursiers canadiens dont le docteur Jean Davignon, du département de médecine de la Faculté de médecine de l'université de Montréal, et le docteur E. John Hinchey, du département de médecine de la Faculté de médecine de l'université McGill.

#### LE CONSEIL DE LA RECHERCHE MÉDICALE ÉTABLIT UN GROUPE DE CHERCHEURS À MONTRÉAL

Le Conseil médical de la Recherche et l'université de Montréal annoncent que l'université de Montréal vient de recevoir le premier octroi en vertu d'un nouveau programme du Conseil pour stimuler de la recherche de haute qualité au Canada.

Par ce nouveau programme, le Conseil médical de la Recherche contribuera à l'organisation et au soutien d'un nombre limité de groupes de chercheurs dans le cadre des Ecoles de médecine des universités canadiennes. Le programme prévoit le soutien financier pendant plusieurs années de deux ou de plusieurs chercheurs de réputation œuvrant dans un domaine particulièrement productif de la recherche médicale.

L'entente survenue entre le Conseil et l'université de Montréal prévoit que le Conseil supportera pendant une période de cinq ans un groupe multidisciplinaire qui se consacrera à des problèmes relatifs à l'organisation du système nerveux. Le groupe comprendra deux neuro-physiologistes, un neuro-anatomiste, un neurochimiste et un ingénieur en biomédecine.

Le groupe s'intéressera particulièrement à la physiologie du synapse. Au cours des dernières années on a suggéré qu'un certain nombre de substances chimiques pourraient agir comme intermédiaires chimiques à la transmission synaptique et d'autres comme modulateurs ou régulateurs de l'excitabilité neurale.

Le montant total de l'octroi pour une période de cinq ans sera approximativement de \$1 250 000.

Le docteur H. H. Jasper, un neurophysiologiste canadien de réputation internationale, sera le directeur du groupe. Actuellement le docteur Jasper est professeur de neurophysiologie à l'université de Montréal. Ses travaux se sont surtout appliqués à la stimulation électrique des cellules nerveuses individuelles et à leur réponse.

Les quatre autres principaux chercheurs du groupe sont :

Le docteur Jean-Paul Cordeau, directeur du département de physiologie à l'université de Montréal. Neurophysiologiste, le docteur Cordeau est également un ingénieur. Il est président du Comité des octrois en sciences neurologiques et en morphologie au Conseil médical de la recherche ;

Le docteur Marc Colonnier, assistant professeur au département de physiologie de l'université de Montréal, neuro-anatomiste ;

Le docteur Nico M. van Gelder, un neurochirurgien, actuellement professeur au département de pharmacologie à l'université Tufts, de Boston ;

Le docteur Fernand-A. Roberge, ingénieur en biomédecine, assistant professeur au département de physiologie de l'université de Montréal.

Selon les termes du contrat, les chercheurs orienteront pratiquement tous leurs travaux de recherches dans le programme du groupe. Ils seront libérés des responsabilités administratives habituelles d'un membre de Faculté.

L'octroi du Conseil couvre les salaires des principaux chercheurs, des assistants professionnels, des étudiants gradués, des techniciens et autre membre du personnel de même que le coût des fournitures et de l'équipement. Pour les trois premières années une somme de \$106 054 a été retenue aux fins des fournitures et de l'équipement.

L'Université s'engage à fournir un espace suffisant aux travaux du groupe. Actuellement le groupe dispose d'environ 6 000 pieds carrés à l'exclusion des zones de service et un espace additionnel de 2 000 pieds carrés lui sera accordé par l'université.

#### BOURSES MEAD-JOHNSON EN PÉDIATRIE

Les bénéficiaires de ces deux bourses annuelles de \$1 000 chacune sont les docteurs Jean Dorval, résident dans le Service de pédiatrie de l'Hôpital du Saint-Sacrement jusqu'en juillet 1968 et Roland Albert, actuellement résident dans le Service de pédiatrie de l'hôpital Saint-François-d'Assise, puis de l'Hôpital Sainte-Justine de Montréal à partir de juillet 1967.

#### M. BUREAU OBTIENT UNE BOURSE SMITH KLINE & FRENCH

M. Michel Bureau, étudiant en médecine de troisième année à la Faculté de médecine de l'université Laval, a obtenu l'une des quatre bourses

d'étude pour l'étranger offertes par Smith Kline & French en 1967. Le nom du bénéficiaire a été révélé par le docteur J. Wendell Macleod, secrétaire exécutif de l'Association des Facultés de médecine du Canada.

Fils de M. et Mme J.-E. Bureau, de Sherbrooke, M. Bureau fit ses études secondaires au séminaire de Sherbrooke où il était président de la Société Saint-Vincent-de-Paul et très actif dans les activités des étudiants. Il est actuellement vice-président de l'Association des étudiants en médecine de Laval.

M. Bureau passera l'été à l'hôpital central d'Ebolowa, Cameroun, dans la partie francophone de cette région de l'Afrique. Situé dans la jungle, dans une petite ville de montagne, l'hôpital permet de traiter environ 1 000 patients par mois, avec un personnel de deux médecins et de deux infirmières diplômées. Il est administré par l'église presbytérienne. On trouve aussi à Ebolowa un centre d'étude sur les problèmes de nutrition, ainsi qu'une unité mobile de médecine préventive.

Les bourses d'étude à l'étranger accordées par Smith Kline & French font partie d'un programme permanent de subventions financé par cette firme montréalaise de produits pharmaceutiques ; elles permettent de donner aux étudiants canadiens terminant leurs études de médecine une expérience directe des problèmes sanitaires qui se posent dans des régions reculées et dont ils n'auraient pas eu normalement connaissance. Les étudiants apportent, en outre, une aide précieuse dans les soins dispensés aux peuples primitifs qui ont grand besoin de conseils et de traitements médicaux.

Les bénéficiaires sont choisis par un comité de doyens des Facultés de médecine canadiennes tandis que l'association des Facultés de médecine du Canada et l'association des collèges et universités du Canada s'occupent de la partie administrative.

Les trois autres bénéficiaires des bourses SK&F pour l'étranger sont M. John Cant, de McGill, M<sup>lle</sup> Alison Dugard, de l'université du Manitoba, et M. Gérald Ryder, de l'université de Toronto.

#### CONSEIL MÉDICAL AUPRÈS DU BUREAU DES VÉHICULES AUTOMOBILES

Le Conseil exécutif du Québec vient de donner suite à une proposition du docteur Fernand Lizotte en vue de désigner cinq médecins comme membres d'un Conseil consultatif auprès du Bureau des véhicules automobiles.

Les médecins nommés sont les docteurs Armand Rioux, de Québec ; J.-M. Chassé, de Saint-Jean-Port-Joli ; Jacques Audet, de Québec ; Georges-A. Daigle, de Lévis et Laurent Patry, de Québec.

En annonçant cette nouvelle, le ministre des Transports et Communications a dit que le Conseil médical contribuera à éviter que des personnes inaptes à conduire obtiennent des permis et causent ensuite des accidents, parfois très graves.

Cet organisme constituera une garantie supplémentaire de justice pour certains candidats dont l'état physique se situe dans la zone-limite des tolérances. Refusés par les examinateurs ordinaires, ils bénéficieront sans doute d'une acceptation ultérieure si le Conseil médical, après une étude approfondie de leurs cas, en fait la suggestion.

Le docteur Lizotte s'attend toutefois à ce que l'action du Conseil médical s'exerce plus souvent dans le sens contraire. Lorsque des candidats refusés aux examens s'arrangent pour obtenir des certificats favorables et reviennent à la charge, le directeur des Bureau des véhicules automobiles pourra acheminer leurs dossiers au Conseil. Celui-ci, formé de spécialistes très renseignés sur toutes les exigences physiques de la conduite, aidera beaucoup à trancher les questions avec justice pour chacun et respect des autres usagers de la route.

Le ministre dit que le Conseil médical se réunira deux fois par mois ou plus souvent si nécessaire. Tous les cas médicaux ou paramédicaux lui seront soumis. Un fonctionnaire du Bureau des véhicules automobiles agira comme secrétaire.

#### DOCUMENTATION EN PSYCHIATRIE INFANTILE

La section psychiatrique de la bibliothèque médicale de l'hôpital Sainte-Justine a pris une nouvelle orientation en devenant le Centre de Documentation du département de psychiatrie infantile.

Ce changement de nom signifie également un changement d'orientation. Jusqu'à présent la bibliothèque de l'hôpital conservait des livres et des revues à l'intention de son personnel ; le Centre de Documentation qui a été créé vise maintenant à réunir sur l'enfance inadaptée toute la matière possible, suivant les moyens mis à sa disposition, afin de répondre non seulement au besoin du personnel du département de psychiatrie infantile de l'hôpital Sainte-Justine mais aussi à celui de toute personne ou tout organisme de la Province intéressé à l'enfance inadaptée.

Le département de psychiatrie infantile de l'hôpital Sainte-Justine sous la direction du doc-

teur Denis Lazure, a également entrepris la publication des *Cahiers du Centre de Documentation* sous la direction du docteur Laurent Houde, directeur et de mademoiselle Pierrette Dubuc, directrice-adjointe. Ces *Cahiers* tiennent les intéressés au courant de la vie du Centre de Documentation et présentent périodiquement les nouvelles acquisitions du Centre de même que des recensions de manuels ou volumes récents de psychiatrie infantile.

#### UNE SECTION MÉDICALE À LA BIBLIOTHÈQUE SCIENTIFIQUE NATIONALE DU CANADA

Le Conseil national de recherches a annoncé aujourd'hui l'institution de certaines mesures destinées à mettre les ressources bibliographiques mondiales relatives à la médecine et aux sciences connexes à la disposition des spécialistes canadiens en ces domaines.

Le Conseil a confié cette tâche à l'un de ses services, la Bibliothèque scientifique nationale du Canada, qui deviendra ainsi l'organisme national centralisant les publications scientifiques et techniques de médecine et des sciences connexes. Ces nouvelles fonctions élargissent le champ d'activité de la Bibliothèque qui servait déjà de centre national d'information scientifique, technique et industrielle.

L'attribution de ce nouveau rôle à la Bibliothèque a été recommandée au gouvernement par le docteur J.-J. Lussier, président de l'Association des Facultés de médecine du Canada ; cette recommandation concorde avec les propositions d'un comité d'étude dirigé par le docteur J.-B. Firstbrook, co-doyen de la Faculté de médecine de l'université Queen's. Ce comité se composait des doyens des écoles de médecine, de bibliothécaires de médecine et de représentants du Conseil des recherches médicales et d'autres organismes concernés.

La Bibliothèque étendra sa sphère d'activité en fournissant des services de références et de bibliographie en médecine et sciences connexes, en organisant l'acquisition des publications touchant ces secteurs et en frayant la voie du progrès dans le domaine des techniques de bibliothéconomie médicale et de la formation des bibliothécaires de médecine.

Ces mesures sont destinées à remédier à une grave pénurie de ressources bibliographiques relatives à la médecine et aux sciences connexes dans les bibliothèques canadiennes, en assurant l'acquisition des nouveaux ouvrages publiés tant au

Canada qu'à l'étranger. La Bibliothèque disposera ainsi de la documentation nécessaire pour faire face à l'intensification du programme d'éducation, de pratique et de recherche en médecine et dans les sciences connexes au Canada.

La Bibliothèque ne pourra remplir complètement son nouveau rôle avant d'emménager dans des locaux plus vastes. A cette fin, on projette la construction, en 1968, d'un nouvel édifice qui paraîtra au fâcheux manque d'espace sévissant actuellement.

Dans l'intervalle, la Bibliothèque accroîtra le plus rapidement possible son fonds de littérature médicale. Ses Services prépareront un catalogue complet des revues de physiologie et de biochimie médicales qu'elle possède et en distribueront un exemplaire cette année à toutes les bibliothèques canadiennes. On s'efforcera tout particulièrement d'obtenir les revues de physiologie et de biochimie médicales que les autres bibliothèques n'achètent pas en raison de leur utilisation peu fréquente. La Bibliothèque s'est abonnée récemment à 200 revues médicales rédigées en langues étrangères, dont la plupart sont introuvables dans les bibliothèques canadiennes.

La Bibliothèque possède maintenant plus de 600 000 volumes. Ce fonds a été constitué grâce à une étroite collaboration avec les autres bibliothèques fédérales d'Ottawa. La capitale nationale est maintenant dotée d'une des collections scientifiques et techniques les plus remarquables au monde. La liaison par téletypewriter avec les bibliothèques et centres d'information principaux des autres pays facilite la localisation et l'acquisition des publications et des renseignements dont on ne dispose pas à Ottawa ou au Canada.

**CONCOURS ANNUEL  
DU PHYSICIANS' ART SALON, À QUÉBEC,  
EN JUIN PROCHAIN**

Le Comité du *Physicians' Art Salon 1967* invite cordialement les médecins et étudiants en médecine à prendre part à la 23<sup>e</sup> reprise de ce concours qui aura lieu à Québec, du 12 au 16 juin, à l'occasion du Congrès annuel de l'Association médicale canadienne. Ce Salon artistique sera, encore une fois, organisé et commandité par Frank W. Horner Limited, de Montréal.

Il s'agit d'une compétition amicale pendant l'exposition de peintures et de photographies réalisées par des médecins et étudiants en médecine. Ce Salon a été institué, à l'origine, dans le but d'encourager les médecins artistes à exposer leurs

œuvres et de récompenser leurs efforts par des prix et trophées. Horner se charge de tous les frais, y compris le transport des travaux aller-retour.

*Inscription :*

Les œuvres seront acceptées dans les sections suivantes : 1° Beaux-arts ; 2° Photographie monochrome ; 3° Photographie polychrome. La section des Beaux-arts est subdivisée en trois catégories, soit : Art traditionnel, Art contemporain (moderne) et Portrait. Il n'y a aucune restriction quant au procédé employé. Les huiles, aquarelles, fusains, crayons, etc., seront tous acceptés. Chaque exposant peut soumettre jusqu'à trois œuvres dans la catégorie des Beaux-arts et de la Photographie polychrome et quatre dans la Photographie monochrome. Les exposants peuvent présenter le nombre maximum de travaux dans une ou dans les trois sections. Il n'y a aucun frais d'inscription.

*Juges et trophées :*

Tous les travaux acceptés seront exposés au Salon et des prix seront décernés pour chaque section, d'après la décision d'un jury composé de trois artistes, lesquels sont choisis par le Comité du *Art Salon*.

*Cartes d'inscription :*

Tout médecin ou étudiant en médecine peut se procurer une carte d'inscription et les détails du concours en s'adressant au commanditaire, Frank W. Horner Limited, B.P. 959, Montréal 3, P.Q. Les intéressés n'ont qu'à envoyer une note ou carte postale à l'adresse ci-dessus et ils recevront toutes les instructions portant sur la façon de préparer et d'expédier leurs travaux.

*Calendrier du Art Salon :*

Le joli calendrier du *Physicians' Art Salon*, pour le pupitre, préparé d'après les œuvres exposées au Salon, sera de nouveau distribué par Frank W. Horner Limited. Le dit calendrier reproduit la plupart des œuvres primées et il est adressé à tous les médecins du Canada, avec les hommages de la maison.

**CONTRIBUTION  
DE LA CAISSE FÉDÉRALE D'AIDE À LA SANTÉ  
POUR LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
DE DALHOUSIE**

Le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, l'honorable Allan J. MacEachen annonce l'approbation d'une contribution de \$8 705 460 de la Caisse fédérale d'aide à la santé pour le pavillon Sir-Charles-Tupper, de l'université

Dalhousie d'Halifax. Le pavillon offrira de nouvelles et de meilleures installations d'enseignement et de recherche au personnel médical et des autres disciplines de la santé à cette université.

La création d'une Caisse d'aide à la santé de 500 millions de dollars a été annoncée par le premier ministre en 1965 ; cette somme est destinée à aider au paiement des frais de construction et d'équipement des immeubles devant servir aux écoles de formation du personnel sanitaire et aux instituts de recherche du Canada. La Caisse paiera jusqu'à 50 pour cent des frais supportés après le 1<sup>er</sup> janvier 1966.

Cependant, au moment de la création de la Caisse, une disposition y fut incluse qui prévoyait des contributions supplémentaires pour les projets soumis par les quatre provinces de l'Atlantique. Avec l'accord de ces provinces, le projet de l'université Dalhousie reçoit l'appui de la Caisse d'aide à la santé dans une proportion de 75 pour cent des frais admissibles de construction et d'équipement.

Les quatre provinces de l'Atlantique ont accepté qu'une somme de \$5 803 640 viendrait de l'affectation par habitant de cette région et qu'un montant de \$2 901 820 serait pris sur la somme de 25 millions de dollars, réservée particulièrement à ces quatre provinces.

Le projet de l'université Dalhousie reçoit également sous forme d'une subvention du Centenaire une aide financière de 5 millions de dollars dont la moitié est versée par le gouvernement fédéral.

Quand il sera parachevé, l'immeuble Sir-Charles-Tupper offrira de nouvelles installations d'enseignement et de recherche pour les départements précliniques d'anatomie, de biochimie, de physiologie, de biophysique et de pharmacie ; des installations de recherche pour la pathologie et la microbiologie, une bibliothèque, des salles de conférences et de colloques ainsi que des bureaux d'administration pour l'école de médecine.

Cela permettra à la Faculté de médecine d'accroître le chiffre des inscriptions de 312 à 440 pour le cours de cinq années, y compris l'internat ; les inscriptions en dentisterie passeront de 100 à 230 ; les cours conduisant à la maîtrise et au doctorat d'université en sciences médicales pourront recevoir 150 élèves au lieu des 20 à 25 qui les fréquentent actuellement.

« Cette aide viendra sensiblement appuyer les services qu'a offerts cette université au passé historique et respecté, tant à la région de l'Atlantique qu'au reste du Canada, » a déclaré M. MacEachen.

#### UNE SUBVENTION À L'HÔPITAL LAVAL

L'honorable Allan J. MacEachen, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, a annoncé l'approbation d'une subvention fédérale de \$164 203 en faveur de l'Hôpital Laval, Sainte-Foy, Québec.

Cette subvention aidera l'hôpital à terminer un programme important de rénovation.

Le programme de rénovation comprend l'amélioration et l'agrandissement des Services de cantine et de cuisine, ainsi que l'expansion des Services de consultations externes, d'urgence et de physiothérapie.

On s'attend à ce que le programme de rénovation soit terminé en avril 1967.

#### UN HÔPITAL AU NOUVEAU-QUÉBEC

Le ministre de la Santé, M. Jean-Paul Cloutier, vient d'annoncer la construction d'un hôpital de 60 lits à Fort Georges, près de la baie James, dans le Québec.

La Direction générale du Nouveau-Québec a été autorisée à entreprendre cette construction au coût de \$1 500 000 sur un terrain rétrocédé gratuitement au gouvernement par la Corporation épiscopale catholique romaine de la Baie James.

La construction de cet hôpital s'imposait afin de donner les soins médicaux et chirurgicaux adéquats aux personnes demeurant dans le territoire du Nouveau-Québec.

Le coût de la construction sera imputé au budget du ministère des Richesses naturelles dont relève la Direction générale du Nouveau-Québec.

#### LUTTE CONTRE LA POLLUTION DE L'AIR

L'honorable Allan J. MacEachen a annoncé la nomination de M. J. L. Sullivan, au poste de conseiller sur la lutte contre la pollution de l'air auprès du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

En tant que directeur du groupe d'évaluation du milieu, à la Division de l'hygiène du travail, M. Sullivan sera chargé de l'élaboration du programme de cette division en matière de lutte contre la pollution de l'air.

Avant sa nomination, M. Sullivan était chef de la Division de la lutte contre la pollution de l'air pour le Service de santé publique de la Nouvelle-Galles du Sud, en Australie. A ce titre, il fut l'un des responsables de la rédaction d'une loi sur la

pureté de l'air (*Clean Air Act*), la première loi du genre dans ce pays. Par la suite, il a fait office de conseiller auprès d'autres Etats australiens et auprès du gouvernement de la Nouvelle-Zélande en ce qui avait trait à l'élaboration de leurs programmes de lutte contre la pollution de l'air. Il a également été conseiller de l'Organisation mondiale de la Santé à Formose.

Né à Sydney, en Australie, M. Sullivan obtenait d'abord son diplôme en génie chimique. Par la suite, il obtint une maîtrise en génie chimique et un doctorat en technologie chimique de l'université de la Nouvelle-Galles du sud.

M. Sullivan est venu au Canada en compagnie de son épouse et de leurs trois fils.

#### COLLOQUE SUR LES THIOXANTHÈNES

Un colloque sur les thioxanthènes, organisé par la *Quebec Psychopharmacological Research Association*, aura lieu le 21 juin 1967, de 14 heures à 19 heures à l'Hôpital Douglas, Verdun, Québec. Des rafraîchissements seront servis. Pour tout autre renseignement, écrire ou téléphoner au docteur T. A. Ban, Quebec Psychopharmacological Research Association, Hôpital Douglas, Verdun, P. Qué. (n° de téléph. : 766-8511, extension 343).

---

## MUSÉE HISTORIQUE AU CONGRÈS DE PSYCHIATRIE

Roche présentera une rétrospective historique de la psychiatrie, lors du Congrès annuel de l'Association canadienne des psychiatres, du 12 au 16 juin.

Les congressistes auront l'occasion de faire « une promenade à travers l'histoire de la psychiatrie », grâce à un Musée historique itinérant qui sera installé par Hoffmann-LaRoche, à l'auditorium de la résidence des infirmières de l'Hôpital Saint-Michel-Archange.

Ce musée retrace le traitement des maladies mentales antérieurement au XX<sup>e</sup> siècle et sera sans nul doute un côté intéressant du Congrès.

## CONGRÈS MÉDICAUX ET PARAMÉDICAUX TENUS AU COURS DES MOIS DE JUILLET, AOÛT, SEPTEMBRE ET OCTOBRE 1967

1<sup>er</sup> juillet :

III<sup>e</sup> Congrès international des malformations congénitales, La Haye, Hollande.

5 au 7 juillet

Fédération canadienne des sociétés biologiques, Montréal.

5 au 8 juillet :

Association canadienne d'hygiène mentale, à Montréal.

6 au 14 juillet :

Association médicale britannique, à Bristol, Angleterre.

7 au 13 juillet :

Fédération dentaire internationale, à Paris.

9 au 15 juillet :

Société internationale d'urologie, à Munich.

23 au 28 juillet :

Société internationale de psychanalyse, à Copenhague, Danemark.

30 juillet au 4 août :

Fédération internationale du diabète, à Stockholm, Suède.

31 juillet au 5 août :

Congrès international de dermatologie, à Munich, Allemagne.

6 au 9 août :

Union internationale contre les maladies vénériennes et les tréponématoses, à Munich, Allemagne.

13 au 17 août :

Association canadienne des pharmacies, à Toronto.

14 au 19 août :

Fédération internationale de génie médical et biologique, à Stockholm, Suède.

19 au 25 août :

Union internationale de biochimie, à Tokyo, Japon.

21 au 25 août :

Association américaine de chimie clinique, à Philadelphie.

21 au 26 août :

Congrès international de psychothérapie, à Wiesbaden, Allemagne.

23 au 25 août :

Association canadienne de médecine physique et de réhabilitation, à Winnipeg.

23 au 26 août :

Société américaine de physiologie, à Washington.

25 au 29 août :

Société américaine de pharmacologie et de thérapeutique expérimentale, à Washington.

27 août au 7 septembre :

Congrès de médecine physique et de réadaptation, à Miami.

27 août au 7 septembre :

Institut américain des sciences biologiques, à College Station, Texas.

27 août au 7 septembre :

Société américaine de génétique des Etats-Unis, à College Station, Texas.

2 au 9 septembre :

Société internationale de chirurgie, à Vienne, Autriche.

3 au 9 septembre :

Société canadienne de pédiatrie, à Toronto.

17 au 23 septembre :

Congrès international de neuro-génétique et de neuro-ophtalmologie, à Montréal.

22 au 30 septembre :

Société américaine de pathologie clinique, à Chicago.

23 au 30 septembre :

Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique, à Sydney, Australie.

25 au 28 septembre :

Société américaine de psychiatrie, à Minneapolis.

25 au 30 septembre :

Congrès international de neuro-radiologie, à Paris.

28 au 30 septembre :  
Société américaine de chirurgie traumatique, à Chicago.

30 septembre au 4 octobre :  
Société américaine d'anesthésie, à Las Vegas.

1 au 4 octobre :  
Société américaine de neuro-chirurgie, à New-York.

2 au 6 octobre :  
Collège américain de chirurgie, à Chicago.

3 au 7 octobre :  
Conférence internationale de tuberculose, à Amsterdam.

21 au 23 octobre :  
American Heart Association, à San Francisco.

23 au 27 octobre :  
Société américaine d'hygiène, à Miami Beach.

23 au 28 octobre :  
Canadian Heart Association, à Montréal.

25 au 27 octobre :  
Société américaine de microbiologie, à Chicago.

25 au 28 octobre :  
Congrès de chirurgie neurologique, à San Francisco.

---

## **NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

**ENTROPHEN (10 grains)  
et ENTROPHEN à la CODÉINE**

Charles E. Frosst & Co.

### *Propriétés :*

Le traitement de l'arthrite chronique repose principalement sur l'acide acétylsalicylique. Une thérapie efficace vise à maintenir des niveaux sériques de salicylates adéquats pendant une période suffisamment longue pour enrayer les symptômes. De fortes doses administrées fréquemment et à longue échéance sont souvent nécessaires. Toutefois, il arrive que l'intolérance gastrique limite l'emploi de doses efficaces. Pour vaincre cette difficulté, l'Entrophen enrobé de Polymère 37 se révèle très avantageux. La couche entéro-soluble empêche l'acide acétylsalicylique de se dégager avant l'arrivée du comprimé dans l'intestin grêle où s'opère une absorption totale.

### *Indications et posologie :*

*Arthrite*, y compris la polyarthrite rhumatoïde, l'ostéo-arthrite et la spondylarthrite ankylosante. Chez les adultes, on estime que la dose minimum est de 10 grains, quatre fois par jour. Un traitement intermittent est inefficace.

*Fièvre rhumatismale*. Un grain par livre de poids, par jour, ou une dose suffisante pour enrayer la douleur, l'inflammation et la fièvre. Si la cessation du traitement fait resurgir les symptômes, on doit l'instituer de nouveau sans tarder.

*Intolérance gastrique à l'acide acétylsalicylique*. L'Entrophen est utile quand les malades ne peuvent tolérer l'irritation gastrique provoquée par l'acide acétylsalicylique. La dose doit être déterminée par le médecin, en tenant compte du fait que l'Entrophen produit des niveaux sériques de salicylates maximums six à huit heures après la prise. Les comprimés Entrophen sont, par conséquent, très utiles dans les états douloureux chroniques.

*Douleur arthritique intense et chronique*. Un comprimé Entrophen à la codéine trois ou quatre fois par jour. Pris immédiatement avant le coucher, ils minimisent souvent la raideur et la douleur au lever.

### *Effets secondaires :*

Bourdonnements d'oreille, nausées, vomissements et diarrhée. Les idiosyncrasies dues à l'acide acétylsalicylique se manifestent habituellement sous forme de lésions cutanées. L'anaphylaxie est rare.

### *Mise en garde :*

L'acide acétylsalicylique peut déprimer la concentration sérique de prothrombine. On doit être prudent, par conséquent, lorsque l'Entrophen et les anticoagulants sont prescrits de pair.

De fortes doses de salicylates peuvent produire un effet hypoglycémique et modifier les besoins d'insuline chez les diabétiques.

Les salicylates amènent parfois des changements dans les tests de la fonction thyroïdienne et augmentent légèrement l'excrétion rénale d'acide urique (uricosurie).

### *Présentation :*

ENTROPHEN<sup>R</sup> à 10 grains, comprimé d'acide acétylsalicylique entéro-soluble USP, n° 470 (orange), en flacons de 100, 500 et 1 000 comprimés.

ENTROPHEN<sup>R</sup> à 5 grains, n° 438 (brun) en flacons de 100, 500 et 1 000 comprimés.

<sup>N</sup>ENTROPHEN<sup>R</sup> à la codéine, n° 471 (jaune), comprimé d'acide acétylsalicylique : 10 gr (0,6 g), et de phosphate de codéine :  $\frac{1}{4}$  gr (15 mg), en flacon de 100 et 500 comprimés.

### **ROBITUSSIN-PE**

A. H. Robins Company of Canada, Limited

*Composition*. Chaque cuillerée à thé (5 c.c.) contient 100 mg de gaïacololate de glycéryl et 10 mg de chlorhydrate de phényléphrine.

*Indications*. Le Robitussin-Pe est indiqué pour le soulagement temporaire de la congestion nasale et de la toux causée par le rhume ordinaire, de la sinusite paranasale, ou d'autres maladies respiratoires où l'on rencontre ces symptômes.

*Présentation*. Flacons de 16 onces liquides.

### **BETADINE**

The Purdue Frederick Company (Canada) Ltd.

*Description*. Ce produit à saveur agréablement parfumée contient un pour cent de povidone-iode

(0,1 pour cent d'iode libre) (un composé de polyvinylpyrrolidone-iode).

Le gargarisme antiseptique buccal Betadine fournit l'élément iode sous une forme qui permet de conserver à l'iode toute son activité microbicide à large spectre tout en éliminant les désavantages.

*Indications.* Comme « rince-bouche » en usage courant, Betadine détruit ou réduit les mauvaises odeurs dans la bouche, même celles de l'ail, des oignons, du tabac et du whisky. Comme gargarisme ou « rince-bouche », Betadine est utilisé comme unique traitement ou comme auxiliaire dans les infections de la bouche et de la gorge, telles que la stomatite aphteuse, l'angine de Vincent, la pharyngite, la moniliasse buccale, l'amygdalite, la laryngite, les ulcères de la langue, la stomatite, la rhinite, la bronchite, la sinusite et à la suite d'une chirurgie buccale et de soins dentaires.

*Avantages.* La Betadine est d'emploi facile et agréable et agit en présence de pus, de sang, de savon et de graisse. Elle ne tache pas les dents, en pratique n'irrite pas et ne tache pas la peau, ni les tissus en fibre naturelle. Elle est rafraîchissante et efficace.

*Effets secondaires et contre-indications.* Bien que la Betadine (povidone-iode) en pratique n'entraîne pas de sensibilisation, il est possible toutefois qu'une idiosyncrasie se présente chez certains patients, comme d'ailleurs avec tout médicament. En l'occurrence, il vaut mieux cesser l'emploi de cette préparation et recourir à des mesures appropriées.

*Mode d'emploi.* Comme gargarisme en usage courant : employer, au besoin, pur ou dilué, selon le goût. La Betadine garde son efficacité jusqu'à une dilution d'une partie de Betadine pour deux parties d'eau. Comme gargarisme ou « rince-bouche », employer pur et gargariser pendant trente secondes, à toutes les heures, ou selon les instructions du médecin ou du dentiste.

*Présentation.* Flacons de 4 onces liquides.

#### GOUTTES OTALGINE (Pr)

The Purdue Frederick Company (Canada) Ltd.

*Composition.* Chaque ml contient 0,667 mg de néomycine (sous forme d'undécylénate de néomycine), un mg de tyrothricine, un mg d'hydrocortisone, 10 mg d'un condensé d'oxydepolyoxypropylène glycol éthylénique, dans un véhicule à base de propylène glycol.

*Indications.* Indiqué dans toutes les infections dues à des germes sensibles à la néomycine, à la tyrothricine ou au sel undécylénate de néomycine. Dans l'otite externe, aiguë ou chronique. Comme traitement auxiliaire dans l'otite moyenne, aiguë ou chronique, avec ou sans otite externe secondaire. Evidemment, des cavités à la suite d'une mastoïdectomie. Dans les infections fongiques (à *Monilia* ou à *Aspergillus*).

*Effets secondaires et contre-indications.* Dans les lésions tuberculeuses et la plupart des lésions virales (en particulier l'*herpes simplex*, la vaccine et la varicelle) et, en attendant des recherches plus poussées, dans les infections fongiques moins courantes (autres que celles à *Monilia* ou à *Aspergillus*) ; et aussi chez les personnes ayant montré une sensibilité à l'un des composants.

Dans le groupe combiné des 1 256 patients, on releva des réactions allergiques apparentes dans 1,2 pour cent des cas et une sensation passagère de chaleur chez quelques-uns.\*

Utiliser avec prudence dans les cas de perforation du tympan ou dans les cas d'otite moyenne de longue durée, à cause de la possibilité d'oto-toxicité. Comme dans tout traitement aux antibiotiques, un usage prolongé peut entraîner la croissance d'organismes non sensibles. S'il y a présence d'infection surajoutée, prendre les mesures qui s'imposent.

*Action.* 1. Un agent entièrement nouveau à action pénétrante et agissant en surface (condensé d'oxydepolyoxypropylène glycol éthylénique) dissout l'exsudat, le cérumen et les autres débris lipoprotéiniques qui, souvent, empêchent le médicament d'entrer en contact avec les tissus lésés. 2. Deux antibiotiques reconnus, la néomycine et la tyrothricine, procurent une action antibactérienne hautement efficace contre les microorganismes que l'on retrouve dans l'otite externe et l'otite moyenne. 3. Le sel undécylénate de néomycine exerce une action antifongique sur les fungi tels que le *Monilla* et l'*Aspergillus*. 4. L'hydrocortisone, le corticoïde topique reconnu, soulage efficacement l'inflammation et le prurit. 5. Le propylène glycol, le véhicule du médicament, étant miscible avec l'eau, favorise la dispersion des substances lipidiques et protéiniques dissoutes qui composent le cérumen et les exsudats.

*Avantages.* Efficacité accrue, grâce à la dispersion de la cire et des exsudats, l'antibiotique, l'antifongique et le stéroïde peuvent entrer en contact plus étroit avec les tissus morts, offrant

ainsi une plus grande efficacité. Résultats cliniques impressionnants. Rapports cliniques montrant un soulagement rapide des symptômes et la suppression des agents pathogènes, comme le démontrent 32 chercheurs dans des études portant sur 1 231 patients (soit 1 539 cas d'affections otiques), études dans lesquelles on a constaté des résultats de bons à excellents dans 85 pour cent des cas.\*

---

\* Rapports cliniques conservés dans les archives du Service médical de The Purdue Frederick Company.

*Administration.* Les méthodes suivantes peuvent être utilisées : *a)* Instiller à l'aide d'un compte-gouttes ordinaire, boucher le conduit avec un tampon après l'instillation des gouttes. Appliquer de deux à cinq gouttes, deux à quatre fois par jour jusqu'à disparition de l'affection ou jusqu'à ce qu'elle soit devenue statique. *b)* Utiliser la méthode des mèches que l'on imbibe et qu'on applique deux à quatre fois par jour.

*Présentation.* Flacons de huit ml munis d'un compte-gouttes. Requiert une ordonnance.

Les deux fonctions des ovaires — reproductive et endocrine — s'affaiblissent au cours du climatère, mais leur déclin n'est pas nécessairement synchrone, et souvent les périodes de reproduction tardive ou de début de ménopause chevauchent.<sup>1</sup>

Une variété de plaintes subjectives — autonome, vasomotrice et émotionnelle — peut refléter le début d'une déficience hormonale ovarienne. Concurrément, certain type de modification menstruelle est habituellement rapporté. Les règles habituellement, deviennent peu abondantes, irrégulières ou quelques fois abondantes et de longue durée — plutôt que de cesser brutalement.<sup>1, 2</sup> Cette période d'évitement pré-ménopausique ou de début de ménopause, peut durer une ou deux années, et créer une profonde anxiété compréhensible, relative aux possibilités de grossesse.

Pour bien des femmes approchant de la ménopause, une grossesse est indésirée — et indésirable. D'un point de vue purement médical, une conception tardive entraîne des risques considérablement accrus, à la fois pour la mère et l'enfant. La morbidité et la mortalité maternelles et néo-natales sont beaucoup plus fréquentes dans les dernières années de la vie reproductive.

---

## Risques accrus découlant d'une conception tardive.

---

# Risques accrus pour la mère<sup>3-20</sup>

## • Mortalité maternelle plus élevée

Le décroissement phénoménal des taux de mortalité maternelle depuis 1930 a été moins marqué chez les groupes plus âgés.<sup>3,5,6</sup> La mortalité obstétricale en Grande-Bretagne est environ le double de l'ordinaire dans le groupe 35-39 ans, et quatre fois l'ordinaire après 40 ans, en comparaison de celle de la nation toute entière.<sup>6</sup> Des différences identiques sont observées dans ces mêmes groupes d'âge au Canada<sup>5</sup> et aux Etats-Unis.<sup>3</sup> (N.B. : les décès dus à la co-existence d'une affection — cardiaque, rénale, etc. — pour laquelle le fardeau d'une grossesse est souvent le facteur déterminant d'une issue fatale, n'ont pas été classés comme cas de mortalité maternelle.<sup>3,19</sup>)

## • Plus grande incidence, avec un âge plus avancé, de:

### Affection médicale pré-existante

affection thyroïdienne<sup>3,8</sup>  
hypertension essentielle<sup>3,5,11</sup>  
affection cardiaque<sup>3,5,8,18</sup>  
affection rénale<sup>5,8</sup>  
diabète<sup>8</sup>  
anémie chronique<sup>11</sup>  
obésité<sup>3,8,18</sup>

### Complications médicales de la grossesse

insuffisance cardiaque<sup>3,5</sup>  
néoplasmes malins<sup>15,18</sup>  
bactériurie et pyélo-néphrite<sup>9</sup>  
hypertension (de novo)<sup>9</sup>  
maladie mentale pré et post-partum<sup>10</sup>

## • Plus grande incidence, avec un âge plus avancé, de:

### Complications Obstétricales

#### *Durant la grossesse*

- mole hydatiforme<sup>3,18,19</sup>
- grossesse extra utérine<sup>4</sup>
- pré-éclampsie<sup>5,8,11,12,18</sup>
- myomes utérins<sup>3,8,16,18</sup>
- naissance multiple<sup>8,12,20</sup>
- accouchement prématuré<sup>3,7,8,12,14</sup>

#### *Durant le travail et l'accouchement*

- placenta previa<sup>3,11,12</sup>
- décollement du placenta<sup>3,11,12</sup>
- rupture utérine<sup>3,11</sup>
- accidents vasculaires<sup>5</sup>
- accouchement chirurgical nécessité<sup>11,13,18</sup>
- présentation anormale<sup>3,8</sup>

#### *Durant les couches*

- atonie utérine<sup>11</sup>
- hémorragie post-partum<sup>11,12,18</sup>
- infection puerpérale<sup>11</sup>
- maladie trombo-embolique<sup>5</sup>
- anémie/transfusion sanguine<sup>11</sup>
- choc obstétrical<sup>5</sup>

*La parité* semble augmenter les risques chez les mères plus âgées, surtout lorsqu'elle est élevée (la grande multipare),<sup>6,11,18</sup> ou très faible pour l'âge (la primipare âgée),<sup>3,6,8</sup> mais l'âge avancé affecte défavorablement les risques maternels, sans égard à l'ordre de la naissance.<sup>13</sup>

# Risques accrus pour le bébé<sup>1, 3, 7, 8, 12-14, 18-39</sup>

- **Accroissement de la mortalité périnatale**

La mortalité périnatale (morts-nés et mortalité néonatale) augmente d'une façon dramatique avec l'âge maternel avancé. Le tableau I montre cet effet (pour toutes les parités) en résumant une étude impressionnante portant sur 1,351,106 naissances simples en Grande-Bretagne :<sup>21</sup>

Tableau I

Groupes d'âge maternel :	20-24	30-34	40-44	45+	Tous les âges, 16-45+
Morts-nés/1,000 naissances viables	15.9	23.1	46.7	66.0	21.4
Mortalité néonatale/1,000 naissances viables	15.7	15.4	25.0	32.6	16.2

- **Accroissement des grossesses infructueuses**

Le total des grossesses infructueuses montre un accroissement remarquable chez les mères âgées, tel que démontré par les données du "New York City Hospital" (Tableau II) :<sup>23</sup>

Tableau II

Groupes d'âge maternel	Moins de 44 (125,908)	44 et plus (435)
Avortement	8.7%	36.4%
Morts-nés ou mortalité néo-natale	2.8%	6.4%
Perte totale	11.5%	42.8%

- **Accroissement de l'incidence des malformations congénitales**

Les malformations congénitales sont clairement plus communes chez les enfants de mères plus âgées (morts-nés, mortalité néonatale et enfants survivants), même lorsque toutes les variétés sont considérées ensemble.<sup>1,3,7,8,12-14</sup> Hendricks<sup>25</sup> trouve, en comparant le taux d'incidence du groupe d'âge maternel de 25-29 ans, un accroissement *double* entre 40-44 ans et *quadruple* à 45 ans.

- **Mongolisme**

Les enfants de mères plus âgées courent un plus grand risque de vices de conformation que les autres,<sup>3</sup> et le mongolisme (Syndrome de Down, ou syndrome de la trisomie G) en est l'exemple le plus dramatique.<sup>3,19,26-35</sup>

Plusieurs études sur des populations variées du monde entier ont démontré que les enfants qui présentent cette grave affection de croissance — la plus commune permettant la survie après la naissance — ont 30 à 40 fois plus l'occasion de naître de femmes de plus de 45 ans que de celles dans le début de la vingtaine. *Sur 100 bébés venant au monde, bien que 11 à 14 seulement proviennent de femmes de plus de 35 ans, celles-ci mettent au monde 51 à 58 des 100 enfants présentant le syndrome de Down.*<sup>27-30</sup>

---

"L'association des malformations congénitales avec l'âge et la parité élevée étant démontrée,... il semble évident que l'utilisation intelligente des techniques contraceptives a beaucoup à offrir."<sup>39</sup>

---

- **Mesure préventive logique de la conception tardive.**

Quelles que soient les raisons de la visite de votre patiente pré-ménopausique ou qui est au début de sa ménopause : règles défailtantes, symptômes vasomoteurs ou un examen gynécologique de routine, elle doit être éclairée sur la possibilité de la conception. Son traitement devrait comprendre une protection contraceptive efficace aussi bien qu'un contrôle des symptômes et des cycles climatériques. Il devrait être simple et acceptable afin d'assurer son utilisation régulière.

- **Norinyl® II remplit ces conditions.**

Norinyl® II (noréthindrone et mestranol) fournit à la fois l'œstrogène et le progestogène assurant ainsi une continuité de l'intégrité endocrine pendant les années climatériques.

Norinyl® II est particulièrement utile dans le traitement des patientes pré-ménopausiques ou en début de ménopause parce qu'il fournit :

Un contrôle des symptômes — soulagement efficace des bouffées de chaleur, sueurs et autres troubles autonomes et symptômes associés.

Un contrôle du cycle — saignement utérin cyclique, limité et prévisible, avec desquamation endométriale contrôlée à la suite du retrait hormonal ; ainsi que le renversement de la tendance pré-ménopausique habituelle au saignement utérin fonctionnel.

De plus, Norinyl® II confère une prime prophylactique d'importance vitale chez la femme de la pré-ménopause ou en début de ménopause en assurant :

Un contrôle de la conception — virtuellement 100% d'efficacité contraceptive lorsqu'il est utilisé tel que prescrit, sous une forme simple et hautement acceptable ; aide à soulager les tensions émotionnelles associées à la crainte de la grossesse chez plusieurs femmes plus âgées.

Avec le Norinyl® II, l'anxiété concernant une conception tardive est soulagée à la fois pour la patiente et le médecin et le devoir difficile (sinon impossible) de fixer la fin de la fonction de reproduction devient inutile.

# Dans le traitement de la ménopause: Norinyl® II

(noréthindrone et mestranol)

- fournit une continuité de l'intégrité endocrine en remplaçant à la fois les deux hormones ovariennes assurant ainsi un contrôle des symptômes et un contrôle du cycle;
- prévient la continuité des risques associés à la conception tardive en assurant une efficacité virtuelle de 100% dans le contrôle de la conception.

## RÉSUMÉ SOMMAIRE: NORINYL® II

**Composition:** Chaque comprimé renferme 2 mg de noréthindrone et 0.1 mg de mestranol. **Indications, posologie et administration:** 1. *Syndrôme de la ménopause.* Un comprimé par jour, par voie orale, pendant 20 jours. Si les règles s'ensuivent, répéter le traitement de 20 jours en commençant le 5ième jour (le premier jour du cycle étant celui de l'apparition du saignement utérin de retrait). Si aucunes règles ne s'ensuivent, commencer le traitement suivant 7 jours après l'arrêt du précédent traitement de 20 jours. Il est recommandé que le traitement se continue aussi longtemps qu'il est nécessaire afin de contrôler les symptômes. 2. *Saignement utérin fonctionnel.* Un comprimé par jour, par voie orale, à compter du 5ième jour jusqu'au 24ième jour inclus du cycle menstruel. Le traitement recommandé est d'au moins 3 cycles. 3. *Endométriose.* Un comprimé par jour, par voie orale, débutant le 5ième jour jusqu'au 24ième jour inclus de chaque cycle menstruel. Le traitement recommandé est d'au moins 9 cycles. 4. *Dysménorrhée.* Un comprimé par jour, par voie orale, commençant le 5ième jour jusqu'au 24ième jour inclus de chaque cycle menstruel. Le traitement recommandé est d'au moins 3 cycles. 5. *Aménorrhée.* Un comprimé par jour, par voie orale, pendant 20 jours. Si les règles apparaissent à la fin de ce traitement de 20 jours, répéter ce même traitement en commençant le 5ième jour (le premier jour du cycle étant celui du début du saignement utérin de retrait). Si aucunes règles ne s'ensuivent, commencer le cycle suivant de traitement 7 jours après la fin du précédent traitement de 20 jours. Le traitement recommandé est d'au moins 3 cycles. 6. *Contrôle de la conception.* Un comprimé par jour, par voie orale, pendant 20 jours, commençant le 5ième jour jusqu'au 24ième inclus du cycle menstruel (le premier jour du cycle étant celui de l'apparition du flux menstruel). **Contre-indications:** Thrombose ou phénomènes associés (courants ou passés), bien que l'évidence actuelle ne supporte pas une relation causale entre l'utilisation du Norinyl® II et le développement de thromboembolie. Dysfonction cardiaque, rénale ou hépatique. Carcinome du sein ou des voies génitales; femmes enceintes ou allaitant. Le Norinyl® II ne doit pas être prescrit aux jeunes femmes dont la soudure épiphysaire n'est pas complète et pour lesquelles un traitement prolongé est envisagé. **Précautions:** Bien qu'aucun effet nuisible n'ait été observé sur les fonctions hypophysaires, ovariennes, surrénaliennes ou utérines, la connaissance des conséquences possibles à longue échéance, sur celles-ci et sur les autres organes doit attendre une observation plus prolongée. Les patientes qui ont connu une dépression psychique devraient être suivies attentivement et le médicament discontinué si la dépression réapparaît d'une façon marquée. Les fibromes utérins existants peuvent augmenter de volume. Toute patiente qui a manqué deux périodes menstruelles consécutives doit voir écartée la possibilité de grossesse ou autres causes avant de continuer le traitement de Norinyl® II. Lors de troubles métaboliques ou endocriniens, une évaluation clinique pré-thérapeutique est préconisée. Les cas d'épilepsie, de migraine, d'asthme, de dysfonction cardiaque ou rénale, qui peuvent être aggravés par une rétention hydrique, doivent être soigneusement observés. **Effets secondaires:** Les réactions secondaires notées consistent principalement en symptômes rappelant un début de grossesse tels que le gain pondéral, les nausées et quelques affections subjectives de nature bénigne et généralement passagères. Un écoulement sanguin (breakthrough bleeding) et/ou des taches (spotting) peuvent se produire chez certaines femmes prenant du Norinyl® II. Les études cliniques ont démontré, qu'en général, la sensation de bien-être et la libido normale ne sont pas perturbées; les quelques réactions secondaires qui se produisent, tendent à être plus nombreuses et plus intenses pendant le premier cycle de traitement pour diminuer ou disparaître par la suite. **Présentation:** Distributeurs de 20 comprimés; flacons de 100 comprimés.

## REFERENCES:

1. Novak, E. R., Jones, G. S. et Jones, H. W.: *Novak's Textbook of Gynecology*, 7ème éd., Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1965, pages 84-5, 288-89, 534-37, 541, 546, 645-47, 677.
2. Platz, E. J., et Pearl, M. J.: *Mod. Treat.* 2:173-75, 177-79 (jan.) 1965.
3. Eastman, N. J. et Hellman, L. M.: *William's Obstetrics*, 12ème éd., New York, Appleton-Century-Crofts, Inc., 1961, pages 2-6, 10, 13-14, 431, 579-80, 593, 1059-61, 1068-69, 1105-7, 1116-17, 1121-23.

4. Jones, D. H.: *Brit. J. Clin. Practice* 20:377 (juillet) 1966.
5. Symposium on Maternal Mortality, Cannell, D. E., Ed.: *Clin. Obstet. Gynec.* 6:825-29 et 832-38 (Allemand, W. H.), 842-46 (Kinch, R. A. H.), 851-60 (Paul W. M.), 861-71 (Bryans, F. E.), 910-11 et 914-15 (Tompkins, M. G., Jr.).
6. Baird, D.: *Brit. Med. J.* 2:1141 (13 nov.) 1965.
7. McDonald, A. D.: *New England J. Med.* 258:767 (17 avril) 1958.
8. Nesbitt, R. E. L., Jr.: *Perinatal Loss in Modern Obstetrics*, Philadelphie, F. A. Davis Company, 1957, pages 17-18, 317-19, 322-29, 377-78.
9. Stuart, K. L., et coll.: *Brit. Med. J.* 1:554 (27 fév.) 1965.
10. Paffenbarger, R. S., et McCabe, L. J., Jr.: *Amer. J. Public Health*, 56:400 (mars) 1966.
11. Israel, S. L., et Blazar, A. S.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 91:326 (1er fév.) 1965.
12. Behrman, S. J.: Papier présenté au A. M. A. National Conference on Infant Mortality, résumé dans *J.A.M.A.* 197:39 (5 sept.) 1966.
13. Israel, S. L. et Deutschberger, J.: *Obstet. Gynec.* 24:411 (sept.) 1964.
14. Rapports officiels provenant de: U.S. Collaborative Project on Cerebral Palsy, Mental Retardation, and other Neurological and Sensory Disorders of Infancy and Childhood, apparaissant dans:
  1. Research Profile #11, Washington, D.C., U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, 1965, pages 3-9, 17-18.
  2. Collaborative Project Reporter: #31:11 (Printemps-Eté) 1964, #35:3-4 (Automne 1965, et #36:2 (Hiver-Printemps) 1966. (Cette publication est une lettre-circulaire interne distribuée par et aux institutions collaboratrices).
15. Barber, H. R. K., dans Marcus, S. L. et Marcus, C. C.: *Advances in Obstetrics and Gynecology*, Vol. I, Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1967, pages 627-28.
16. Friedman, E. A. et Sachtleben, M. R.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 91:915 (1er avril) 1965.
17. Reid, D. E.: *A Textbook of Obstetrics*, Philadelphie, W. B. Saunders Company, 1962, p. 1010.
18. Greenhill, J. P.: *Obstetrics*, 13ème éd., Philadelphie, W. B. Saunders Company 1965, pages 346-47, 563-66, 585, 589, 799, 857, 879, 885, 888-90, 962, 1022-28, 1068-69.
19. Wharton, L. R.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90:672 (1er nov.) 1964.
20. Hendricks, C. H.: *Obstet. Gynec.* 27:47 (jan.) 1966.
21. Heady, J. A., et Morris, J. N.: *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 662:577, 1959.
22. Butler, N. R., et Bonham, D. G.: *Perinatal Mortality, The First Report of the 1958 British Perinatal Mortality Survey*, Edinburgh, E. & S. Livingstone Ltd., 1963, pages 22-3, 287-93.
23. Douglas, R. G.: Discussion dans Wharton, L. R., cf. réf. #19 p. 678.
24. Potter, E. L.: *Clin. Pediat.* 1:73 (nov.) 1962.
25. Hendricks, C. H.: *Obstet. Gynec.* 6:592 (déc.) 1955.
26. Newcombe, H. B. et Tavendale, O. G.: *Mutat. Research* 1 (1964):446.
27. Stevenson, A. C., et coll.: *Congenital Malformations*, Suppl. au Vol. 34 du Bulletin of the World Health Organization, Genève, W.H.O., 1966, pages 15, 20, 22-31, 36-7, 47-8, 79-82, 108.
28. Renwick, D. H. G., et coll.: *Canad. Med. Ass. J.* 91:365 (22 août) 1964.
29. Collman, R. D., et Stoller, A.: *Amer. J. Public Health*, 52:813 (mai) 1962.
30. Smith, D. W.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90:1055 (1er déc.) 1964.
31. Matsunaga, E.: *J.A.M.A.* 198:533 (31 oct.) 1966.
32. Smith, D. W.: *J. Pediat.* 69:1150 (déc.) 1966.
33. Clendenin, T. M.: *Clin. Obstet. Gynec.* 9:663 (sept.) 1966.
34. Lenz, W., et coll.: *Deut. med. Wchnschr.* 91:1262 (16 juill.) 1966.
35. Richards, B. W.: *Canad. Med. Ass. J.* 89:1230 (14 déc.) 1963.
36. Smith, D. W., et Bostian, K. E.: *J. Pediat.* 65:189 (août) 1964.
37. O'Brien, J. R. et coll.: *Canad. Med. Ass. J.* 94:1077 (21 mai) 1966.
38. Pedersen, L. M., et coll.: *Lancet* 7:1124 (23 mai) 1964.
39. Barnes, A. G.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90:1242 (1er déc.) 1964.

**SYNTEX**  
LTD., MONTRÉAL, P.Q., CANADA

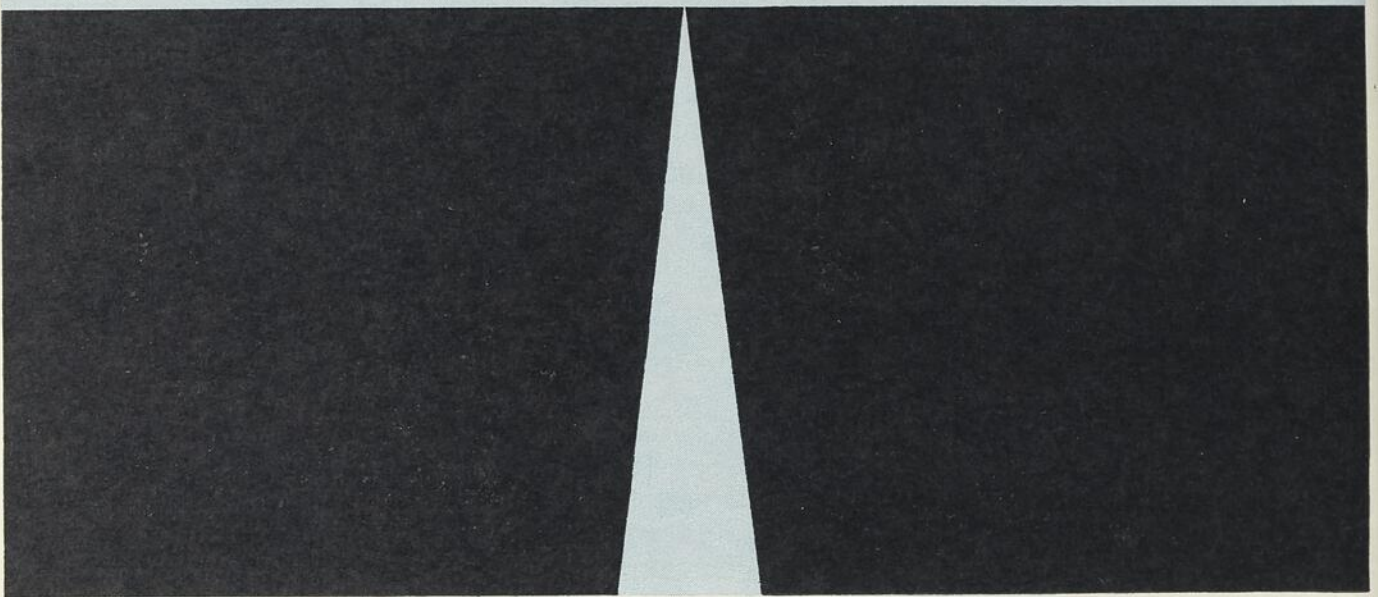
**C'est l'absence**

**d'indifférence**

**qui fait**

**la différence**

**STELAZINE\*** **tranquillisant incisif**



**"On ne note pas cette indifférence souvent rencontrée  
avec les autres tranquillisants."**

—Gearren, J. B.: *Dis. Nerv. System* **20:66** (fév.) 1959

*Les comprimés 'Stelazine' à 1 mg et à 2 mg sont présentés en flacons de 50. Ils sont contre-indiqués dans les états comateux ou dans les cas de dépression grave due aux dépresseurs du SNC et dans les cas de dyscrasie sanguine avérée, de dépression de la moelle osseuse et d'insuffisance hépatique préexistante. Les principaux effets secondaires, généralement fonction de la dose, peuvent comprendre les réactions cutanées légères, la xérostomie, l'insomnie, l'asthénie, la somnolence, les étourdissements et les manifestations myoneurales (extrapyramidales). De la faiblesse musculaire, de l'anorexie, des éruptions, de la lactation et des troubles visuels peuvent aussi se manifester. Les dyscrasies sanguines et la jaunisse ont été extrêmement rares. Prescrire avec précaution chez les malades souffrant de troubles cardiovasculaires. Avant de prescrire, consulter la documentation SK&F ou la monographie correspondante dans le *Vademecum International*.*



**Smith Kline & French • Montréal 9**

\*Marque déposée au Canada de la trifluopérazine, SK&F

ST.M17P



# PEN·VEE\*·*Oral*

PÉNICILLINE V WYETH

QUAND ATTEINT D'INFECTIONS DES VOIES  
RESPIRATOIRES SUPÉRIEURES

**P** La PEN-VEE Oral produit des taux sanguins comparables à ceux produits par la pénicilline-procainée G injectable.\* PEN-VEE, contrairement à la pénicilline G, est acido-résistante et peut être prise sans tenir compte des repas.\*\*

**POSOLOGIE:** De 125 à 300 mg., trois fois par jour. La dose quotidienne exacte doit être déterminée par la sévérité de l'infection. Continuer pendant dix jours dans les infections à streptocoques hémolytiques bêta, en vue de prévenir le rhumatisme articulaire aigu.

**INDICATIONS:** Infections des voies respiratoires supérieures et inférieures —néphrite—otite moyenne—prophylaxie de la fièvre rhumatismale et endocardite\* bactérienne.

**PRÉCAUTIONS:** Les précautions standardisées qui doivent être observées avec le traitement de la pénicilline orale s'applique également à la PEN-VEE Oral.

#### PRÉSENTATION:

**COMPRIMÉS**—Pen-Vee Oral 200,000 unités (125 mg.); Pen-Vee Oral 500,000 unités (300 mg.) en flacons de 12 et de 100 comprimés.

**SUSPENSION**—Pen-Vee en suspension 150,000 unités par dose de 5 cc. (90 mg.); Pen-Vee en suspension 300,000 unités par dose de 5 cc. (180 mg.) en flacons de 60 cc. et 100 cc.

*Informations complètes sur demande.*

\*Clark G. McCarthy, M.D. et Max. Finland, M.D. août 18/1960; Vol. 263 - No. 7, p. 315.

\*\*Griffith, R. S. et Black, H. R. Current Therap. Res. 6:253 (avril) 1964.

JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LTD.  
WINDSOR, ONTARIO

\*Marque Déposée



## LE TRANQUILLISANT SILENCIEUX\*



**POSOLOGIE:** De 200 à 400 mg. trois fois par jour et, au besoin, une heure avant le coucher. On déconseille de dépasser 2400 mg. par jour.

**INDICATIONS:** EQUANIL est indiqué pour l'anxiété et les symptômes associés au stress et où le spasme musculaire est un facteur.

**PRÉCAUTIONS:** Peu d'effets secondaires sérieux observés après administration d'EQUANIL. Une certaine somnolence peut se produire, surtout au début du traitement, mais elle disparaît généralement avec la poursuite du traitement.

**CONTRE-INDICATIONS:** Antécédent d'une hypersensibilité à la méprobamate.

### PRÉSENTATION:

**□** EQUANIL—comprimés—à 400 mg.  
WYSEALS—à 200 mg. et à 400 mg. flacons de 50 et de 500 comprimés.

\*Dickel, Dixon, Shanklin, et Dixon Jr. Psychosomatics, Ann. mars-avril 1962 p. 129 à 133.

*Informations complètes sur demande.*

JOHN WYETH & BROTHER (CANADA) LTD.  
WINDSOR, ONTARIO

\*Marque Déposée



“Chez les vieillards,  
la dépression  
est souvent cause  
d’anorexie, de faiblesse  
et d’asthénie, et d’insomnie.  
Le chlorhydrate d’imipramine  
(Tofrānil),  
au taux de 30-100 mg,  
est le médicament de choix  
dans la dépression.”\*



\*Geriatric Prescribing, Today's Drugs.  
Brit. M. J., 5378:289, 1964.

#### Posologie

##### Vieillards

##### Tofrānil Dragées à 10 mg

Dose d'attaque moyenne: 30 à 40 mg (3 ou 4 dragées) par jour. Dose d'entretien: la plus petite dose efficace possible.

##### Réactions secondaires

Rarement graves, elles relèvent pour la plupart d'une action pharmacologique secondaire (xérostomie, diaphorèse, constipation et troubles de l'accommodation visuelle). Ces effets sont généralement transitoires, ou s'atténuent avec réduction de la posologie.

##### Précautions d'emploi

Les vieillards doivent être suivis de très près. Artériosclérose grave, insuffisance cardiaque, rétention urinaire, pression intra-oculaire augmentée; idées de suicide (associées à la dépression); hypotension orthostatique.

#### Contre-indications

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.

#### Présentation

Tofrānil (chlorhydrate d'imipramine): dragées triangulaires à 10 mg, couleur corail.

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



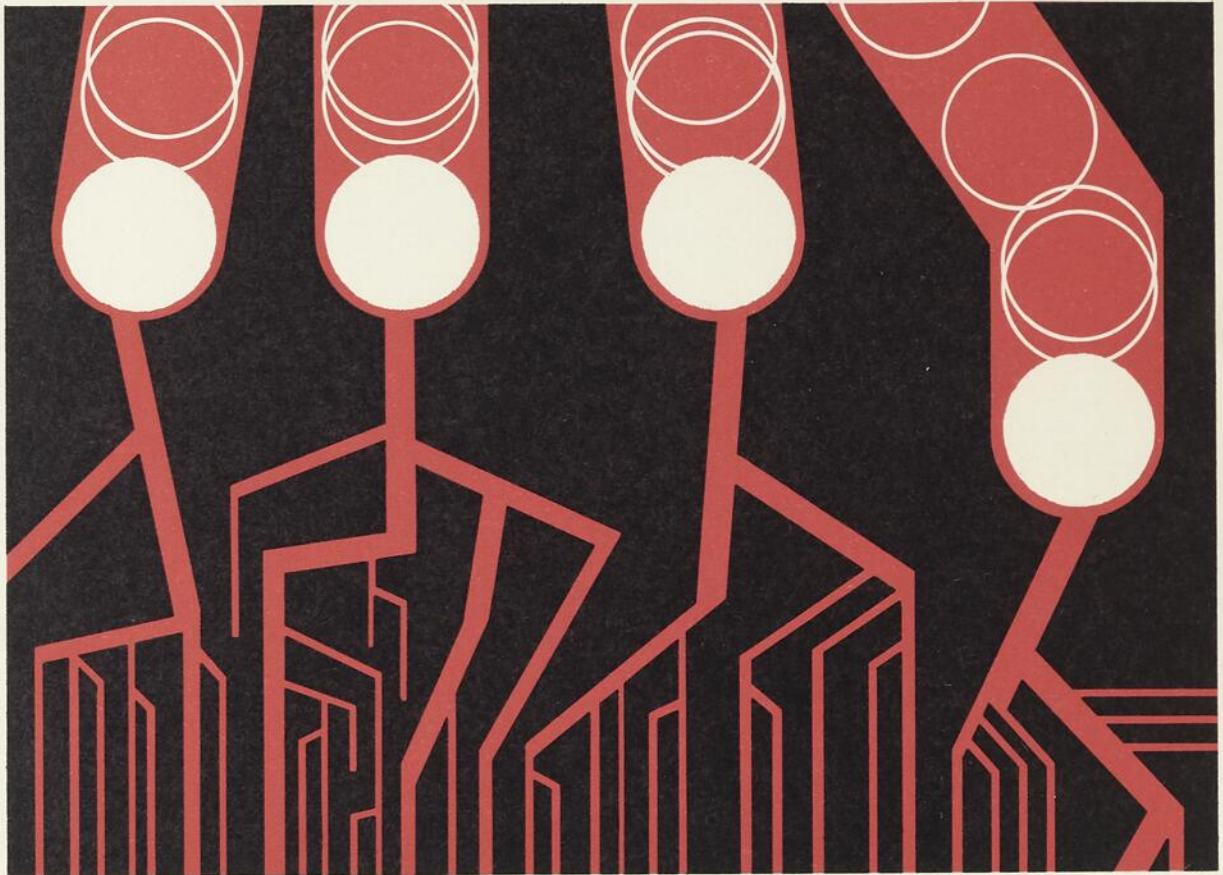
Produits Pharmaceutiques Geigy  
Division de Geigy (Canada) Limited  
Montréal 9, P.Q.

Tofrānil® 10mg Geigy

G-1991 F

TROUBLES CIRCULATOIRES PÉRIPHÉRIQUES ET CÉRÉBRAUX

# complamin



## SYNDROME ATHÉROSCLÉROSIQUE

Complamin semble influencer sur le métabolisme cellulaire en activant la synthèse des coenzymes et en favorisant des variations de perméabilité cellulaire, l'utilisation de l'oxygène et l'élimination des déchets métaboliques.



Comprimés et ampoules.

*Bibliographie et matériel pour évaluation clinique sur demande.*

Concessionnaire et Distributeurs:

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

Après entente avec **JOHANN A. WULFING, Düsseldorf**

“...et pas plus tard qu’hier, docteur,  
mon coiffeur a refusé de me coiffer.”



Voilà un cas où **LOCACORTEN**<sup>®</sup> s'impose.

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

**Indications:**

eczéma, dermatite de contact.

**Dosologie:**

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

**Effets secondaires:**

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

**Précautions à prendre:**

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

**Contre-indications:**

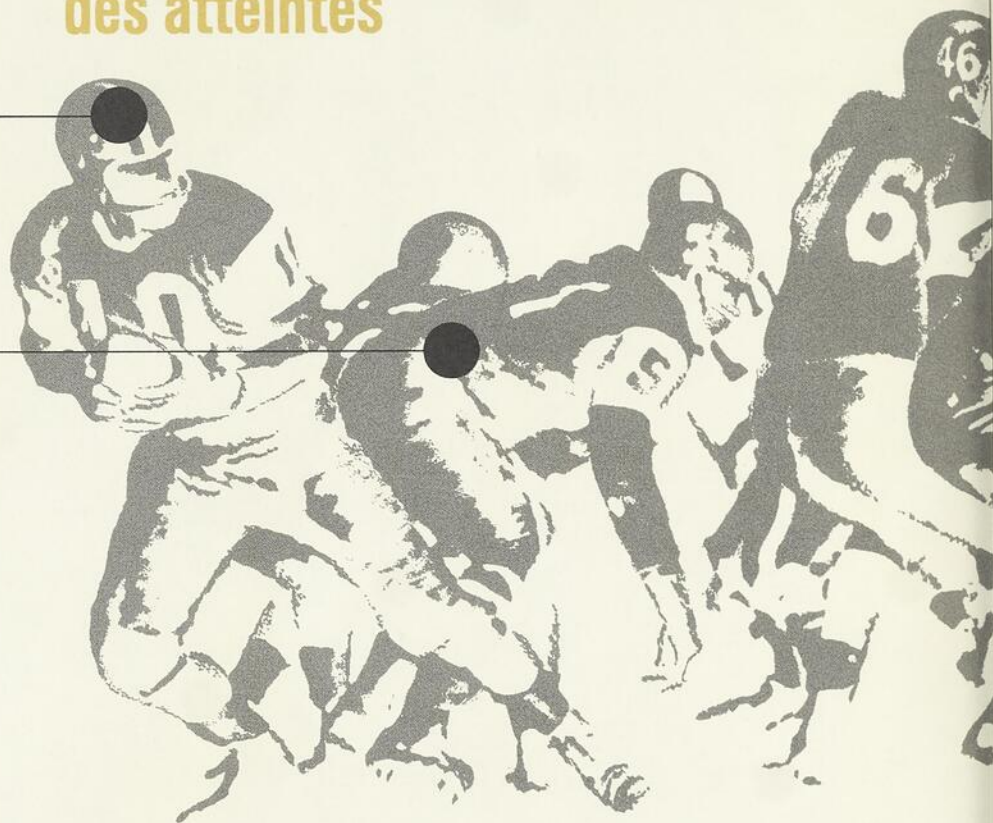
dermatoses de nature tuberculeuse, dermatoses d'origine syphilitique, varicelle, infections virales ou fongiques, éruptions post-vaccinales, grossesse. Le Locacorten ne doit pas servir au traitement des affections oculaires.

*enseignements détaillés fournis sur demande.*

**Présentation:**

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

une protection adéquate  
met souvent à l'abri  
des atteintes



...prolonge la vie active

en thérapie antihypertensive...

**Ser-Ap-Es<sup>®</sup>**

**assure la protection des organes vitaux  
prévient l'atteinte cérébrale  
protège le rein**

complète la thérapie rauwolfio-thiazidique par l'action  
antihypertensive et protectrice d'Apresoline<sup>®</sup> (hydralazine CIBA)

**Indications:** presque toutes les formes d'hypertension.  
**Posologie:** dose d'attaque—un ou deux comprimés, deux fois par jour. Au bout de deux semaines, ajuster la posologie selon les besoins individuels. **Effets secondaires:** les réactions éventuelles comprennent des symptômes tels que—lassitude, dépression, congestion nasale; tachycardie, faiblesse, nausées, éruptions; syndrome pseudo-lupique; hypokaliémie, hyperuricémie, hyperglycémie. (REMARQUE: aux doses recommandées, les réactions à caractère grave sont improbables). **Précautions à prendre:** employer le médicament avec prudence avec des agents comme la quinidine, la digitale, la guanéthidine; également, en présence d'atteinte rénale grave, d'affection coronarienne, d'angiopathie cérébrale prononcée, de même

qu'en présence de goutte, de diabète, d'ulcère peptique, d'hypokaliémie. Il faut en outre user de précautions si l'on envisage l'anesthésie.

**Contre-indications:** dépression avérée, oligurie, blocage rénal complet.

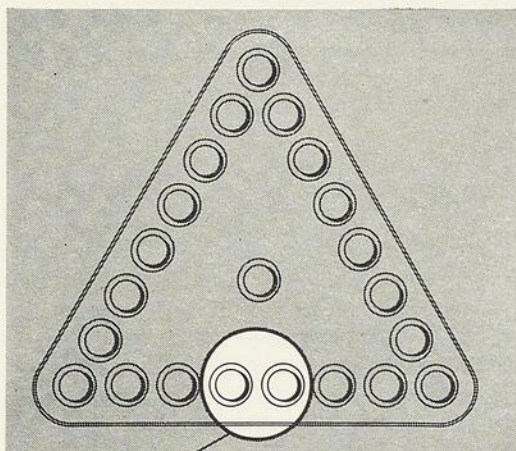
*Tous renseignements détaillés concernant les effets thérapeutiques, les effets secondaires, les précautions à prendre et les contre-indications seront fournis sur demande.*

**Présentation:** comprimés Ser-Ap-Es (roses), dosés chacun à 0.1 mg de Serpasil<sup>®</sup> (réserpine CIBA), 25 mg d'Apresoline<sup>®</sup> (hydralazine CIBA) et 15 mg d'Esidrix<sup>®</sup> (hydrochlorothiazide CIBA); flacons de 100 et 500.

**C I B A**

OU LA RECHERCHE EST DE TRADITION

**C**ommuniqué important  
aux médecins  
au sujet d'un régulateur oral amélioré  
de la conception



*Comment deux comprimés supplémentaires  
par mois peuvent-ils changer  
et améliorer la vie des patients  
au cours de leurs années fertiles?*

## *Communiqué important aux médecins au sujet d'un régulateur oral amélioré de la conception, la "méthode" Lyndiol-22.*

Absolument toutes les méthodes régulatrices de la conception faisant appel à des comprimés se basent sur la théorie de Pincus. La posologie et l'horaire d'administration des comprimés ont été établis avec précision et mis à l'épreuve durant des millions de cycles menstruels au cours des dix dernières années.

Il est maintenant possible, tout en préservant la sécurité que garantit la théorie de Pincus, de simplifier la posologie afin d'assurer à la patiente une facilité et, peut-être, une liberté plus grande.

Les comprimés Lyndiol en paquets de 22 comprimés rendent la chose possible.

Cette méthode est basée sur une modification de l'horaire d'administration. Le programme Lyndiol consiste à administrer quotidiennement un comprimé de Lyndiol pendant 22 jours consécutifs, suivis de 6 jours sans comprimés.

Cette technique s'est avérée efficace au cours de centaines de milliers de cycles dans le monde entier. Elle a été adoptée l'année dernière par le "British Family Planning Association."

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	1	2	3	4	5	6

## *Avantages du mode d'administration de Lyndiol 22*

Les avantages de cet horaire sautent aux yeux. Tout d'abord, il permet d'établir un cycle régulier de 28 jours, qui est plus physiologique. Il déclenche et maintient un "rythme" de 4 semaines.

De plus, la méthode du Lyndiol-22 est facile à appliquer. Prenons un exemple: une patiente qui prend son premier comprimé un vendredi prendra le dernier de ses 22 comprimés un vendredi. Les menstruations surviennent habituellement 3 jours plus tard et, le vendredi suivant, elle recommence à prendre ses comprimés. Le vendredi devient donc son "jour." Elle arrête et recommence toujours le même jour, qu'elle soit ou non menstruée durant les six jours pendant lesquels elle ne prend pas de comprimés. Cet horaire joint la commodité à la simplicité. Votre patiente peut réellement "prévoir." Les vacances et d'autres occupations peuvent être décidées longtemps d'avance. Les jeunes mariées qui travaillent apprécieront également la régularité de cette méthode. Enfin, en raison de cette grande simplicité, il est extrêmement facile de se souvenir de l'horaire de la posologie. Vous n'avez qu'à dire: "Cessez de prendre vos comprimés le jour où vous désirez recommencer." Si, par exemple, vous voulez que votre patiente arrête de prendre ses comprimés un lundi, faites-lui prendre son premier comprimé un lundi. C'est aussi simple et aussi facile à retenir que ça.

						STOP ↓
						FRI.
						↑ START

## Un mot des effets secondaires


Le nombre et la fréquence des effets secondaires sont sensiblement les mêmes avec le Lyndiol-22 qu'avec les autres régulateurs de la conception per os. Vous constaterez toutefois que vos patientes accepteront facilement de prendre le Lyndiol parce qu'il est exceptionnellement bien toléré par la plupart des femmes.

## Comment établir la méthode du Lyndiol-22 chez les patientes.

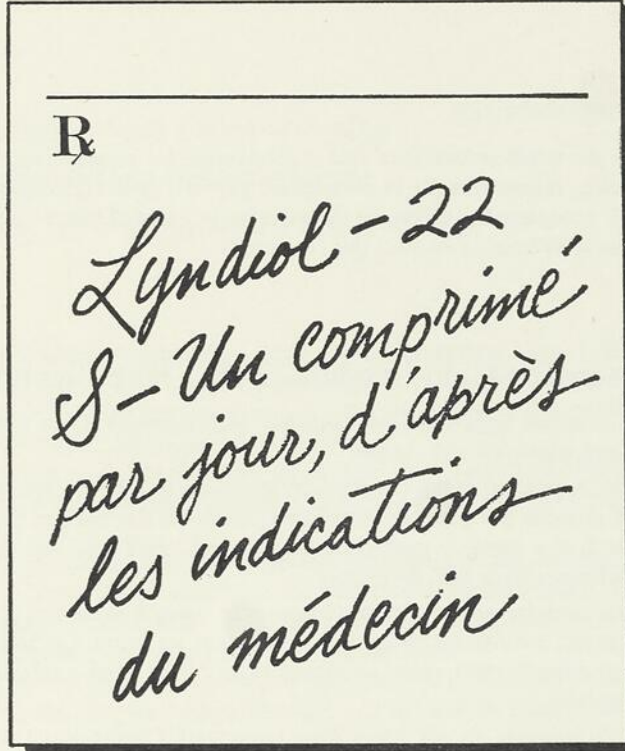
Plusieurs de vos patientes actuelles apprécieraient peut-être les avantages de ce nouveau produit. L'horaire posologique est très simple.

1. Pour le premier cycle, le jour du début des menstruations est considéré comme le jour 1. La patiente prend le premier comprimé de Lyndiol-22 au coucher, pas plus tard que le jour 5. (La patiente peut choisir parmi ces jours celui qui deviendra le jour du "début et de la fin" du cycle.)
2. Dites à la patiente de prendre un comprimé chaque soir jusqu'à la fin des 22 comprimés. Elle ne prend ensuite aucun comprimé pendant six jours. Les menstruations débutent habituellement entre le 3<sup>ième</sup> et le 5<sup>ième</sup> jour après la prise du dernier comprimé.
3. Le jour qui suit cette période de six jours sans comprimé (7<sup>ième</sup> jour), la patiente recommence un cycle de 22 comprimés, que ses menstruations soient commencées ou finies. (Elle recommence donc le jour de la semaine qui correspond exactement au jour où elle avait terminé, la semaine précédente).

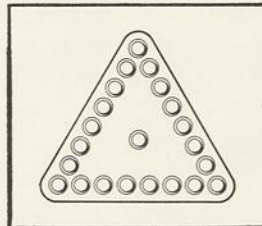
## En résumé:

- ▲ Le Lyndiol se présente maintenant sous forme de Lyndiol-22, régulateur oral de la conception qui associe à une protection à 100% une commodité et une liberté plus grande pour les patientes.
  - ▲ Cette méthode permet d'établir un rythme continu 22-6-22-6 (cycle de 28 jours).
  - ▲ La patiente détermine un jour de la semaine qui deviendra son "premier jour" de cycle, moyen facile de ne pas l'oublier.
  - ▲ Les menstruations débutent et finissent habituellement à la même période chaque mois.
  - ▲ Les patientes peuvent organiser leurs activités en conformité avec leur cycle menstruel.
- 

Pour prescrire à vos patientes la méthode du Lyndiol-22,  
vous n'avez qu'à écrire:



Le Lyndiol, nouveau régulateur oral de la conception, associe un progestogène spécial, le lynestrénol (2,5 mg) à un oestrogène, le mestranol (0,075 mg). Le Lyndiol a reçu l'approbation de l'Association Britannique pour la Planification des Familles en 1963. Effets secondaires: ceux qui accompagnent les associations de ce genre, tels: saignement inter-menstruel, gain pondéral et nausées. Ces effets secondaires sont rares et diminuent après le premier cycle. Contre-indications: tumeurs malignes des seins ou des organes génitaux; cardiopathie ou néphropathie; troubles hépatiques graves; femmes jeunes chez qui les fusions épiphysaires sont incomplètes; mères qui allaitent; rétention liquidienne provoquée par les stéroïdes et susceptible de nuire aux patients atteints d'épilepsie, de migraine ou d'asthme. Précautions: l'emploi intelligent des produits qui inhibent l'ovulation exige que certaines précautions soient observées, surtout chez les patientes souffrant de troubles métaboliques ou endocriniens. Les fibromes peuvent augmenter de volume sous l'action de l'association progestine-oestrogène. Tout gain pondéral subit ou tout saignement inexpliqué peut justifier un arrêt de l'administration du Lyndiol. Si une grossesse accidentelle survient, le traitement doit être arrêté immédiatement.



Présentation: Le Lyndiol est conditionné en  
"Plan-Pak" de 22 comprimés ou en boîtes  
de 3 cycles renfermant 66 comprimés.



ORGANON INC., Montréal, P.Q. 286 ouest, rue St-Paul.

ANGLE SAINT-ROCH et SAINT-VALLIER - QUÉBEC

*Charrier & Dugal* <sup>1965</sup> *Lée*  
IMPRIMEURS ☆  
☆ LITHOGRAPHE S

TÉLÉPHONES  
524-2454 et 524-2455

ARÇÈRES

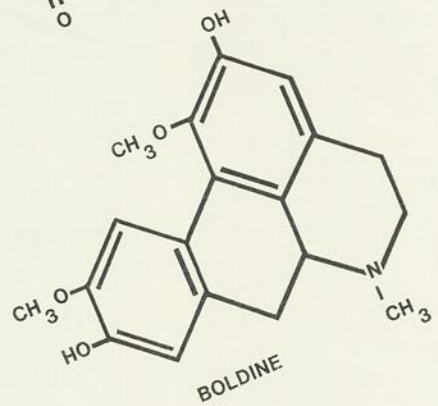
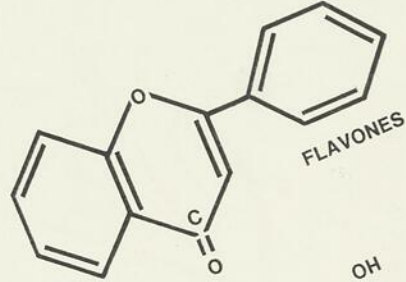
*TOUS TRAVAUX  
D'IMPRESSION TYPOGRAPHIQUE  
ET DE LITHOGRAPHIE.*

CONSULTEZ NOS CLIENTS !

*La réussite de nos travaux est notre meilleure publicité.*



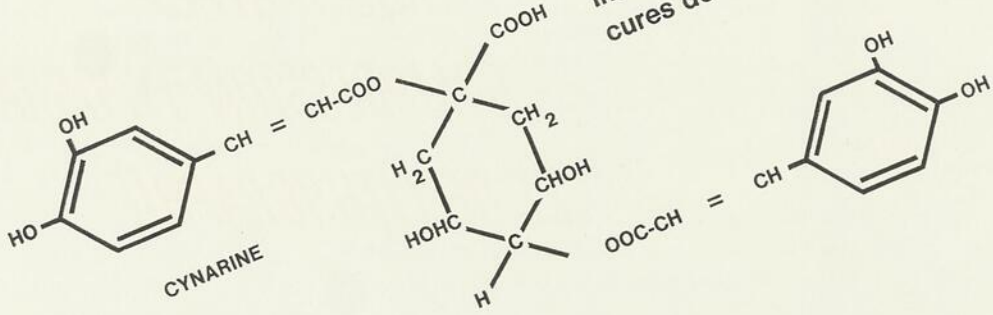
extr. mou	5.0 g
Arrichaut	3.9 g
Combretum	2.4 g
Uva Ursi	2.0 g
Boldo	0.8 g
Adonis	0.6 g
Cratogeomys	2.0 g
Cratogeomys ovac.	1.0 g
Peptone pancréatique	65.0 g
Chlorure de magnésium 25 c	100.0 g
Teint. de Boldo Romanin	25 c
Excipient glycériné a.s.p.	100.0 g



1 à 2 cuillerées à thé  
dans un demi-verre d'eau  
au lever et au coucher

# HÉPAX

excès d'urée sanguine  
hypercholestérolémies  
insuffisances hépatiques  
cures de diurèse



# jardins PONT DE QUÉBEC INC.

SERVICES PAYSAGISTES  
ET FLEURISTES

Roger Ducharme, *gérant*

Alain Flautre, *gérant adjoint*

verglas ; il faudra l'émonder. Le gazon mal protégé est détérioré par le gel ; il faudra l'ensemencer. La rocaille est à refaire, etc.

Nos techniciens vous donneront un estimé gratuit du travail à faire et ils peuvent élaborer avec vous un programme à développer selon vos disponibilités. Par eux, vous pouvez profiter de nos services les plus complets :

### Les produits

Au comptoir de vente du chemin Saint-Louis vous pouvez vous procurer tout ce qui a trait aux jardins et parterres ; de la pelle au tracteur maraîcher ; de l'insecticide aux fertilisants, uniquement des produits de première qualité. Notre terrain bien aménagé vous donnera un avant goût de ce qu'il vous est possible de réaliser chez vous. L'endroit est central, le stationnement facile et vous serez toujours accueillis avec courtoisie.

Jardins Pont de Québec, une organisation nouvelle et dynamique, dispense tous les services utiles à l'embellissement de votre parterre. Une équipe hautement qualifiée concourt à la mise en valeur de votre propriété.

Notre climat, s'il renouvelle à chaque année le plaisir que chacun éprouve à redécouvrir sa propriété, nous oblige à constater que tel arbre a souffert du

### Les services

Estimé gratuit  
Dessin d'un plan d'ensemble  
Émondage  
Diagnostic et traitement des maladies végétales  
Immunisation des plants importés  
Plantation  
Arrosage  
Entretien des pelouses  
Décoration intérieure  
Fleurs pour toutes occasions

SAINT-AUGUSTIN  
FERME DE 60 arpents  
arbustes — gazon  
rocaille — terreau  
terre à jardin

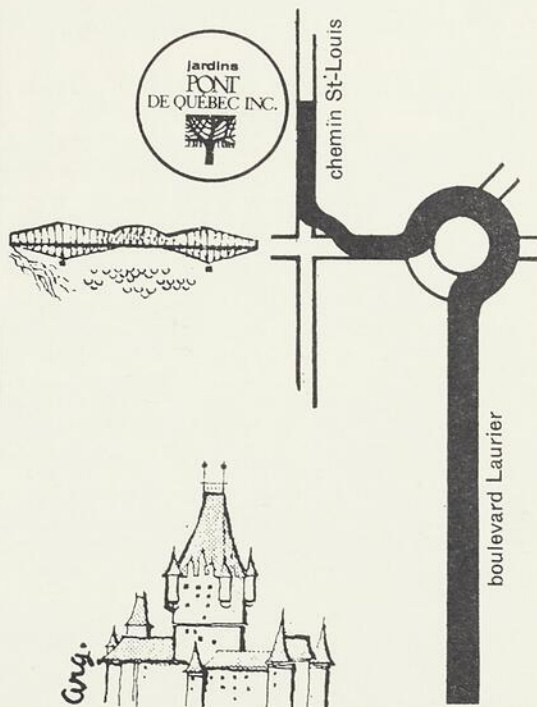
VALCARTIER  
FERME DE 300 arpents  
conifères  
feuillus  
haie

## JARDINS PONT DE QUÉBEC INC.

3235, chemin Saint-Louis,  
Québec 10, tél. : 653-2885

### Magasin Pollack

Boulevard Laurier, Québec 10.





"Ca  
ravigote"

SI PUR ... SI BON ... ET SAIN POUR TOUS

**LA PHOTOGRAVURE ARTISTIQUE  
INC.**

Photos Dessin Électros Clichés Flans Retouche

288 est, rue Arago, Québec.

Tél: 524-2438

Achetez toujours vos **FOURRURES** des experts pour plus de satisfaction

**J.-O. NADEAU & FILS, Inc.**

600, côte d'Abraham, Québec.

Téléphone : 522-6429

CONTRIBUTION DE

**KOMO CONSTRUCTION, LIMITÉE**

AMÉDÉE DEMERS, *président.*

J.-ELZÉARD DION, *président*      JULES RICHARD, *vice-président*

**TREMBLAY & DION, Inc.**  
PHOTO-LITHOGRAPHIE

Téléphone : 522-6427      725, côte d'Abraham, Québec.

Téléphone : 5290213

**OSCAR DORVAL, B.Sc.A.**  
INGÉNIEUR CONSEIL

500, Grande-Allée est, suite 407      -      QUÉBEC 4, P. Q.

Téléphone : 522-2091

**J.-ANTONIN MARQUIS**  
PHARMACIEN

Directeur de l'École de Pharmacie de l'Université Laval  
501, 3<sup>e</sup> Avenue      -      Québec.

Téléphone : 525-4825

**ADÉLARD LABERGE, Ltée**  
ENTREPRENEUR

260, 5<sup>e</sup> Rue,      -      Québec 3, P. Q.

HUILE — COMBUSTIBLE — CHARBON

**CANADIAN IMPORT COMPANY**

83, rue Dalhousie, Québec.      -      Tél.: 692-1510

Il y a une succursale dans votre localité pour vous servir

**LA BANQUE D'ÉCONOMIE DE QUÉBEC**  
(THE QUEBEC SAVINGS BANK)

Siège social : 1161, rue Saint-Jean,      -      Québec.

Téléphone : 681-4119

**MAINGUY, JARNUSZKIEWICZ & BOUTIN**  
ARCHITECTES

1327, avenue Maguire,      -      QUÉBEC 6, P. Q.

Téléphone : 522-1235

**PHARMACIE SOUCY**

999, avenue Cartier,      -      Québec.

*Il est possible d'apprendre chaque jour  
quelque chose de nouveau grâce à ...*

## Lectures pour Tous

### JE SAIS TOUT

Ce n'est pas sans raison que l'on retrouve en sous-titre de la revue *LECTURES POUR TOUS*: « Je sais tout ». En effet, on y parle de tout, de tout: d'un écrivain, d'un événement politique, d'une découverte scientifique, d'une question d'actualité, d'une histoire vécue. Il est dangereux d'ouvrir *LECTURES POUR TOUS* ... On risque d'oublier l'heure du dîner ou d'éteindre sa lampe de chevet.

Elle est certainement la plus populaire des revues de lecture.

### POUR TOUT LE MONDE

*LECTURES POUR TOUS* tente d'apporter tous les éléments qui entourent les questions d'actualité afin

de permettre à ses lecteurs de se faire une opinion. Et c'est ainsi qu'on voit les plus grands écrivains comme Maurois, Pagnol, Gaxotte, traiter des sujets qui intéressent tout le monde. Une revue qui nous renseigne, qui nous tient au courant de tout ce qui se passe partout dans le monde. Il est très facile d'en obtenir un numéro spécimen en adressant 25 cents à l'Agence Internationale d'Abonnements Periodica, 5090, avenue Papineau, Montréal 34. Le prix de l'abonnement est de dix dollars pour 12 numéros.

### DÉTENTE ET CULTURE

Tout esprit curieux, ouvert, bénéficiera à coup sûr de la détente et de l'enrichissement culturel qu'apporte chaque mois la revue *LECTURES POUR TOUS*, vraie encyclopédie.

# DEMO=CINÉOL

## *suppositoires*

**3 formules :**

**ADULTES - ENFANTS - BÉBÉS**

---

LE SUPPOSITOIRE LE PLUS ACTIF DANS LE DOMAINE DES VOIES RESPIRATOIRES

---

**LE LABORATOIRE DEMERS, LIMITÉE**

2721, rue Tremblay,

- Sainte-Foy, Québec 10, P.Q.

## TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS

<b>A</b>			
Anachemia Chemicals Limited . . . . .	26	Laboratoire Demers, Ltée (Le) . . . . .	51
Avis . . . . .	26	Laboratoire Nadeau, Ltée . . . . .	9
<b>B</b>		Laboratoire Octo, Ltée . . . . .	8, 42
Banque Canadienne Nationale . . . . .	26	Laiterie Laval, Enr . . . . .	9
Banque d'Economie de Québec . . . . .	52	Lilly & Company (Can.), Ltd., Eli . . . . .	4
Brunet W., & Cie Ltée . . . . .	26	<b>M</b>	
Burroughs Wellcome Co. (Can.) Ltd. . . . .	12	Mainguy, Jarnuszkiewicz & Boutin . . . . .	52
<b>C</b>		Marquis, Pharmacie J.-Antonin . . . . .	52
Canadian Import Co. . . . .	52	Marsan, J.-M., & Cie Ltée . . . . .	19
Canadian Laboratory Supplies Ltd. . . . .	18	Merck, Sharp & Dohme of Canada, Ltd. . . . .	20, 22
Charrier & Dugal (1965) Ltée . . . . .	49	<b>N</b>	
Claire-Fontaine, Ltée . . . . .	52	Nadeau & Fils, J.-O. . . . .	52
Compagnie Ciba, Ltée . . . . .	43, 44	<b>O</b>	
Corporation Pharmaceutique Française, Ltée. . . . .	16, 50	Organon, Inc. . . . .	45, 46, 47, 48
<b>D</b>		<b>P</b>	
Desbergers Limitée . . . . .	27	Périodica, Inc. . . . .	53
Dorval, Oscar . . . . .	52	Pharmacie Soucy . . . . .	52
<b>E</b>		Photogravure Artistique, Inc., La . . . . .	52
Elliott-Marion Cie Ltée . . . . .	19, 27	Poste ouvert . . . . .	30
Ethica Limitée . . . . .	15	Poulenc, Ltée . . . . .	Couv. II, 3, couv. III
<b>F</b>		<b>R</b>	
Fenwal Laboratories . . . . .	32	Riker Pharmaceutical Co. Ltd. . . . .	24
Frosst & Co., Charles E. . . . .	10, 28	Rougier, Inc. . . . .	Couv. I, 11
<b>G</b>		<b>S</b>	
Geigy Pharmaceuticals, Ltd. . . . .	17, 31, 41	Smith, Kline & French . . . . .	38
<b>H</b>		Syntex Limitée . . . . .	33, 34, 35, 36, 37
Herdt & Charton, Inc. . . . .	23, 25	<b>T</b>	
Hoechst Pharmaceuticals of Canada, Ltd. . . . .	6, 7, 8	Tremblay & Dion, Inc. . . . .	52
Hoffmann-La Roche, Ltée . . . . .	Couv. IV	<b>U</b>	
<b>J</b>		Upjohn Company of Canada . . . . .	30
Jardins Pont-de-Québec, Inc. . . . .	51	<b>V</b>	
<b>K</b>		Vichy-France . . . . .	21
Komo Construction, Ltée . . . . .	52	<b>W</b>	
<b>L</b>		Welcker & Cie, Ltée . . . . .	5, 29
Laberge, Adélar, Ltée . . . . .	52	Wyeth, John & Brother . . . . .	39, 40
Laboratoires Abbot, Ltée . . . . .	13, 14		

### À NOS LECTEURS

Ce bulletin est édité avec le *généreux concours de ses annonceurs*. Aidez donc ceux qui vous aident en prescrivant, de préférence à toutes les autres, les spécialités qui se rappellent régulièrement ici à votre bienveillante attention.