05 — No 7 MONTRÉAL — JUILLET 1976

PER
U-18

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1976

ÉDITORIAL

ORDRE DU JOUR : ÉTUDES SUR LE CANCER 995
Edouard Desjardins

ARTICLE SPÉCIAL

LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL UTÉRIN 997
R.J. Walton, Madeleine Blanchet, David A. Boyes, John Carmichael, Kenneth Marshall, Anthony Miller et Donald W. Thompson

LIMINAIRE 998
R.J. Walton

INTRODUCTION 999

FONDEMENT THÉORIQUE DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE 1001

ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS 1005

ÉVOLUTION NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS. 1012

MESURES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS AU CANADA 1018

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE AU CANADA 1021

POPULATION FÉMININE EXPOSÉE ET MOMENT SOUHAITABLE DU DÉPISTAGE 1029

LES PARTIES CONSTITUANTES D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE PRATIQUE 1031

RELATIONS ENTRE LES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE DU CANCER ET D'AUTRES PROGRAMMES DE PRÉVENTION AU CANADA 1040

MESURES DE DÉPISTAGE MISES EN ŒUVRE DANS D'AUTRES PAYS 1042

CONCLUSIONS 1046

RECOMMANDATIONS 1047

LE GROUPE DE TRAVAIL 997

SUPPLÉMENT

ÉPIDÉMIOLOGIE

ÉPIDÉMIOLOGIE DES TUMEURS DE L'OVAIRE DANS LA PROVINCE DE QUÉBEC, CANADA (1962-1972) 1048
P.E. Raymond et J.L. Bonenfant

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

RECHERCHES SUR LES INHIBITEURS DE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE DE TYPES « CHALONES » DANS LE FOIE DE RAT À L'INSTITUT DU CANCER DE MONTRÉAL 1052
Antoine Simard, Jocelyn Lavigne, Guy Boileau, Marcel Lalanne et Guy Riendeau

RADIOTHÉRAPIE

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LES ÉPITHÉLIOMAS DU RECTUM ET DU CÔLON 1058
Elie Tawil et Jean P. Mercier

INFORMATIQUE

TRAITEMENT DE L'INFORMATION DES RÉCEPTEURS BIOLOGIQUES 1062
Simon Gagné

RECHERCHES CLINIQUES

NODULES THYROÏDIENS AUTONOMES : ÉVALUATION BIOLOGIQUE AVANT ET APRÈS EXCISION 1068
Jana Havrankova, Maurice Langlois et Raphaël Bélanger

LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE PROVOQUÉ PAR ABSORPTION D'ALCOOL ÉTHYLIQUE 1071
Philippe Auzépy

LE SYNDROME DE LA « MARIONNETTE JOYEUSE » 1077
Fahed Halal et Jean Chagnon

ÉVOLUTION À LONG TERME DES INSUFFISANCES MITRALES PURES OPÉRÉES 1083
O. Bical, G.P. Donzeau-Gouge, P. Grondin et G. Lepage

ÉTHIQUE

LA PSYCHO-CHIRURGIE ET L'ÉTHIQUE 1089
Paul H. Crevier

FAITS CLINIQUES

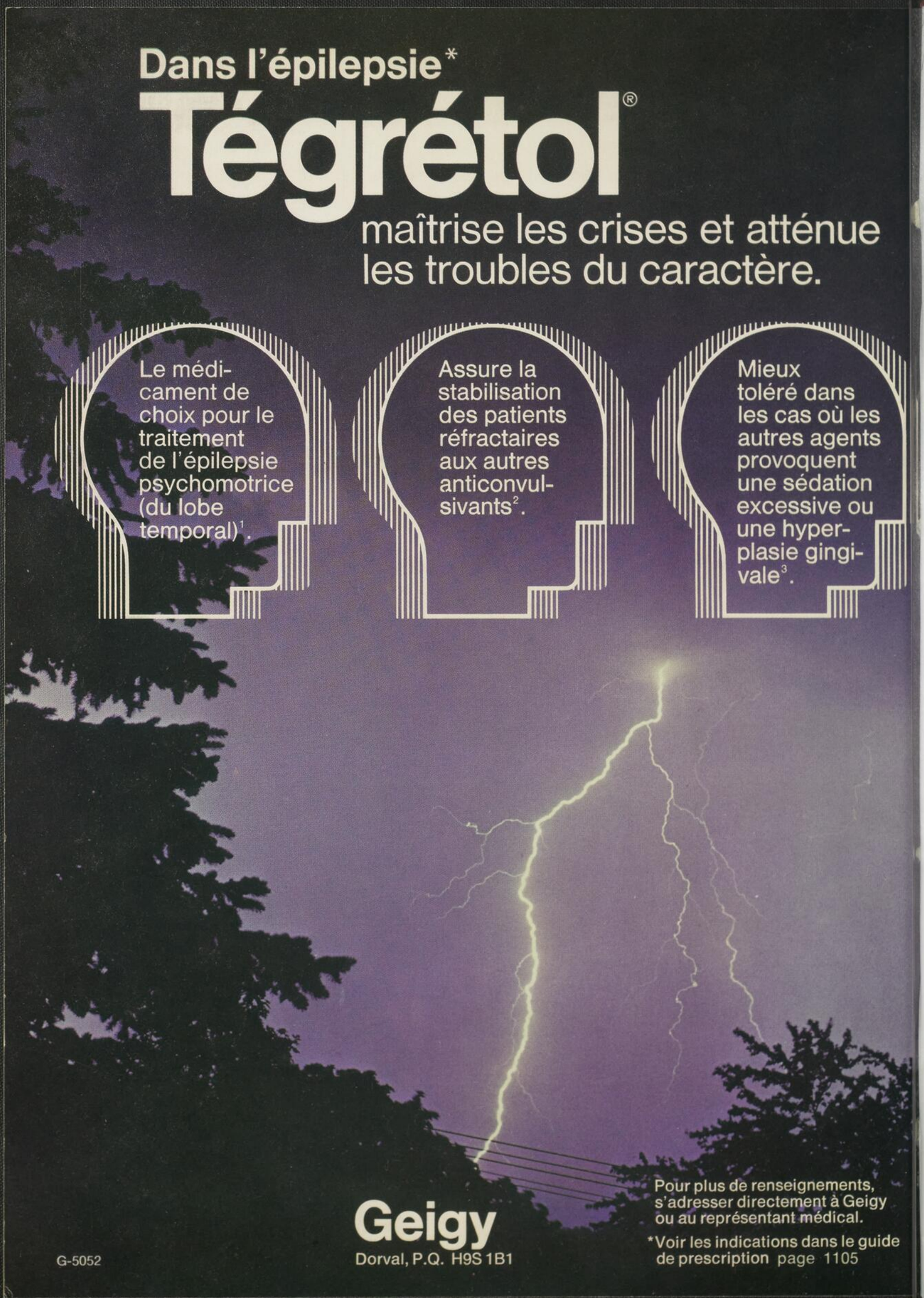
LE DEUIL ET SES VICISSITUDES 1095
François Sirois

SUJETS DIVERS

L'ÉVOLUTION DE L'OPHTALMOLOGIE AU QUÉBEC : III ... 1101
Edouard Desjardins

NOUVELLES 981, 1119

REVUE DE LIVRES 1114


Dans l'épilepsie*
Tégrétol®
maîtrise les crises et atténue les troubles du caractère.
Le médicament de choix pour le traitement de l'épilepsie psychomotrice (du lobe temporal)[1].
Assure la stabilisation des patients réfractaires aux autres anticonvulsivants[2].
Mieux toléré dans les cas où les autres agents provoquent une sédation excessive ou une hyperplasie gingivale[3].
Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1
Pour plus de renseignements, s'adresser directement à Geigy ou au représentant médical.
*Voir les indications dans le guide de prescription page 1105
G-5052

PER
U-18
Ex

TOME 105 — No 7 MONTRÉAL — JUILLET 1976

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

1872-1976

EDITORIAL

CANCER: A PRIORITY 995
Edouard Desjardins

SPECIAL ARTICLE

CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMMES 997
R.J. Walton, Madeleine Blanchet, David A. Boyes, John Carmichael, Kenneth Marshall, Anthony Miller and Donald W. Thompson

FOREWORD 998
R.J. Walton

INTRODUCTION 999

PHILOSOPHY OF THE SCREENING PROCESS 1001

THE EPIDEMIOLOGY OF CARCINOMA OF THE CERVIX ... 1005

NATURAL HISTORY OF CARCINOMA OF THE CERVIX WITH SPECIFIC REFERENCE TO ITS SUITABILITY FOR CONTROL BY A SCREENING PROGRAM 1012

SCREENING ACTIVITY FOR CARCINOMA OF THE CERVIX IN CANADA 1018

EFFECTS OF THE SCREENING IN CANADA 1021

THE WOMEN AT RISK IN THE POPULATION AND WHEN THEY SHOULD BE SCREENED 1029

COMPONENTS OF A PRACTICAL SCREENING PROGRAMME. 1031

RELATIONSHIPS BETWEEN SCREENING PROGRAMMES FOR CANCER OF THE CERVIX AND OTHER SCREENING AND PREVENTIVE PROGRAMMES IN CANADA 1040

SCREENING ACTIVITIES IN OTHER COUNTRIES 1042

CONCLUSIONS 1046

RECOMMENDATIONS 1047

THE TASK FORCE ON CERVICAL CANCER SCREENING PROGRAMMES 997

SUPPLEMENT

EPIDEMIOLOGY

EPIDEMIOLOGY OF OVARIAN CANCER IN THE QUEBEC PROVINCE (1962-1972) 1048
P.E. Raymond and J.L. Bonenfant

ORIGINAL AND PAPERS

INHIBITORS OF CELLS PROLIFERATION (CHALONES) OF RAT LIVER AT THE MONTRÉAL CANCER INSTITUTE 1052
Antoine Simard, Jocelyn Lavigne, Guy Boileau, Marcel Lalanne and Guy Riendeau

RADIOTHERAPY

RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CARCINOMA OF THE RECTUM AND COLON 1058
Elie Tawil and Jean P. Mercier

INFORMATICS

INFORMATION PROCESSING AT THE LEVEL OF BIOLOGICAL RECEPTORS 1062
Simon Gagné

CLINICAL RESEARCHES

AUTONOMOUS THYROID NODULES: EVALUATION BEFORE AND AFTER SURGERY 1068
Jana Havrankova, Maurice Langlois and Raphaël Bélanger

HYPOGLYCEMIC COMA FOLLOWING ALCOHOL INGESTION. 1071
Philippe Auzépy

ETHICS

PSYCHOSURGERY AND ETHICS 1089
Paul H. Crevier

CASE REPORTS

MOURNING AND ITS PROBLEMS 1095
François Sirois

SYNDROME OF HAPPY PUPPET CHILDREN 1077
Fahed Halal and Jean Chagnon

SURGERY FOR PURE MITRAL REGURGITATION: LONG TERM FOLLOW-UP 1083
O. Bical, G.P. Donzeau-Gouge, P. Grondin and G. Lepage

Voici pourquoi la Garamycin ophtalmique est efficace dans les infections courantes de l'oeil:

Garamycin*

collyre/pommade ophtalmique

paraît être "...un antibiotique de choix pour le traitement initial des infections oculaires externes".[1]

Antibiotique simple à faible risque de sensibilisation.

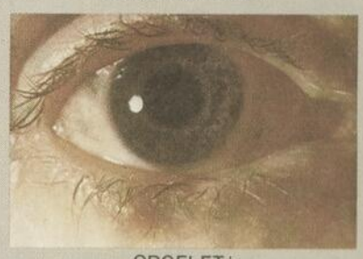
Vaste spectre antibactérien—action contre les bactéries à Gram-négatif. Efficace aussi contre les staphylocoques à coagulase-positive et négative résistants à la pénicilline, ainsi que contre certaines souches de pseudomonas aeruginosa. Également efficace, en général, contre les proteus indole-positif et négatif.

La GARAMYCIN ophtalmique est tamponnée au pH des larmes. Le collyre ne brouille pas la vue et convient à l'emploi pendant le jour. Avec son action légèrement émolliente, la pommade est recommandée au coucher.





CONJONCTIVITE†



ORGELET†



BLÉPHARITE†



BLÉPHARO-CONJONCTIVITE†

Quand l'infection s'accompagne d'inflammation

Metimyd*

suspension ophtalmique

Action anti-inflammatoire et antibactérienne simultanée.

Associe l'action anti-inflammatoire éprouvée de l'acétate de prednisolone à l'action antibactérienne étendue du SULAMYD* sodique.

Procure un soulagement de l'oedème, de l'érythème, de la douleur, de l'irritation et du larmoiement.

La suspension METIMYD est relativement non irritante et non sensibilisante.

Garamycin* SCHERING

collyre/pommade ophtalmique

(Sulfate de gentamicine U.S.P.)

INDICATIONS: Traitement des infections bactériennes superficielles de la conjonctive, de la cornée, des paupières, des conduits lacrymaux et de l'épiderme adjacent. Ces infections comprennent la conjonctivite, la blépharite, la blépharo-conjonctivite, la kératite, la kérato-conjonctivite, l'épisclérite, la dacryocystite, les ulcères cornéens et les infections de l'orbite de l'oeil. Également indiqué pour la prévention des infections oculaires dans les cas où une blessure rend l'oeil ou les surfaces adjacentes vulnérables à l'infection: après enlèvement de corps étrangers, après des brûlures ou lacérations des paupières ou des conjonctives, ou après une lésion causée par des agents chimiques ou physiques, ainsi qu'avant et après une intervention chirurgicale dans l'oeil.
CONTRE-INDICATIONS: Hypersensibilité à l'un des ingrédients des préparations.
MISE EN GARDE: L'emploi d'antibiotiques topiques permet parfois une surcroissance de micro-organismes non sensibles, tels que les champignons. Dans un tel cas ou en présence d'irritation ou de sensibilisation à l'un des ingrédients de la préparation, le traitement devrait être arrêté et un traitement approprié institué. Pour éviter toute contamination du collyre ou de la pommade, éviter de toucher toute surface avec le bout du compte-gouttes ou du tube.
EFFETS SECONDAIRES: Les préparations ophtalmiques de gentamicine, comme toute autre préparation ophtalmique, peuvent provoquer une brève sensation de picotement. Des cas d'irritation ont été signalés, mais aucun cas de sensibilisation.
POSOLOGIE: Pommade ophtalmique: Appliquer la pommade ophtalmique sur les régions oculaires et péri-oculaires affectées, 3 ou 4 fois par jour. Si l'on emploie le collyre pendant le jour, la pommade peut être employée au coucher afin de poursuivre le traitement pendant la nuit.
Collyre – Instiller deux gouttes de collyre dans le sac conjonctival de l'oeil affecté 3 ou 4 fois par jour. La dose peut être augmentée dans les infections graves et réduite à la fin du traitement. Contre l'infection des conduits lacrymaux (dacryocystite) qui se produit de façon intermittente chez les enfants, des compresses chaudes et des massages de la surface recouvrant le sac lacrymal sont des adjuvants utiles au traitement à l'aide des préparations ophtalmiques.
PRÉSENTATION: La pommade ophtalmique contient 5 mg/g de sulfate de gentamicine (l'équivalent de 3 mg de gentamicine base), du méthylparaben et du propylparaben comme agents conservateurs, dans un excipient doux de paraffine molle limpide. Présenté en tubes-applicateurs de 3,5 g.
Le collyre contient 5 mg/ml de sulfate de gentamicine (l'équivalent de 3 mg de gentamicine base), du phosphate disodique, du phosphate monosodique, du chlorure sodique et du chlorure de benzalkonium comme agents conservateurs, dans une solution aqueuse stérile tamponnée à un pH approximatif de 6,7. Présenté en flacons compte-gouttes de plastique contenant 5 ml.

Metimyd*

suspension ophtalmique

(Acétate de prednisolone U.S.P. et sulfacétamide sodique U.S.P.)

INDICATIONS: Maladies inflammatoires et allergiques de l'oeil, de l'oreille et du nez, surtout quand un effet antibactérien est désirable.
CONTRE-INDICATIONS: En présence de tuberculose, dans la plupart des affections fongiques et virales de l'oeil (herpès simplex, kératite dendritique), en cas de vaccine, varicelle, conjonctivite aigue et purulente et blépharite purulente aigue, ainsi que chez les personnes allergiques à l'un des ingrédients de la préparation.
MISE EN GARDE: L'emploi prolongé de corticostéroïdes topiques peut causer un accroissement de la pression intra-oculaire chez certains sujets. Une vérification fréquente de la pression intra-oculaire est recommandée. Dans les affections causant l'amincissement de la cornée, des perforations ont été signalées avec l'emploi de corticostéroïdes topiques. L'emploi prolongé peut amener une surcroissance d'organismes non sensibles, particulièrement de champignons. En présence de surinfection, prendre des mesures appropriées. Quelques personnes peuvent être allergiques à l'un ou plusieurs des ingrédients de cette préparation. Cesser le traitement en présence de toute réaction de sensibilisation. Tenir dans un endroit frais.
POSOLOGIE: L'administration doit être adaptée aux besoins de chaque cas individuel. Instiller deux ou trois gouttes de suspension dans le cul-de-sac conjonctival à intervalles d'une à deux heures durant le jour et moins souvent la nuit, jusqu'à l'obtention d'un résultat favorable. Réduire ensuite la posologie.
PRÉSENTATION: Composition par ml: 5 mg d'acétate microcristalline de prednisolone U.S.P. (0,5 pour cent) en suspension dans une solution isotonique tamponnée, titrée à 100 mg (10 pour cent) de sulfacétamide sodique U.S.P. Flacons compte-gouttes de 5 ml.
Pour plus amples renseignements, consulter le Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques ou s'adresser à Schering Corporation Limited.

*Marque déposée

1. Gordon, D.M.: Amer. J. Ophthal. 69:300 (Feb.) 1970

†Causée par des bactéries sensibles.

MEMBRE ACIM

Schering Corporation Limited
Pointe Claire, Que. H9R 1B4

CONDITIONS DE PUBLICATION

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"L'Union Médicale du Canada" paraît tous les mois.
L'abonnement est de trente-cinq dollars par année (quarante dollars pour l'étranger).

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

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

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

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

COURRIER DE LA DEUXIÈME CLASSE — ENREGISTREMENT No 2134.

Port de retour garanti.

L'UNION MÉDICALE DU CANADA

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

RÉDACTION : COLLABORATEURS

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

RÉDACTEUR EN CHEF:
Edouard Desjardins [7]

ASSISTANT RÉDACTEUR EN CHEF:
Marcel Cadotte [7]

RÉDACTEUR EN CHEF ÉMÉRITE:
Roma Amyot [7]

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

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION:
Marcel Cadotte [7]

MEMBRES HONORAIRES

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

MEMBRES DE LA CORPORATION

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

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT :
André Barbeau

VICE-PRÉSIDENT :
Simon Lauzé

TRÉSORIER :
Roland Charbonneau

SECRÉTAIRE :
Marcel Cadotte

CONSEILLERS :
Edouard Desjardins
Camille Dufault
Michel Dupuis

SECRÉTAIRE ADMINISTRATIVE :
Gabrielle Faucher

PUBLICITÉ

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

membre du ccab

Dépôt légal: Bibliothèque Nationale du Québec — RADAR

ISSN 0041-6959

nouvelles

L'HEURE DE VÉRITÉ DANS LE CONFLIT HOSPITALIER 1976

Les conseils d'administration de l'Hôtel-Dieu de Montréal, par son directeur général, M. Yves André, et de l'Hôtel-Dieu de Québec, par M. Victorin R. Laurin, son directeur général, le premier, appuyé par le docteur Denis Bourbeau, président du Conseil des médecins et dentistes de l'Hôtel-Dieu de Montréal, ont excipé de leur droit d'aînesse comme représentants des deux plus anciens hôpitaux du Québec pour adresser au ministre des Affaires sociales, M. Claude Forget et au président de la C.S.N., M. Marcel Pepin et par-delà eux, au grand public grâce aux multimedia d'information, des dossiers objectifs basés sur des chiffres précis, afin de « faire connaître publiquement ce qui se passe dans le secteur hospitalier relégué à l'arrière-plan depuis le début du conflit ».

NOMINATION DE PROFESSEURS ÉMÉRITES À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTRÉAL

Le Conseil universitaire de l'Université de Montréal a procédé à la nomination de deux professeurs émérites à la Faculté de médecine: les docteurs Herbert Jasper (physiologie-sciences neurologiques) et Fernand Montreuil (chirurgie oto-rhino-laryngologie).

NOMINATIONS ET PROMOTIONS À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LAVAL

Le Conseil de promotion de l'Université Laval de Québec a nommé le 21 avril 1976 les docteurs Hans W. Wolfgang Ackermann, Marc M. Colonnier et Paul-Émile Roy professeurs titulaires et les docteurs Jean H. Dussault, M. Jovanovic, Yvette B. Larochelle, André Parent, Jean-Claude Péchère, Ahmet Slomic, Michel D. Tremblay, professeurs agrégés.

(Au fil des événements, 20 mai 1976)

NOMINATIONS À L'HÔPITAL SAINT-LUC DE MONTRÉAL

Les autorités de l'hôpital Saint-Luc de Montréal font part de la nomination du docteur Pierre Pesant au poste de directeur du département de médecine interne et de celle du docteur Jacques Bernier comme directeur des services professionnels et coopérateur de l'enseignement.

PERMUTATION DU DOCTEUR MONIQUE GRATTON-AMYOT

Nous apprenons de source autorisée que le docteur Monique Gratton-Amyot vient d'être nommée directeur des Services professionnels de l'hôpital Notre-Dame de Montréal pour entrer en fonction le 1er juin 1976.

Le docteur Monique Gratton-Amyot occupait le même poste à l'hôpital Sainte-Justine de Montréal.

DOCTORAT HONORIS CAUSA DÉCERNÉ PAR L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL AU PROFESSEUR ARMAND FRAPPIER

Lors de la séance solennelle de fin d'année scolaire tenue le 28 mai 1976, un doctorat honoris causa a été décerné au professeur Armand Frappier, professeur émérite de microbactériologie et fondateur de l'institut, qui porte actuellement son nom, après avoir été connu sous le nom d'Institut de microbiologie et d'hygiène de Montréal.

CONFÉRENCES À MONTRÉAL ET QUÉBEC DU DOCTEUR YVES RIDEAU

Le docteur Yves Rideau, physiatre pour enfants, de Poitiers, a fait un séjour de deux semaines au Québec. Son voyage d'études le conduisit à Montréal, Québec et Toronto. Il fit un stage d'une semaine à l'Institut de réadaptation de Montréal pendant lequel il étudia le fonctionnement du département et de l'École d'appareillage pour les handicapés physiques.

Le docteur Rideau a fait deux conférences à l'Institut, l'une sur l'appareillage provisoire des paraplégiques et l'autre sur le traitement des dystrophies musculaires progressives. À Québec, il a donné au Centre Cardinal-Villeneuve une conférence sur la scoliose dans la dystrophie de Duchenne.

Le docteur Rideau a visité les services du docteur Gibson au Sick Children Hospital de Toronto, du docteur Raymond Lafontaine de l'hôpital Sainte-Justine, du docteur Louis Roy de Québec et du docteur Tremblay au Centre les Jardins Versailles.

LE DOCTEUR LOUIS DIONNE, SURGICAL TRAVELLER 1976

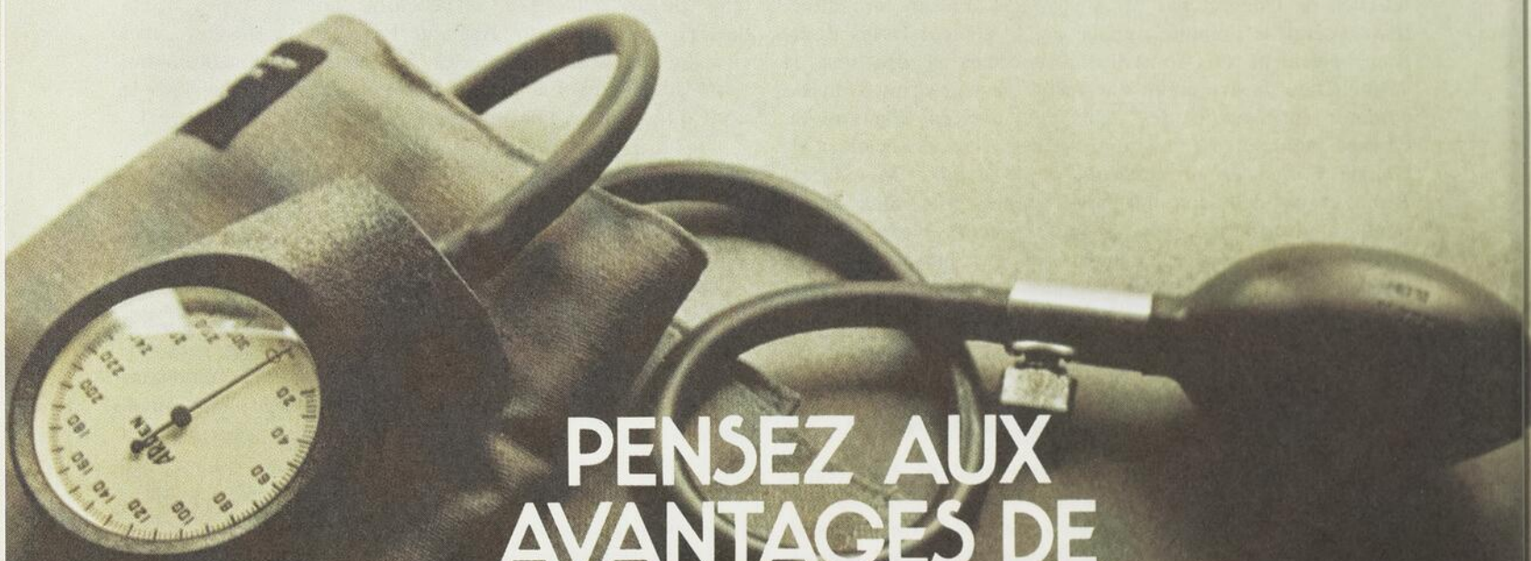
Le docteur Louis Dionne, chef du Service de chirurgie générale à l'Hôtel-Dieu de Québec, visitera plusieurs universités et centres hospitaliers de Grande-Bretagne, et il y prononcera aussi des conférences. Ce voyage de plus d'un mois est organisé par l'Association anglo-américaine "James IV Surgical Association Inc.". Cette association invite annuellement un jeune chirurgien comme professeur en Angleterre, aux États-Unis et au Canada. Le docteur Louis Dionne a ainsi été nommé "Surgical Traveller 1976".

(Au fil des événements, 20 mai 1976)

CONFÉRENCE À CALGARY DU DOCTEUR JEAN-BAPTISTE BOULANGER

Le docteur Jean-Baptiste Boulanger, président de l'Association canadienne de psychiatrie et professeur de psychiatrie à l'Université de Montréal, a donné, le 13 avril 1976, à l'Université de Calgary, une conférence intitulée: "Teaching behavioural sciences: goals, content and method".

SI VOUS DIAGNOSTIQUEZ UNE HYPERTENSION ESSENTIELLE



PENSEZ AUX AVANTAGES DE

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

EFFICACITÉ

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

PROTECTION DES ORGANES VITAUX

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

SIMPLICITÉ DE LA POSOLOGIE

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

CONVIENT À UNE GRANDE VARIÉTÉ D'HYPERTENDUS

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

*Marque déposée

SUPRES*

(méthyldopa et chlorothiazide)

INDICATIONS
Hypertension essentielle.

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

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

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

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

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

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

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

MONOGRAPHIE SUR DEMANDE

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

(MC-351a)

MEMBRE ACIM

*Marque déposée

Frosst

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

HONNEUR CONFÉRÉ AU DOCTEUR JACQUES GENEST

Le docteur Jacques Genest, directeur scientifique de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, vient d'être élu membre de la "Johns Hopkins Society of Scholars", créée en 1967 pour honorer les personnalités du monde des humanistes et des sciences, qui se sont distingués par l'importance et la qualité de leurs travaux.

Cet honneur lui a été décerné lors d'un déjeuner le 21 mai 1976, à l'Université Johns Hopkins de Baltimore.

(Communiqué)

LE DOCTEUR CLAUDE DE MONTIGNY, BOURSIER DU CENTENAIRE

On nous apprend que le docteur Claude de Montigny a été nommé le mois dernier Boursier du Centenaire par le Conseil de la recherche médicale du Canada.

Le docteur de Montigny a obtenu un Ph.D. (Sciences neurologiques) en 1974 de l'Université de Montréal. Il a reçu son "fellowship" du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada (psychiatrie) en 1975.

En tant que boursier du Centenaire le docteur de Montigny entreprendra des recherches en sciences neurologiques portant sur les bases neurobiologiques de la maladie mentale avec le docteur Aghajanian à l'Université de Yale aux États-Unis.

(Communiqué)

PRIX DU JOURNALISME MÉDICAL

Le jury du Prix du journalisme médical, financé par la Compagnie Ortho (Canada) limitée, a accordé récemment une mention honorable à M. Yanick Villedieu pour son article intitulé: « Maladies vénériennes: une question d'éducation », paru dans l'édition de novembre 1975 (pages 12 à 16) de *Québec Sciences*.

(Réseau, avril-mai 1976)

AIDE AU PROGRAMME SUR LES US ET ABUS DES DROGUES

Les docteurs Stephen Lewis Milstein, Jean-Marie Albert, Jack Altman et Madame Martine Beeguer de l'INRS-Santé ont obtenu une subvention de $270,000 du ministère de la Santé et du Bien-être afin de procéder, sur une période de trois ans à l'évaluation des programmes concernant les abus de drogues.

(Réseau, avril-mai 1976)

LISTE PARTIELLE DES CANDIDATS CERTIFIÉS AU PRINTEMPS DE 1976

Le secrétariat du Collège Royal des médecins et chirurgiens du Canada nous a adressé la liste officielle des candidats certifiés au printemps de 1976.

Le nombre des élus est trop considérable pour l'espace dont nous disposons dans ces colonnes, si bien que la liste qui suit se limite aux candidats francophones.

Ce sont, en médecine interne: les docteurs Jean-Pierre Beauchef et Michel Langelier, en cardiologie: le docteur

Depo-Medrol

reflète votre confiance depuis 1957

Posologie et mode d'administration

Voie intramusculaire:
Affections allergiques (pollinose, asthme, rhinite, réaction médicamenteuse) . 80 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.
Affections dermatologiques de nature allergique ..... 80 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 3 semaines.
Arthrite rhumatoïde ..... 40 à 120 mg
Au besoin, répéter l'injection dans un délai de 1 à 5 semaines.

Voie intra-articulaire—Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite. La dose doit dépendre de la dimension de l'articulation et de la gravité de la pathologie. Au besoin, les injections peuvent être répétées à intervalles de une à cinq semaines ou plus, selon le degré de soulagement obtenu avec la première injection.

Voici une posologie pouvant servir de guide:
Grosse articulation (genou, cheville, épaule) ..... 20 à 80 mg
Articulation moyenne (coude, poignet) ..... 10 à 40 mg
Petite articulation (métacarpo-phalangienne, inter-phalangienne, sterno-claviculaire, acromio-claviculaire) ..... 4 à 10 mg

Dans les bourses séreuses—Bursite sous-deltoïde, bursite prérotulienne, bursite de l'olécrâne. A injecter directement dans les bourses ..... 4 à 30 mg
Dans la plupart des cas aigus il n'est pas nécessaire de répéter l'injection.

Dans la gaine tendineuse—Tendinite, téno-synovite ..... 4 à 30 mg

Au sein des lésions—Aseptiser la région de la piqûre à l'aide d'un antiseptique approprié comme l'alcool à 70% et injecter 20 à 60 mg au sein de la lésion. Dans le cas de lésions étendues, il peut être nécessaire de répartir la dose (variant de 20 à 40 mg) et de faire des injections locales multiples.

Avertissement: Les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie générale et locale doivent être respectées. Faire les injections intramusculaires profondément dans le muscle fessier. Les injections intrasynoviales doivent être faites avec soin, après localisation anatomique précise. Prendre bien garde d'éviter les principaux nerfs et vaisseaux. Pour éviter une administration intravasculaire accidentelle, ne pas négliger d'aspirer avant d'injecter. Ne pas administrer superficiellement ou par voie sous-cutanée les doses indiquées par voie intramusculaire. Une documentation détaillée est envoyée sur demande.

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

Aussi disponible: Depo-Medrol avec lidocaïne

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

Références:
1. Miller, J. (1971). Curr. Ther. Res., *13*:188.
2. Dubois, E. L. (mars 1958). Symposium: "Newer Hydrocortisone Analogs", p. 509.
3. Bain, L. S. et coll. (1967). Annals of Phys. Med., 9:49.
4. Lewin, R. A. (1968). Brit. J. Clin. Pract., 22:203.

741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365.1

Upjohn

MEMBRE ACIM

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

Depo-Medrol

reflète votre confiance depuis 1957



se distingue par:

- **index thérapeutique exceptionnel**[1]
- **moins de risque d'atrophie musculaire**[2]
- **moins de risque d'inhibition de la fonction surrénalienne**[3, 4]
- **voies d'administration multiples**

• intra-articulaire • intramusculaire • dans les bourses séreuses • péri-articulaire • au sein des lésions • intra-rectale • dans les gaines tendineuses • dans les ganglions • intra-rachidienne

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

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE
Upjohn
SUR LES STÉROIDES

Aussi disponible: Depo-Medrol avec lidocaïne
(pour injection dans les articulations, les bourses séreuses, les gaines tendineuses et les ganglions seulement).

Présentation: Fioles de 1, 2 et 5 ml. Chaque ml renferme 40 mg d'acétate de méthylprednisolone et 10 mg de chlorhydrate de lidocaïne.

741 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL MARQUE DE COMMERCE: DEPO CF 7365.1 MEMBRE ACIM

MEDROL

Corticothérapie à longue ou à brève échéance

COMPRIMÉS DE MEDROL À POSOLOGIE ALTERNÉE

pour le traitement prolongé de l'inflammation



Avantages de la corticothérapie classique plus réduction des réactions secondaires telles que:

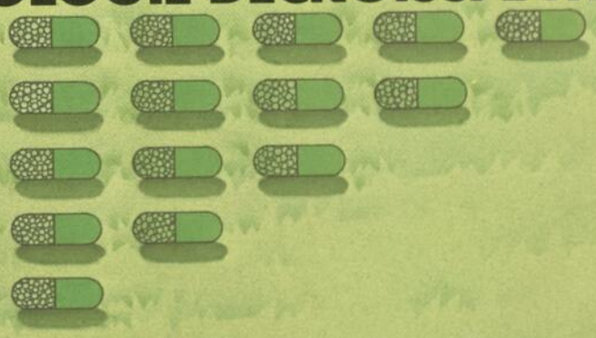
- syndrome de Cushing
- suppression de la fonction hypophyso-surrénale
- retard de croissance chez l'enfant
- symptômes de sevrage des corticostéroïdes

Mise en garde: Il importe de respecter les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie par voie générale. Documentation détaillée envoyée sur demande.

Présentation: Comprimés de méthylprednisolone à 2 mg en flacons de 100; comprimés à 4 mg en flacons de 30, 100 et 500; comprimés à 16 mg en flacons de 15 et de 100.

MEDROL MEDULES À POSOLOGIE DÉCROISSANTE

pour le traitement de courte durée



Dosepak de 15 capsules facilite la réduction de la posologie

- prompte disparition des symptômes grâce à l'intensité initiale de l'activité corticostéroïde
- libération intestinale pour minimiser l'irritation gastrique
- réduction graduelle de la posologie, donc moins de risque de réactions secondaires inhérentes aux corticostéroïdes

Mise en garde: Il importe de respecter les précautions et contre-indications inhérentes à la corticothérapie par voie générale. Documentation détaillée envoyée sur demande.

Présentation: Dosepak de quinze capsules de méthylprednisolone à 4 mg. *Autres formats:* Flacons de 100 capsules à 2 mg et flacons de 30, 100 et 500 capsules à 4 mg.

UN PRODUIT DE LA RECHERCHE Upjohn SUR LES STÉROÏDES

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

7511 MARQUE DÉPOSÉE: MEDROL. MEDULES MARQUE DE COMMERCE: DOSEPAK CF 6825.2

MEMBRE ACIM

Denis Hamel, en anesthésie: les docteurs Yves Brossard et Jacques Linteau, en dermatologie: le docteur Lise Brulotte Lapointe, en pédiatrie: les docteurs Jacques-Robert Baillargeon et Louise Desmarchais, en radiologie diagnostique: le docteur Joseph Adrien Bernard et I.K.Y. Youssef, en anatomie-pathologique: le docteur Georges Paul Dionne, en chirurgie générale: le docteur Vincent Echave, en obstétrique et gynécologie: le docteur H.A. Blanchette, en chirurgie orthopédique: le docteur Luc Pilon, en oto-rhino-laryngologie: le docteur Jacques Tardif, en hématologie pathologique: le docteur Victor Petro Ghobril.

LE CONSEIL DES MÉDECINS ET DENTISTES DE L'HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR

Suite à l'élection tenue lors de l'assemblée générale annuelle du Conseil des médecins et dentistes de l'hôpital du Sacré-Cœur, voici la formation du nouveau comité exécutif: président: docteur Germain Beauregard, 1er vice-président: docteur Robert Primeau, 2e vice-président: docteur Gilles Paquin, secrétaire: docteur Pierre Lefebvre, trésorier: docteur Michel Allard.

(Communiqué)

LE 49e CONGRÈS DE L'A.M.L.F.C., À L'AUTOMNE 1976

Le 49e Congrès de l'A.M.L.F.C. aura lieu à l'hôtel Champlain de Montréal les 6, 7, 8 et 9 octobre 1976.

Le Comité d'organisation du 49e congrès est composé des docteurs Jacques Cantin, directeur, Marcel Rheault, adjoint au directeur, Yvan Boivin, secrétaire, Gérard Tremblay, adjoint au secrétaire et Gaston Ostiguy, directeur scientifique.

Les docteurs Jacques Cantin, Marcel Rheault, Yvan Boivin et Gaston Ostiguy font partie du Conseil des médecins et dentistes de l'Hôtel-Dieu et le docteur Gérard Tremblay est membre du Conseil des médecins et dentistes de l'hôpital du Sacré-Cœur de Cartierville.

RECHERCHE CONTRE LA LÈPRE À L'INSTITUT ARMAND FRAPPIER

Le directeur de l'Institut Armand-Frappier, le docteur Aurèle Beaulnes, a été nommé directeur du Conseil canadien contre la lèpre; ce dernier conseil maintient des liens étroits avec l'ACDI et le CRDI.

(Réseau, avril-mai 1976)

LE VACCIN BCG — ADJONCTION AU TRAITEMENT DU CANCER ET AGENT PROMETTEUR DE PRÉVENTION DU CANCER

L'Institut Armand-Frappier a organisé les 22 et 23 avril derniers, un symposium international sur « la situation actuelle du BCG dans l'immunothérapie du cancer », en hommage au professeur Armand Frappier qui a consacré sa vie à l'étude du BCG. Plus de cent pionniers et chercheurs dans le champ de l'immunoprévention et de l'immunothérapie du cancer ont répondu à l'invitation du professeur Gilles Lamoureux.

Après quelques mots de bienvenue par le docteur Aurèle Beaulnes, le directeur de l'Institut, le professeur Armand Frappier décrivit brièvement la nature du BCG en relation avec les effets non spécifiques de ce vaccin dans la prévention et l'immunothérapie du cancer. Les premières données sur le succès de l'immunothérapie dans le cancer au moyen du vaccin BCG chez l'animal et l'homme se sont accumulées progressivement depuis les travaux de B.N. Halpern, L.J. Old, P. Lemonde, G. Mathé, D.L. Morton et autres, et, dans le cas de la prévention du cancer par le BCG, ceux de Lise Davignon et A. Frappier.

Des discussions de la table ronde, présidée par H.E. Taylor, il ressort que l'immunothérapie par le BCG constitue une très importante adjonction à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique anticancéreux.

Le professeur G. Mathé a apporté de nouveaux résultats immunothérapeutiques obtenus au moyen du BCG dans les néoplasies hématologiques comme la *leucémie lymphoïde* et le *lymphome malin: absence de rechute tardive* et *différences marquées dans la survie* au bénéfice des patients traités par le BCG. R.L. Powles a aussi présenté une contribution significative dans le domaine de la *leucémie myéloïde* dont le type est plus résistant. J.W. Thomas et coll., dans le cas de *lymphosarcome non Hodgkinien,* et J. Sokal et coll. dans celui du *lymphome malin,* ont obtenu des résultats prometteurs.

D.L. Morton et coll., dans le cas des *tumeurs solides* de la peau comme le *mélanome,* ont obtenu des résultats spectaculaires. Le dernier essai clinique par échantillonnage au hasard de ces auteurs révèle une *confirmation indéniable* des *effets bénéfiques* d'injections intra ou extratumorales de BCG chez les patients immunocompétents, avec survie prolongée.

Semblablement, ces auteurs ont montré les effets bénéfiques du BCG lorsque administré dans l'organisme par scarification à des patients atteints de *mélanome avec métastases ganglionnaires.*

R.E. Falk et coll. et J.U. Gutterman et coll. ont montré, dans des études historiques effectuées par échantillonnage au hasard, *des différences très impressionnantes et très constantes de survie* après traitement chirurgical et immunothérapie par le BCG au bénéfice de patients souffrant de *néoplasmes intestinaux,* de *carcinome colorectal* ou de *carcinome du sein disséminé,* spécialement lorsque le traitement par le BCG était *associé à la chimiothérapie.*

Des *rémissions spectaculaires et des survies prolongées* ont été obtenues par A. Morales et coll. au moyen de l'immunothérapie par le BCG dans le *cancer de la vessie.* Des résultats prometteurs ont été acquis par D. Eidinger et coll. dans les *tumeurs rénales,* ainsi que par M.G. Lewis et coll. dans *différentes tumeurs,* y compris le *mélanome.* A. MacDonald et coll. ont comparé *différentes modalités de traitement* par le BCG de deux sources différentes.

A.B. Miller, coordonnateur du projet par échantillonnage au hasard d'immunothérapie du *cancer du poumon* avec le BCG, a informé l'assemblée de la structure technique du projet et des problèmes reliés à une pareille entreprise à l'échelle nationale.

B. Zbar et coll. ont montré que le contrôle du cancer et la survie sont mieux assurés chez l'animal de laboratoire, quand le BCG est donné quelques jours avant la chirurgie.

Des effets immunothérapeutiques encourageants ont aussi été obtenus avec des fractions du BCG (M.A. Wainberg et D.W. Weiss, E. Ribi et coll., C. Bona).

D'autres facteurs ont besoin de clarification, tels la posologie, l'association de l'immunothérapie par le BCG avec la chimiothérapie ou avec d'autres formes de traitements, les fractions actives, leur purification, la signalisation de la réponse immunitaire, la recherche d'un antigène commun entre le BCG et la tumeur mis en évidence par P. Minden (É.-U.), les caractéristiques immunothérapeutiques des souches-filles de BCG présentement utilisées. Expérimentalement, des effets ambivalents ou opposés du BCG ont été observés par P. Lemonde, entre les souris mâles et femelles, phénomène qui peut aussi apparaître dans le cas d'immunothérapie de tumeurs humaines (J. Sokal). Les cultures-filles du BCG furent dissociées entre deux phénotypes d'activités contraires dans des essais expérimentaux d'immunothérapie du cancer (R. Turcotte et M. Quevillon).

La toxicité du BCG paraît extrêmement faible aux doses ordinaires, et la dissémination de l'infection est limitée chez les animaux de laboratoire et chez l'homme (V. Portelance et M. Quevillon, C.F. McKhann).

G. Lussier a fait une revue des infections spontanées des animaux de laboratoire, infections qui peuvent affecter les résultats des expériences d'immunothérapie. R. Huchet a approfondi l'étude du mécanisme d'action du BCG et montré l'importance du rôle des macrophages.

En ce qui regarde la prévention du cancer au moyen du BCG, dont L. Davignon et A. Frappier avaient présenté les premières études en 1970, confirmées par après par S.R. Rosenthal, bien qu'il soit considéré trop précoce d'en recommander l'usage général, tous les participants ont admis que cela puisse devenir un but très désirable.

(Communiqué)

SÉANCE DE LA SOCIÉTÉ DE CYTOLOGIE DE MONTRÉAL

Le thème de la séance du 29 mai 1976, de la Société de cytologie de Montréal portait sur le dépistage et le diagnostic des lésions pulmonaires du poumon.

La séance a eu lieu à l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Le programme réunissait les conférenciers suivants: les docteurs Geno Saccomanno (la métaplasie épidermoïde, les cancers du poumon et les tumeurs métastatiques), Lewis B. Woolner (la cytopathologie des cancers pulmonaires au début), les docteurs Pierre Nadeau, Madame Armande Brosseau-Mezei et le docteur Yvon Boivin (modérateur). Les docteurs Saccomanno et Woolner ont présenté, chacun d'entre eux, un corrollaire à leurs travaux du matin.

ENTENTE ENTRE L'INSTITUT ARMAND-FRAPPIER ET L'INSTITUT PASTEUR

Un protocole d'entente permettra des échanges de professeurs et de stagiaires entre le Département de virologie de l'Institut Pasteur de Paris et l'I.A.F.

(Réseau, avril-mai 1976)

LE DOCTEUR SYLVIE MARCOUX REÇOIT LE PRIX HORNER

Le docteur Sylvie Marcoux reçoit une médaille Horner pour avoir rédigé la meilleure thèse axée sur la pédiatrie parmi les finissants en médecine. Elle fait présentement son internat à l'Hôtel-Dieu de Québec. La présentation a été faite par MM. Henri Bélanger, représentant Horner, le doyen de la faculté, le docteur Yves Morin et Roger Lavoie, secrétaire du Comité des bourses de la faculté de médecine de l'Université Laval.

(Communiqué)

RIEN NE VAUT MIEUX QUE L'EXEMPLE : DÉFENSE DE FUMER... À L'UNIVERSITÉ LAVAL

Dans un but de promotion de la santé des membres de la communauté universitaire, une réglementation interdisant de fumer... lors des cours, des réunions et des séances de travail a été adoptée par les membres du Conseil de l'Université Laval réunis en assemblée le mardi 11 mai dernier.

Cette proposition est venue de la Faculté de médecine de l'Université et correspond, de l'avis même de cette faculté, au rôle d'exemple, d'entraînement et de stimulation que doit jouer l'Université à l'endroit de la société qu'elle dessert. De plus, cette proposition est la conséquence logique de nombreuses études faites au Québec (plus de 55% de la population québécoise fait usage du tabac), au Canada, aux États-Unis et dans plusieurs autres pays qui ont démontré l'effet nocif du tabac sur la santé des humains. Finalement en plus d'avoir un impact direct sur la propreté et la protection des meubles et immeubles de l'Université cette politique permettra le respect de la liberté des non-fumeurs.

Aucune mesure « punitive » n'a été prévue pour les « hors la loi » sinon qu'ils seront invités à quitter les lieux « sacrés » et à se rendre aux endroits réservés aux fumeurs.

Au cours des mois à venir l'Université entreprendra une mini-campagne de publicité destinée à appuyer cette politique de « défense de fumer ».

(Au fil des événements, 20 mai 1976)

LA FONDATION MÉRIEUX DE LYON

La Fondation Mérieux, créée à Lyon en 1967, vient de proposer à l'IAF un don de 1 million de nouveaux francs français, soit environ $210,000.

Cette somme serait affectée en parties égales au développement des recherches sur les mycobactéries et sur la lèpre en particulier, et à la mise en place de l'Agence Africaine pour la médecine préventive.

(Réseau, avril-mai 1976)

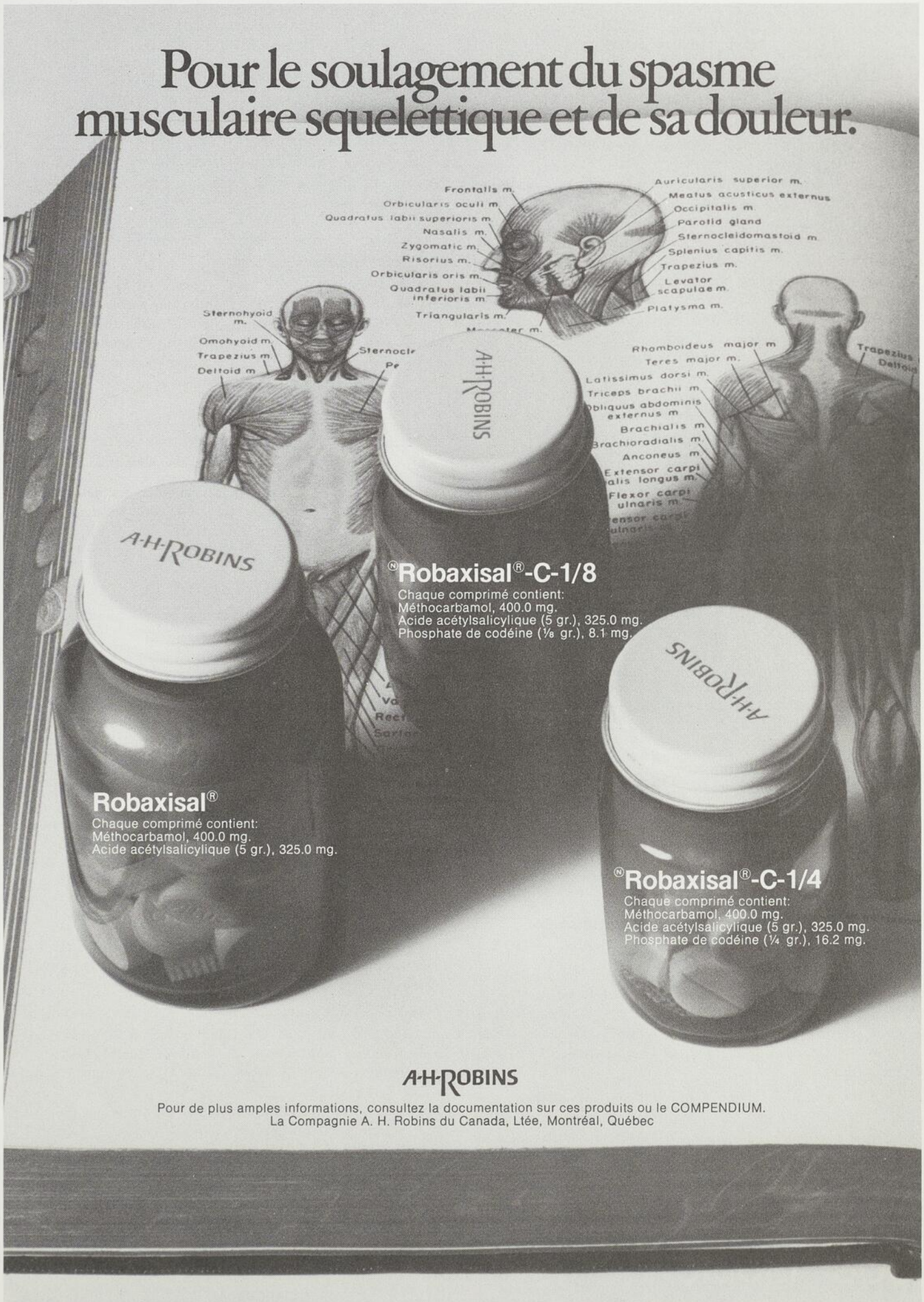
LE CONGRÈS DES SOCIÉTÉS SAVANTES TENU À QUÉBEC

Le Congrès des sociétés savantes s'est tenu à Québec du 23 mai au 5 juin 1976.

Les délégués d'une soixantaine de sociétés savantes ont participé à ce congrès.

(Au fil des événements, 20 mai 1976)

Pour le soulagement du spasme musculaire squelettique et de sa douleur.



Robaxisal®
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol, 400.0 mg.
Acide acétylsalicylique (5 gr.), 325.0 mg.

(N)Robaxisal®-C-1/8
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol, 400.0 mg.
Acide acétylsalicylique (5 gr.), 325.0 mg.
Phosphate de codéine (⅛ gr.), 8.1 mg.

(N)Robaxisal®-C-1/4
Chaque comprimé contient:
Méthocarbamol, 400.0 mg.
Acide acétylsalicylique (5 gr.), 325.0 mg.
Phosphate de codéine (¼ gr.), 16.2 mg.

A·H·ROBINS

Pour de plus amples informations, consultez la documentation sur ces produits ou le COMPENDIUM.
La Compagnie A. H. Robins du Canada, Ltée, Montréal, Québec

LE TRAITEMENT MÉDICAL DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La séance a eu lieu le 19 juin 1976, au Holiday Inn Centre Ville, 420 ouest, Sherbrooke, Montréal

Les conférenciers invités étaient les docteurs V. Beroniade, M.D. D.Sc. Médicales, néphrologue, professeur Faculté de l'Université de Montréal, Hôtel-Dieu de Montréal et de l'Institut de recherches cliniques; Louis Dufresne, M.D., FRCP(C), CSPQ Méd., interne et néphrologie, professeur adjoint département médecine, Université de Montréal, néphrologue attaché au Centre de recherches de l'hôpital Saint-Luc; M. Houde, M.D., CSPQ, néphrologue, responsable de la section d'hypertension de l'hôpital Maisonneuve, Rosemont; L. Lapierre, M.D., FRCP(C), CSPQ, professeur agrégé Université de Montréal, néphrologue, Service de néphrologie de l'hôpital Notre-Dame; P. Larochelle, M.D., Ph.D., FRCP(C), médecine interne, directeur de la Clinique d'hypertension de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, et J. Marc-Aurèle, M.D., FCRP(C), professeur agrégé Université de Montréal, néphrologue, chef du Service de néphrologie de l'hôpital du Sacré-Cœur de Cartierville.

Voici le programme: Introduction: docteur V. Beroniade. Étiopathogénie de l'H.T.A.: docteur J. Marc-Aurèle. Pharmacologie des substances antihypertensives: docteur P. Larochelle. Traitement de l'H.T.A. et adaptation du traitement antihypertensif à certaines conditions pathologiques particulières: docteur V. Beroniade. Traitement de la crise hypertensive: docteur L. Lapierre. L'hypertension chez l'insuffisant rénal: docteur L. Dufresne. Complications de la thérapie antihypertensive: docteur M. Houde.

ÉLECTIONS DU COMITÉ EXÉCUTIF DE L'ASSOCIATION MÉDICALE DU QUÉBEC

L'Association médicale du Québec a procédé, lors de son assemblée générale annuelle tenue à Montréal le 15 mai 1976, au choix des membres de son comité exécutif, qui sera dorénavant constitué des docteurs Sylvain Laporte, président, Marcien Fournier, président du conseil, Claude d'Amours, 1er vice-président, Everett L. Coffin, 2e vice-président, Lorraine Trempe, secrétaire, Fabien Poulin, trésorier, Jean-Paul Couture, président sortant de charge.

ASSEMBLÉE ANNUELLE DE L'ASSOCIATION DES FACUTÉS DE MÉDECINE DU CANADA — 1976

L'assemblée annuelle de l'Association des facultés de médecine du Canada aura lieu à l'hôtel Bayshore Inn de Vancouver du 3 au 5 octobre 1976. Les séances plénières le 4 octobre auront lieu au Woodward Instructional Resources Centre sur le campus de l'Université de la Colombie Britannique.

Les associations ayant leur réunions conjointement avec celle de l'AFMC sont les suivantes: l'Association canadienne des hôpitaux d'enseignement, l'Association des facultés dentaires du Canada, l'Association des doyens de pharmacie du Canada, l'Association canadienne des internes et résidents, l'Association canadienne des Écoles universitaires de Nursing et l'Association canadienne des Écoles universitaires de réadaptation.

(Communiqué)

LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DES SPÉCIALISTES EN ÉDUCATION SANITAIRE

La capitale du Canada accueillera plus de 1,000 délégués de 70 pays à l'occasion de la IXe Conférence internationale d'éducation pour la santé qui se tiendra du 29 août au 3 septembre 1976.

Le programme de la conférence comprendra des discussions sur divers aspects du thème principal: l'éducation et les politiques sanitaires dans le cadre de la dynamique du développement. Figureront parmi les participants des représentants des professions de la santé, des organismes bénévoles et gouvernementaux.

L'honorable Marc Lalonde, ministre de la Santé nationale et du Bien-être social, prendra la parole lors de la séance d'ouverture le dimanche soir 29 août au Centre national des Arts. Le professeur Raoul Senault de Paris (France), président de l'Union internationale d'éducation pour la santé, présidera la conférence.

(Communiqué)

ÉLECTIONS À LA FÉDÉRATION DES MÉDECINS RÉSIDENTS ET INTERNES DU QUÉBEC

Lors de la dernière assemblée générale des délégués de la Fédération des médecins résidents et internes du Québec, le docteur Jacques Denis a été élu président; il est actuellement médecin résident à l'Institut de cardiologie de Montréal.

Le docteur Réal Lebeau a été élu secrétaire; il est actuellement résident en médecine interne à l'hôpital Notre-Dame de Montréal.

LE 9e CONGRÈS NATIONAL DE L'ASSOCIATION DES HÔPITAUX DU CANADA

Le 9e Congrès national de l'Association des hôpitaux du Canada a eu lieu du 16 au 19 juin 1976 à Ottawa sous la présidence active de M. Lucien Lacoste, directeur général de l'hôpital Notre-Dame de Montréal.

À ce congrès, le prix George Findlay Stephens Memorial a été décerné à M. Paul-Émile Olivier, directeur général de l'hôpital Jean-Talon de Montréal.

AU CENTRE LOUIS-HIPPOLYTE-LAFONTAINE

Le Centre Louis-Hippolyte-Lafontaine de Montréal a ouvert ses portes au grand public, le 24 mai 1976 dans le but de « démythifier » les maladies mentales.

Dans ce but, certains pavillons du Centre hospitalier ont changé de nom. Il y a, maintenant, le pavillon Guil laume Lahaise, ainsi appelé en souvenir du psychiatre qui a œuvré à l'hôpital dit Saint-Jean-de-Dieu pendant 35 ans et qui fut également connu sous son pseudonyme: Guy Delahaye, poète; il y a aussi le Pavillon Dominique Bédard, qui a donné son nom de psychiatre à l'enquête gouvernementale tenue en 1961 sur les hôpitaux psychiatriques. Deux anciens malades renommés: Louis Riel et Émile Nelligan ont été choisis pour désigner les pavillons qui portent leur nom.

Le docteur Denis Lazure, directeur général du Centre Louis-Hippolyte-Lafontaine, présidait la cérémonie.


"Les belles
nuits font
les beaux jours"
Eugène Scribe
Noludar* 300
la réponse
à l'insomnie
Consultez page 1119
pour résumé posologique
*Marque déposée du méthyprylone Roche
®Marque déposée
Renseignements sur demande
Hoffman-La Roche Limitée, Vaudreuil, Quebec

PRÉVENTION ET ENVIRONNEMENT

Au cours du 9e Congrès de l'Association des hôpitaux du Canada, on a créé un service *Prévention et environnement* dans le but d'améliorer la qualité de la vie en général dans le secteur hospitalier: bien-être et sécurité du malade, sécurité du travailleur, hygiène et qualité de l'environnement.

Le travail se fera par le recueil des données, les travaux de recherche, l'étude des lois et règlements des gouvernements concernant la prévention et l'environnement.

Le service dirigera aussi un système d'information, un centre de documentation et de références avec documents écrits et audio-visuels.

Le service a également fondé une revue intitulée: *Vie.*

(Communiqué)

LE CONGRÈS INTERNATIONAL D'ANESTHÉSIE ET RÉANIMATION À QUÉBEC EN 1977

Le congrès annuel de l'Association des anesthésistes-réanimateurs, et le congrès international d'anesthésie-réanimation se tiendront à Québec les 28, 29 et 30 avril 1977. Il prendra alors une dimension internationale, puisqu'il réunira les anesthésistes-réanimateurs des pays francophones : la France, la Belgique, la Suisse à leurs confrères du Québec.

ASSEMBLÉES MÉDICALES CANADIENNES

L'Association des facultés de médecine du Canada

La réunion annuelle de l'Association des facultés de médecine du Canada aura lieu du 4 au 6 octobre 1976, au Bayshore Inn, Vancouver.

La Société canadienne d'allergie

La réunion de la Société canadienne d'allergie et d'immunologie clinique a eu lieu à Vancouver les 24, 25 et 26 juin 1976.

La Société canadienne des anesthésistes

La Société canadienne des anesthésistes a eu lieu à l'hôtel Reine Elizabeth de Montréal du 20 au 24 juin 1976.

L'Association canadienne des médecins microbiologistes

La réunion annuelle de l'Association canadienne des médecins microbiologistes a eu lieu à Halifax du 26 au 30 juin 1976.

L'Association canadienne des radiologistes

L'assemblée de l'Association canadienne des radiologistes s'est tenue à l'hôtel Québec Hilton du 12 au 17 juin 1976.

Le Congrès canadien des sciences neurologiques

Le Congrès canadien des sciences neurologiques s'est tenu au Holiday Inn de Winnipeg du 23 au 26 juin 1976.

La Société canadienne d'ophtalmologie

L'assemblée annuelle de la Société canadienne d'ophtalmologie a eu lieu au Québec Hilton du 6 au 9 juin 1976.

La Fédération canadienne des sociétés de biologie

L'assemblée annuelle de la Fédération canadienne des sociétés de biologie a eu lieu à Halifax du 15 au 18 juin 1976.

La Société canadienne d'oto-rhino-laryngologie

La réunion annuelle de la Société canadienne d'oto-rhino-laryngologie a eu lieu à Vancouver les 24, 25 et 26 juin 1976.

L'Association canadienne d'hygiène publique

La réunion annuelle de l'Association canadienne d'hygiène publique s'est tenue à l'Hôtel Beauséjour de Moncton du 22 au 25 juin 1976.

La Société canadienne des chirurgiens plastiques

La séance annuelle de la Société canadienne des chirurgiens plastiques a eu lieu à Halifax du 26 au 30 mai 1976.

La Société canadienne de thoracologie

L'assemblée annuelle de la Société canadienne de thoracologie a eu lieu au Hyatt Regency de Vancouver du 20 au 23 juin 1976.

L'Association canadienne d'urologie

L'Association canadienne d'urologie s'est tenue à London, Angleterre, du 22 au 25 juin 1976.

L'Association des obstétriciens et gynécologues du Canada

L'assemblée annuelle de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a eu lieu à l'hôtel Four Seasons de Toronto du 8 au 12 juin 1976.

L'Association canadienne de gastro-entérologie

L'Association canadienne de gastro-entérologie aura lieu du 26 au 29 janvier 1977 à Toronto.

La Société canadienne de chirurgie de la main

La séance annuelle de la Société canadienne de chirurgie de la main aura lieu à Toronto du 26 au 29 janvier 1977.

La Société canadienne de néphrologie

La Société canadienne de néphrologie aura lieu à Toronto du 26 au 29 janvier 1977.

La Société canadienne de microcirculation

Cette société aura sa réunion annuelle du 26 au 29 janvier 1977 à Toronto.

La Société canadienne d'hématologie

Cette société tiendra son assemblée du 26 au 29 janvier 1977 à Toronto.

La Société canadienne de recherches cliniques

L'assemblée annuelle de cette société est annoncée pour les 26, 27, 28 et 29 janvier 1977; elle se tiendra à Toronto.

La Société canadienne de rhumatologie

La Société canadienne de rhumatologie se réunira à Toronto du 26 au 29 janvier 1977.

L'Association canadienne de médecine physique et de réadaptation

L'association tiendra son assemblée annuelle à Toronto du 26 au 29 janvier 1977.

L'Association canadienne de chirurgie infantile

L'association tiendra sa séance annuelle à Toronto du 26 au 29 janvier 1977.

CONGRÈS ANNUEL DE LA SOCIÉTÉ CANADIENNE DES ANESTHÉSISTES

Le congrès annuel de la Société canadienne des anesthésistes a eu lieu du 20 au 24 juin 1976 à l'hôtel Reine Elizabeth de Montréal sous la présidence du docteur J.H. Lawrence de Renforth, N.B.

Le programme scientifique du 21 juin portait sur l'enseignement médical continu étudié en symposium: *L'anesthésie et le malade cardiaque*. Les participants étaient les docteurs J.G. Maillé, président (introduction), J. Sandison (surveillance du malade cardiaque), J.P. Blackburn (effets vasculaires des myorésolutifs), S. Estanove (effets hémodynamiques de la neuroleptanalgésie), I. Dyrda (histoire naturelle de la maladie coronarienne et approche thérapeutique), D.C. Finlayson (conduite de l'anesthésie chez le cardiaque), R. Meloche (répercussions postopératoires du cardiaque), B. Laver (la circulation pulmonaire et la fonction ventriculaire droite).

Le programme du 22 juin sous la présidence du docteur D. Skene comprenait les participants suivants: A.B. Dobkin, R.A. Millar, T.H. Stanley, W.W. Stoyka, K. Konchigeri, W.E. Spoerel, D.M.M. Gillies, R.L. Knill, C.E. Hope, J.P. Blackburn, A.M. Dolan et D.J. Steward.

Il y eut aussi le concours de résidents: Sanchez, Jarvis, Au, MacLeod, Boyce, Byrick, Pottecher et M. Leclerc.

La conférence annuelle du Collège Royal a été donnée par le professeur Myron B. Laver.

Le programme du 24 juin était sous la présidence du docteur G. Houle avec la participation des docteurs Evers, Moffitt, Teasdale, Matsuki, Brebner, Wong, McQueen et J.P. Munroe.

Il y eut ensuite un forum clinique présidé par le docteur Marcel Boulanger auquel prirent part les docteurs Matthews, Bain, Houle, Wrigley, Lamarche et Wade.

Le comité scientifique du congrès était composé des docteurs K.M. Leighton, président, Cervenko, Marcel Boulanger, C.E. Hope et D.S. Skene.

Motrin
(ibuprofène)

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

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

Précautions: Etre prudent chez les malades ayant des antécédents d'ulcération gastro-intestinale.
Il a été rapporté que l'ibuprofène a été associé à une amblyopie toxique. Il importe donc d'avertir les sujets traités à l'ibuprofène de consulter leur médecin, en cas de troubles de la vue, quels qu'ils soient, pour subir un examen ophtalmologique complet. Discontinuer le traitement en cas de signe d'amblyopie toxique.

Réactions défavorables: Les réactions défavorables suivantes ont été constatées chez certains malades traités à l'ibuprofène.
Appareil gastro-intestinal: Nausées, vomissement, diarrhée, constipation, dyspepsie, douleur épigastrique et selles positives au gaïac. Il y a eu quelques cas d'ulcération gastrique ou duodénale, dont certains avec complication de saignement ou perforation.
Système nerveux central: Vertige, étourdissement, céphalée, anxiété, confusion mentale et dépression.
Réactions ophtalmologiques: Certains malades prenant l'ibuprofène ont eu la vue trouble et d'autres, rares du reste, ont eu des hallucinations visuelles. De plus, trois cas d'amblyopie toxique associée à l'ibuprofène ont été publiés. Bien que les médecins responsables n'aient pas pu établir un rapport définitif entre la cause et l'effet, ils ont considéré ces cas comme étant reliés à la médication. La condition se caractérisait par une diminution de l'acuité visuelle et une difficulté à distinguer les couleurs. D'autres troubles (généralement un scotome central de la rétine) ont été observés au cours de l'examen du champ visuel. Ces symptômes sont disparus après que le traitement fut discontinué.
Réactions cutanées: Eruptions maculo-papuleuses, urticaire et prurit généralisé ont été signalés au cours du traitement à l'ibuprofène. Des cas d'oedème ont également été signalés de temps à autre.

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

Symptômes et traitement du surdosage: Un cas de surdosage fut rapporté. Un enfant âgé d'un an a ingéré 1200 mg d'ibuprofène et n'a subi aucune réaction fâcheuse sauf une somnolence le lendemain. Les niveaux sanguins d'ibuprofène ont atteint 711 µg/ml, ce qui est considérablement supérieur à ceux de 90 µg/ml qui ont été enregistrés auparavant comme étant les niveaux les plus élevés chez des adultes ayant reçu une dose orale unique de 800 mg. Le niveau de la TGPS a été de 72, neuf jours après l'ingestion d'ibuprofène. On ne connaît aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, il importe de prendre aussitôt les mesures requises pour enrayer la progression de l'absorption et pour maintenir le débit urinaire. Le médicament s'élimine rapidement, et l'excrétion est virtuellement complète en six heures.

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

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

762 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 8376.1

Upjohn

MEMBRE ACIM

LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
DON MILLS, ONTARIO

Parce que le traitement de l'arthrite dure des années



Motrin

efficace et bien toléré même après cinq années de traitement continu

"Nous avons surveillé pendant cinq ans plus de 1200 malades prenant de l'ibuprofène et avons conclu que ce médicament est un traitement efficace dans les affections rhumatismales."

Sheldrake, F.E. & coll. Articles. 13e Congrès International de Rhumatologie, Kyoto, Japon (Oct. 1973) p.56.

762 MARQUE DÉPOSÉE: MOTRIN CF 8376.1

Upjohn LA COMPAGNIE UPJOHN DU CANADA
DON MILLS, ONTARIO

MEMBRE ACIM

Renseignements posologiques à la page 993

éditorial

ORDRE DU JOUR : ÉTUDES SUR LE CANCER

Le présent numéro de *L'Union Médicale du Canada* consacre une large part de ses colonnes scientifiques au sujet toujours d'actualité : le cancer.

Encore trop de gens ignorent que le cancer est un mal qui ne pardonne pas quand il n'est pas reconnu et soigné dès son origine, alors qu'insidieusement, il prend racine sans se manifester par des symptômes perceptibles par les malades.

On ne réalise pas en haut lieu que la recherche médicale dans le domaine de l'oncologie est fondamentalement prioritaire. Pourquoi les fondations privées bien dirigées comprennent-elles que leur aide est constamment, beau temps, mauvais temps, de toute urgence et n'en va-t-il pas de même de certains organismes officiels ou semi-officiels qui, tiraillés de tous les côtés, distribuent leurs octrois au compte-gouttes, sans égard aux conséquences finales ?

Le ministère de la Santé nationale et du Bien-être a parfaitement compris que, pour qu'un traitement du cancer puisse être efficace, il faut qu'il soit imposé vite et bien. *L'Union Médicale du Canada est fière* d'avoir été choisie pour diffuser en milieu médical francophone le Rapport Walton, qui vient tout juste d'être déposé et dont l'objectif majeur s'adresse à la lutte contre le cancer du col utérin, qui peut être guéri quand il est décelé précocement et traité adéquatement sans retard.

Le Rapport Walton a été rédigé par un groupe de médecins choisis sur la recommandation de sociétés prestigieuses qui réunissent en groupes d'études des savants versés en oncologie, en épidémiologie, en gynécologie, en pathologie cytologique et macroscopique, et en thérapeutique radiologique, nucléaire et chirurgicale.

Le Rapport Walton a été conçu par ces délégués, venus de presque toutes les provinces du Canada et réalisé avec le concours diligent et attentif de hauts fonctionnaires du ministère de la Santé nationale et du Bien-être.

La lecture, que ce groupe de travail propose à nos lecteurs, comprend de multiples aspects, sans oublier — honneur oblige — certains rappels historiques dont la monographie publiée en 1943 par Papanicolaou et Traut. Les conclusions et les recommandations que les membres du Comité d'études ont posées sont simples; elles sont fondées sur des bases statistiques à la largeur du Canada et sur les observations similaires relevées dans les pays occidentaux conscients de protéger leurs concitoyens.

Le Rapport Walton énumère les recommandations pratiques qui permettent d'orienter la conduite à tenir du médecin. Le cancer du col utérin est très fréquent chez la femme jeune; certaines de ses formes précoces se manifestent et peuvent être facilement reconnues par celui qui sait voir et manier avec adresse le colposcope, pour ainsi faire une biopsie microscopique valable et la diriger vers un laboratoire bien outillé.

L'Union Médicale du Canada, prise au jeu, a choisi pour accompagner le Rapport Walton, quelques travaux expérimentaux et cliniques sur le cancer et ses divers aspects. Ces articles pourront montrer une image impressionnante des travaux de recherche qui sont conduits dans nos laboratoires et dans nos cliniques spécialisées. L'accent thérapeutique, face aux épithéliomas du côlon, du rectum ou des ovaires, mérite une attention particulière, car ces variétés ne sont pas rares.

L'Union Médicale du Canada remercie le ministère de la Santé nationale et du Bien-être et le docteur Madeleine Blanchet du ministère des Affaires sociales du Québec de nous avoir fourni l'occasion de publier le Rapport Walton.

En fin de compte, on doit retenir qu'il est possible de diminuer d'une manière appréciable la mortalité due au cancer du col utérin.

Le remède : un dépistage précoce par la cytologie systématique à un rythme établi et par le traitement immédiat, dès le diagnostic posé.

Édouard DESJARDINS

article spécial

le dépistage du cancer du col utérin*

R.J. WALTON [1], Madeleine BLANCHET [2], D.A. BOYES [3], John CARMICHAEL [4], K.G. MARSHALL [5], A.B. MILLER [6] et D.W. THOMPSON [7]

FORMATION DU GROUPE DE TRAVAIL

À la suite d'une décision prise par la Conférence des sous-ministres de la Santé de former un Groupe de travail pour étudier les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus, le ministère de la Santé nationale et du Bien-être social invita l'Association canadienne des pathologistes, l'Association médicale canadienne, la Société canadienne des obstétriciens et gynécologues du Canada, l'Association des médecins de langue française du Canada, l'Association canadienne de l'hygiène publique et l'Association des infirmières du Canada de suggérer les médecins appropriés qui pourraient contribuer à une telle étude. Une invitation semblable fut envoyée à chaque sous-ministre de la Santé des provinces.

Une trentaine de noms ont été ainsi proposés et les sept auteurs ci-dessus mentionnés plus quelques hauts fonctionnaires du ministère formèrent le présent groupe de travail.

---

* Rapport du groupe de travail mandaté par la Conférence des sous-ministres de la Santé, Ottawa, Canada, mars 1976.

[1] Docteur R.J. Walton, président du groupe d'experts; professeur de radiologie, Université du Manitoba; vice-président médical, Centre des sciences sanitaires, Winnipeg, Manitoba.

[2] Docteur Madeleine Blanchet, chef du service des études épidémiologiques, direction générale de la planification, ministère des Affaires sociales, Québec, Qué.

[3] Docteur D.A. Boyes, professeur adjoint en obstétrique et en gynécologie, Université de la Colombie Britannique, directeur du laboratoire de cytologie, Institut du cancer de la Colombie Britannique, Vancouver, C.B.

[4] Docteur John Carmichael, professeur adjoint en obstétrique et en gynécologie, Université Queens, hôpital Hôtel-Dieu, Kingston, Ontario.

[5] Docteur K.G. Marshall, professeur adjoint de pathologie, doyen adjoint, faculté de médecine, ancien directeur, Division Macdonald Stewart en cytopathologie, Institut de pathologie, Université McGill, Montréal, Québec.

[6] Docteur A.B. Miller, directeur des services épidémiologiques, Institut national du cancer du Canada, Toronto, Ontario.

[7] Docteur D.W. Thompson, professeur adjoint de pathologie, Université de Toronto, directeur en cytopathologie, Hôpital général de Toronto, Toronto, Ontario.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur D.D. Gellman, directeur général, normes sanitaires, département de la Santé nationale et du Bien-être, édifice Jeanne-Mance, Ottawa, Ontario K1A 1B4.

liminaire

La décision de constituer le groupe d'experts fut prise par la Conférence des sous-ministres de la Santé lors d'une réunion en décembre 1973. Ce devait être le premier de plusieurs groupes d'experts qui présenteraient des rapports sur la situation de certains programmes et de certaines activités en matière de soins dont on mettait en doute l'efficacité. Le groupe d'experts s'est réuni pour la première fois en juin 1974. Il parut évident à ce moment qu'il y avait un certain désaccord entre les membres au sujet de la valeur des programmes de dépistage du cancer du col. À la suite d'un travail long et ardu et de plusieurs heures de délibération, ces désaccords furent résolus et le rapport final représente l'opinion unanime des membres.

Les recommandations du groupe d'experts portent sur des sujets tels la fréquence du dépistage, le contrôle de la qualité et les mécanismes de contrôle ultérieur. De l'avis du groupe d'experts les examens de dépistage qui se répètent d'année en année, pour les femmes dont les frottis vaginaux ont été trouvés normaux aux premiers examens, s'avèrent inutiles. Si la fréquence des examens de ces femmes est diminuée et si on recourt à une utilisation optimale des moyens offerts actuellement pour concentrer les efforts sur les sujets à risques qui ne sont pas présentement examinés du tout, nous croyons que les programmes canadiens de dépistage du cancer du col de l'utérus pourraient devenir beaucoup plus efficaces sans faire appel à un accroissement des ressources employées présentement.

Certaines des recommandations — par exemple celles qui traitent de la mise sur pied de laboratoires de grandes envergures et de services de registres nécessitent l'intervention de la part des gouvernements pour être appliquées. Cependant, la décision de modifier la fréquence des examens ne sera prise que si les spécialistes de la santé et, ce qui est encore plus important, le public en général sont persuadés que c'est une chose raisonnable. Compte tenu de ce fait, nous voulons recommander que le rapport bénéficie d'une vaste diffusion et d'une forte publicité et qu'on prenne les dispositions nécessaires pour l'expliquer aux journalistes qui rédigent des chroniques médicales pour les journaux, à la radio, à la télévision et dans les périodiques.

Je voudrais profiter de cette occasion pour remercier publiquement tous les membres du groupe d'experts du dévouement qu'ils ont apporté à leur travail et dans la production du rapport. Il faut aussi remercier les organismes qui les emploient, d'avoir bien voulu accepter de les voir consacrer à cette tâche les nombreuses heures nécessaires.

R.J. WALTON, M.B.Ch.B., F.R.C.P.

président du groupe d'experts
sur les programmes de dépistage
du cancer du col de l'utérus.

INTRODUCTION

Le Groupe de travail sur les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus fut constitué à la demande de la Conférence des sous-ministres de la Santé.

Au Canada, en 1972, 1,046 décès ont été attribués au cancer de l'utérus, dont 600 au cancer du col. Celui-ci est un problème majeur dans la santé publique, non pas tellement par suite du nombre de décès qui en résultent chaque année, mais plutôt parce que les décès qu'il cause étaient plus fréquents dans les années antérieures et de nombreux indices montrent que, si nous ne disposions pas de programmes de dépistage efficaces, le nombre de décès pourrait sensiblement augmenter dans les années à venir. Ces indices proviennent de certaines données épidémiologiques sur l'évolution et l'incidence de la maladie et de ses états précurseurs.

Heureusement, l'évolution du cancer du col de l'utérus se prolonge sur plusieurs années et ce fait permet de prévenir le développement des stades d'envahissement grâce à la détection et au traitement des stades précancéreux.

Les programmes de dépistage sont coûteux. Il faut donc les justifier à propos tant de leurs réalisations que de leur importance par rapport aux autres programmes. Il est également important d'évaluer de temps à autre leur efficacité. La plupart des programmes de dépistage du carcinome du col de l'utérus en Amérique du Nord ont eu pour caractéristique l'importance attachée à l'examen de dépistage effectué chaque année. On trouve des exemples de ce fait dans le Technical Bulletin nº 29, de février 1975, de l'American College of Obstetricians and Gynecologists et dans le rapport du comité spécial chargé par le ministre de la Santé nationale et du Bien-être social de donner son avis sur les contraceptifs à prendre par voie orale. Plusieurs femmes canadiennes subissent un examen de dépistage chaque année. D'autre part, bien qu'il y ait un accroissement soutenu dans le nombre d'examens de dépistage effectués, il demeure qu'un nombre considérable de femmes n'ont jamais participé à un programme de dépistage. De ce nombre il se peut qu'il y ait des femmes qui sont particulièrement exposées à contracter le cancer du col de l'utérus.

Il n'existait pas une raison particulièrement logique sur laquelle on s'était fondé pour recommander le dépistage répété à chaque année. Personne ne savait réellement ce que devait être une fréquence optimale de dépistage. Cependant l'état actuel de nos connaissances donne à penser que la plus grande partie de ce dépistage répété chaque année n'est pas nécessaire. Le cancer du col de l'utérus se manifeste rarement chez les femmes qui ont eu plusieurs frottis vaginaux normaux. L'efficacité des programmes sera améliorée et leurs coûts seront réduits grâce à des modifications appropriées de la fréquence des examens de rappel de ces femmes.

Le rapport renferme des recommandations précises au sujet de ces aspects du programme et il souligne l'importance de faire bénéficier de ce service les femmes les plus exposées au risque de cancer. L'adoption de ces recommandations contribuera au contrôle du carcinome du col de l'utérus au Canada sans qu'il faille augmenter les ressources actuellement consacrées à ce programme.

Termes utilisés dans ce rapport :

La CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (8e édition) contient un certain nombre de rubriques sous lesquelles on peut classifier le carcinome de l'utérus. Ce sont:

180 — tumeur maligne du col de l'utérus

181 — chorio-épithéliome

182 — autre tumeur maligne de l'utérus
- 182.0 — corps de l'utérus
- 182.9 — utérus, sans précision

234 — tumeur de l'utérus, de nature non précisée
- 234.0 — carcinome intra-épithélial du col de l'utérus
- 234.1 — col de l'utérus, autre
- 234.9 — parties autres et sans précision.

Le présent rapport porte avant tout sur l'épithélioma spino-cellulaire du col de l'utérus et sur son signe avant-coureur: le carcinome intra-épithélial du col de l'utérus. Ceux-ci, ainsi que l'adénosarcome du col de l'utérus, correspondent respectivement aux rubriques 180 et 234.0 de la C.I.M.A. À cause des problèmes de vérification dont fait état le cha-

pitre II, le rapport doit aussi porter sur les rubriques 182.0 et 182.9. Étant donné que les termes officiels de toutes ces rubriques sont un peu lourds et que leur répétition serait fastidieuse, nous avons utilisé un certain nombre de synonymes pour des motifs de style. Par exemple:

180 — la tumeur maligne du col de l'utérus est aussi nommée carcinome du col et cancer envahissant du col de l'utérus;

182.0 — la tumeur maligne du corps de l'utérus est aussi nommée carcinome du corps ou carcinome du corps de l'utérus, ou carcinome de l'endomètre;

182.9 — la tumeur maligne de l'utérus, sans précision, est aussi nommée carcinome de l'utérus, sans précision.

Les mots carcinome et cancer sont utilisés indifféremment. À moins d'indications contraires, le rapport traite de l'épithélioma spino-cellulaire du col de l'utérus, et non des autres genres de carcinomes.

On est prié de remarquer que deux affections, rarement décelées auparavant, sont identifiées par suite des programmes de dépistage. Il s'agit du carcinome envahissant occulte (c'est-à-dire asymptomatique) et du carcinome micro-envahissant, qui est aussi d'ordinaire asymptomatique. En un certain sens, ce sont des maladies « nouvelles » pour lesquelles n'existent pas de rubriques de la C.I.M.A., bien qu'elles soient presque toujours codifiées sous la rubrique 180 de la C.I.M.A.: tumeur maligne du col de l'utérus.

Chapitre I

FONDEMENT THÉORIQUE DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE

Quiconque veut pouvoir évaluer la portée des programmes de dépistage doit être au courant des résultats à en attendre et il doit, par conséquent, connaître les principes qui sous-tendent ces programmes.

Le terme « dépistage » désigne généralement une investigation médicale qui n'est pas effectuée à la suite d'une demande du patient consultant pour un trouble précis. Le but du dépistage est de diagnostiquer la maladie à un stade où elle peut être plus efficacement traitée, dans l'espoir de réduire ainsi l'incapacité ou la mortalité liée à cette maladie. Cette notion n'est toutefois pas suffisamment caractéristique du dépistage et c'est pourquoi il est nécessaire d'adopter une définition plus précise. Selon une définition recommandée [1] le dépistage est « l'identification présumée d'une maladie ou d'un défaut non reconnu, au moyen de tests, d'examens ou d'autres métholes d'application rapide ». Les tests de dépistage utilisés sont conçus de façon à distinguer les personnes apparemment bien portantes, mais qui sont tout probablement atteintes d'une maladie, de celles qui ne le sont probablement pas. Il est important toutefois de reconnaître que le test de dépistage ne se veut pas un diagnostic complet. Par conséquent, les personnes dont les tests présentent des résultats positifs ou suspects doivent faire l'objet d'examens plus poussés en vue d'un diagnostic final nécessitant un traitement.

Le dépistage de masse consiste à étendre les mesures de dépistage à toute une population ou à un sous-groupe important (par exemple, tous les adultes) [2]. Le dépistage sélectif est celui effectué auprès d'un secteur de la population présentant un risque relativement élevé. Ce risque peut être défini en fonction de l'âge, du sexe, des antécédents familiaux, des antécédents médicaux, de la profession ou encore au moyen d'autres paramètres déjà identifiés par des investigations épidémiologiques comme annonciateurs d'un risque élevé. Le dépistage de masse, même lorsqu'il est assez sélectif, peut être dispendieux et c'est pourquoi on devrait, chaque fois qu'il est possible, tendre vers un dépistage très sélectif. Une autre façon de réduire les dépenses consisterait à faire le dépistage de plusieurs maladies au cours d'une même séance d'examen. C'est ce principe qui sous-tend le dépistage multiphase. Les questions à ce sujet et au sujet du cancer du col de l'utérus sont traitées plus loin dans ce rapport au chapitre VIII.

Avant de mettre sur pied un programme de dépistage relativement peu sélectif, il faudrait avoir de bonnes raisons de croire que les mesures de dépistage en vaudront la peine [3]. De telles mesures devraient être justifiées du point de vue moral, scientifique et, si possible, financier avant d'être adoptées par la pratique médicale. Le dépistage du cancer du col de l'utérus n'a pas soulevé de difficultés d'ordre éthique, mais les autres aspects ont donné lieu à des controverses. Les états pathologiques dépistés devraient constituer des problèmes de santé importants et pouvoir faire l'objet d'un traitement acceptable. L'évolution naturelle de la maladie devrait être connue. Si, comme dans le cas du cancer du col de l'utérus, il existe un stade asymptomatique identifiable ou des symptômes précoces, on devrait posséder des tests et un traitement adéquats et acceptables pour ce stade de l'état pathologique. Les services requis pour le diagnostic complet et le traitement des cas présentant un test de dépistage positif devraient aussi être disponibles. Il ne sert à rien de déceler un état pathologique, s'il ne peut être traité. Une entente de principe définissant les catégories de lésions exigeant un traitement serait à souhaiter. Ceci n'a pas toujours été le cas pour les états précurseurs du cancer du col de l'utérus. Le traitement de la maladie au stade présymptomatique devrait pouvoir avoir une influence favorable sur son évolution et son prognostic. Le coût total du programme devrait être raisonnable par rapport à l'ensemble des dépenses pour soins médicaux et hospitaliers. Finalement, il est important de se rendre compte qu'ayant créé un programme de dépistage et que la demande est créée chez le public pour ce genre de service, le programme devra être maintenu. Ainsi, le dépistage devra constituer un processus continu et non pas un projet réalisé une fois pour toutes.

Il est un des aspects du dépistage qui peut échapper à l'attention au moment de la création des programmes; en effet, les mesures de dépistage peuvent donner lieu à l'identification d'une maladie nouvelle

non reconnue auparavant, et qui n'avait pas été reconnue à cause de l'absence de symptômes. L'importance d'une telle maladie peut parfois soulever initialement certains doutes. Le dépistage du cancer du col de l'utérus par exemple a attiré l'attention sur un grand nombre de cas précliniques, dont certains ne sont pas considérés comme cancéreux (par exemple, les dysplasies). Il a aussi attiré l'attention sur deux groupes de lésions, soit les cancers du col micro-envahissants ou envahissants occultes, dont les caractéristiques pathologiques se définissent comme étant un cancer envahissant, mais qui n'ont pas donné lieu à des symptômes et dont l'étendue est relativement limitée. Aucun traitement approprié n'a été mis au point, parce que, avant la conception de programmes de dépistage, il était impossible de détecter ce type de cancers si ce n'est que par chance. Des problèmes analogues se sont présentés au sein d'autres programmes de dépistage: par exemple, des patients présentant une glycémie élevée ainsi que d'autres caractéristiques biochimiques servant à diagnostiquer le diabète ou bien des patients présentant une hypertension aux limites de la normale. Des problèmes semblables surviennent maintenant à la suite du dépistage du cancer du sein. Non seulement l'importance de tels cas peut-elle faire l'objet d'une controverse, mais, encore, leur évolution naturelle peut être ignorée et il peut exister des doutes quant au traitement approprié pour ces cas. Seuls des programmes attentifs de surveillance et de contrôle ou même parfois la recherche d'autres traitements peuvent délimiter correctement la ligne de conduite à adopter dans ces cas. Lors de la création des programmes de dépistage, on devrait tenir compte de la possibilité que de telles recherches soient nécessaires.

Comme le bien-fondé du dépistage du cancer du col a déjà fait l'objet de controverse, il serait bon ici d'examiner la façon dont on peut établir les bases scientifiques d'un programme de dépistage.

La validité d'un test de dépistage a été définie comme la fréquence avec laquelle le résultat du test a été confirmé plus tard par des méthodes de diagnostic acceptables [1]. La sensibilité et la spécificité sont deux mesures utiles de la validité. La sensibilité est définie comme étant l'aptitude d'un test à donner un résultat positif, lorsque la personne examinée souffre réellement de la maladie étudiée. Un test dépourvu de sensibilité donnera lieu à une proportion élevée de résultats faussement négatifs. S'il s'agit là de personnes présentant un pronostic peu favorable, le test de dépistage tombera rapidement en discrédit. La spécificité d'un test de dépistage est définie comme étant l'aptitude de ce test à donner un résultat négatif, lorsque la personne examinée n'est pas atteinte de la maladie étudiée. Un test de faible spécificité donnera lieu à une proportion élevée de résultats faussement positifs. Cette situation peut occasionner une grande anxiété et des frais importants aux personnes devant subir des examens en vue d'obtenir une confirmation de l'absence de cette maladie. Règle générale, la sensibilité et la spécificité se comportent de façon inverse, et le risque de ne pas identifier un état pathologique pourrait bien justifier un niveau de spécificité moindre que celui désiré. Dans le cas des états pathologiques cancéreux, la plupart des gens seraient d'un niveau de sensibilité élevé, et seraient prêts à accepter une certaine diminution de la spécificité.

La relation entre la sensibilité, la spécificité, les taux faussement positifs et les taux faussement négatifs est exposée au Tableau I-1.

May [4] traite de la relation entre ces diverses variables. Il souligne les erreurs fréquentes commises lors de l'étude des taux faussement positifs et des taux faussement négatifs; celles-ci tiennent au fait que les membres de la population sans maladie (les vrais négatifs) et ceux ayant la maladie (les vrais positifs) ne peuvent être identifiés immédiatement, mais ne peuvent recevoir une confirmation de leur état que par un examen attentif et un contrôle ultérieur à long terme. La tentation existe de calculer les faux négatifs et les faux positifs en utilisant les résultats du test pour définir les dénominateurs. Ainsi, les « pseudo-taux faussement positifs » de May sont ceux obtenus en divisant les dépistages positifs inexacts par le total des tests positifs, c'est-à-dire: $\frac{b}{a+b}$, tandis que les « pseudo-taux faussement négatifs » sont obtenus en divisant les dépistages négatifs inexacts par le total des tests négatifs, c'est-à-dire: $\frac{c}{c+d}$, May recommande l'utilisation de deux taux pratiques (et faciles à obtenir) pour arriver à une approximation de la vérité. Le « taux apparemment positif » défini comme étant la proportion de la population totale ayant un test positif, c'est-à-dire: $\frac{a+b}{a+b+c+d}$ constitue initialement la seule estimation possible du taux positif vrai, c'est-à-dire: $\frac{a+c}{a+b+c+d}$. Le « taux apparent des faux négatifs » est la proportion des faux négatifs sur la somme des positifs et des faux négatifs, c'est-à-dire: $\frac{c}{a+b+c}$. Ces équations constituent une mesure utile du degré selon lequel une maladie devant être traitée échappe aux examens. Le degré selon lequel ces cas se présentent au sein du "Manchester, England, Cytology Programme" est actuellement évalué grâce à une tactique planifiée de rappels [5].

TABLEAU I-1

RELATION ENTRE LA SENSIBILITÉ, LA SPÉCIFICITÉ, LES TAUX FAUSSEMENT POSITIFS ET LES TAUX FAUSSEMENT NÉGATIFS

Résultats du test de dépistage	*Etat pathologique*		*Total (test)*
	présent	*absent*	
Positif	a vraiment positif	b faussement positif	a + b
Négatif	c faussement négatif	d vraiment négatif	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Sensibilité} = \frac{a}{a+c} = \frac{\text{cas vraiment positifs classés comme positifs par le test}}{\text{total des cas vraiment positifs}}$$

$$\text{Spécificité} = \frac{d}{b+d} = \frac{\text{cas vraiment négatifs classés comme négatifs par le test}}{\text{total des cas vraiment négatifs}}$$

$$\text{Taux faussement positif} = \frac{b}{b+d} = \frac{\text{cas classés comme positifs par le test mais vraiment négatifs}}{\text{total des cas vraiment négatifs}}$$

$$\text{Taux faussement négatif} = \frac{c}{a+c} = \frac{\text{cas classés comme négatifs par le test mais vraiment positifs}}{\text{total des cas vraiment positifs}}$$

Afin d'assurer l'uniformité de la présentation et la compréhension de tels indices, on doit veiller à ce que non seulement le genre de test soit précisé, mais aussi à ce que la définition de la maladie soit clairement établie de façon que, même si les différents auteurs n'utilisent pas la même définition, les écarts puissent au moins être compris. Si, par exemple, la maladie devait revêtir la définition du cancer envahissant clinique du col de l'utérus (ce qui serait une absurdité dans le contexte d'un programme de dépistage du col de l'utérus) presque toutes les anomalies qui sont présentement recherchées dans un programme de dépistage au Canada seraient alors définies comme des faux positifs. Ainsi, il serait normal de faire figurer dans la description de la maladie au moins le cancer *in situ,* ainsi que tous les trois types de cancers envahissants, c'est-à-dire micro-envahissant, envahissant occulte et envahissant clinique. Plusieurs cytologistes ajouteraient aussi les patientes présentant des dysplasies.

Lors de l'interprétation des taux faussement négatifs, il est aussi important de se rendre compte que, dans la cytologie cervicale, le problème des faux négatifs possède deux composantes. La première comprend les erreurs de laboratoire, le cytotechnicien n'arrivant pas à déceler les cellules franchement anormales présentes dans le frottis. On peut arriver à évaluer l'importance de telles erreurs en utilisant des méthodes appropriées de contrôle de qualité dans le cadre des fonctions du laboratoire. L'autre composante ne peut être évaluée que par un contrôle ultérieur approprié effectué auprès des patients individuels, puisqu'il s'agit des erreurs commises lors du prélèvement. Il est bien connu que si le frottis n'est pas correctement prélevé, les lésions présentes peuvent passer inaperçues puisque les cellules desquamées ne sont pas contenues dans le frottis.

D'autres critères d'évaluation des tests de dépistage doivent aussi être pris en considération en plus de la spécificité et de la sensibilité [3]. Ce sont notamment:

a) La simplicité : le test doit être d'administration facile.

b) L'acceptabilité : le test doit être acceptable pour les sujets.

c) L'uniformité : le test doit donner une vraie mesure de l'élément à l'étude.

d) La précision : le test doit donner des résultats constants lors d'essais répétés.

e) Le coût : le coût du dépistage devrait être étudié en relation avec les avantages à retirer de la détection (précoce) de la maladie.

D'autres problèmes sont aussi soulevés. Un grand nombre de participants des programmes viennent de leur propre gré. Dans le cas du cancer du col de l'utérus cela signifie généralement que les patientes tendent à avoir un meilleur pronostic que d'habitude, puisqu'elles viennent d'une fraction de la population qui se préoccupe davantage de la santé et qui peut être moins susceptible d'être exposée aux facteurs de risque du cancer du col de l'utérus. De plus, la nature du dépistage lui-même, reposant comme il le fait sur l'examen de personnes asymptomatiques, tend à donner lieu à une plus grande proportion de survivants à long terme que d'habitude chez les cas dépistés. Deux mécanismes entrent en jeu ici. Premièrement, les personnes dont la maladie est plus avancée ou d'évolution plus rapide présenteront vraisemblablement plus de symptômes et

par conséquent, chercheront à obtenir un diagnostic par une voie autre que celle du dépistage. Ainsi, les cas ayant naturellement un pronostic moins favorable pourront échapper complètement au filet du dépistage. Deuxièmement, si le test permet la détection de la maladie à une période plus précoce que d'habitude de son évolution naturelle (période de battement), la durée de la survie, à compter du moment du diagnostic posé grâce au dépistage, sera inévitablement plus longue qu'elle ne l'aurait été, si la maladie n'avait été diagnostiquée qu'à la suite de l'apparition des symptômes [6].

Ces deux facteurs agiront au sein d'un programme de dépistage même si les techniques de traitement ne procurent aucun avantage réel. En conséquence, les normes durée-survie ou les comparaisons cas-décès pourront être trompeuses et il est nécessaire d'évaluer les changements des taux de mortalité dans la population. Ces aspects sont traités plus en détail au chapitre V.

Des difficultés supplémentaires naîtront, si d'autres changements surviennent au moment même de la mise en œuvre du dépistage. Ces changements pourraient être soit une amélioration des techniques thérapeutiques ou même un déclin de l'incidence de la maladie. La question de savoir si de telles circonstances existent dans le cas du cancer du col fait l'objet d'une controverse et les données disponibles à ce sujet sont traitées au chapitre V.

Finalement, il peut être difficile de convaincre les gens de se présenter pour un examen de dépistage. Il est manifeste que cette difficulté augmente progressivement au fur et à mesure que le programme approche du point où la population totale visée serait rejointe. On doit reconnaître qu'il est impossible de rejoindre 100% de la population visée. Ce fait tient en partie à la nature changeante des populations humaines. Lorsqu'elles avancent en âge, les femmes entrent dans le groupe exposé; elles quittent ce groupe soit parce qu'elles vieillissent ou qu'elles meurent d'autres causes. De plus, les courants migratoires peuvent nuire sérieusement quant au nombre de personnes affecté par les programmes de dépistage, en particulier les migrations dans un endroit où l'envergure de la population rejointe est peut-être moins qu'optimale. En raison de ces problèmes, on a calculé qu'en Colombie Britannique, du point de vue pratique, l'envergure maximale de la population rejointe serait de 82 à 85%. C'est pourquoi, quelle que soit l'efficacité du test et quelle que soit l'efficacité des mesures adoptées après que le test s'est révélé positif, on peut se trouver dans l'impossibilité d'éliminer, par le seul dépistage, la morbidité et la mortalité liées à la maladie.

Il faut reconnaître ici que le dépistage du cancer du col jouit d'un avantage particulièrement important par rapport au dépistage de certains autres états cancéreux. Le processus repose en effet sur la détection d'éléments précurseurs de l'état pathologique envahissant lui-même. Tel qu'on le discute au chapitre III la maladie permettra de dépister et de traiter ces états précurseurs avant l'apparition de l'état cancéreux envahissant. Par conséquent, il s'agit là d'un des cas où l'on peut s'attendre que le dépistage donne lieu à une diminution de l'incidence de la maladie clinique. C'est là une situation qui ne peut exister dans le cas des maladies comme le cancer du sein où l'on doit attendre que la maladie envahissante soit présente avant qu'elle puisse être identifiée par des techniques de dépistage. Dans le cas du cancer du col, on peut s'attendre non seulement à un diagnostic précoce de la maladie, mais mieux encore on a la possibilité de prévenir le cancer envahissant.

Il est question ailleurs des réalisations des programmes de dépistage du cancer du col, dans la mesure où ces dernières peuvent être évaluées (voir chapitre V). Nous devons insister ici sur le fait qu'il peut être extrêmement difficile de mesurer de telles réalisations et de les utiliser pour planifier les programmes. Les statisticiens et les économistes sanitaires font de plus en plus appel à des modèles informatiques afin d'étudier et de résoudre ces problèmes de planification. Très souvent, cependant, l'on peut ne pas disposer des données nécessaires pour créer un modèle approprié et l'approvisionner en données réelles adéquates. Les tentatives actuelles dans ce domaine de la création de modèles pourraient bien toutefois donner naissance à des lignes directrices importantes pour la planification des futurs programmes de dépistage. Nous invitons le lecteur, intéressé à obtenir plus de détails au sujet de l'un de ces modèles, à consulter le document rédigé par Knox [7].

BIBLIOGRAPHIE

1. Commission on Chronic Illness. Chronic illness in the United States. Vol. 1. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1957.
2. Whitby, L.G.: Screening for disease: Definitions and Criteria. *Lancet*, **2**: 819-822, 5 octobre 1974.
3. Cochrane, A.L. et Holland, W.W.: Validation of Screening Procedures. *Brit. Med. Bull.*, **27**: I: 3-8, janvier 1971.
4. May, D.: Error Rates in Cervical Cytological Screening Tests. *Brit. J. Cancer*, **29**: 2: 106-113, février 1974.
5. Yule, R.: The Prevention of Cancer of the Cervix by Cytological Screening of the Population. In "Cancer of the Uterine Cervix", Ed. Easson, E.C. Saunders, 1973, pp. 11-25.
6. Sackett, D.L.: Can Screening Programs for Serious Diseases Really Improve Health? *Science Forum*, **15**: 3: 9-13, juin 1970.
7. Knox, E.G.: A Simulation System for Screening Procedures. From Problems and Progress in Medical Care, Ninth Series. Nuffield Provincial Hospitals Trust, Oxford University Press; 1973, pp. 19-55.

Chapitre II

ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Une des premières études de cet état pathologique, faisant appel à des techniques épidémiologiques, fut effectuée au milieu du 19e siècle par le docteur Domenico Rigoni-Stern, médecin-chef d'un hôpital de Vérone et professeur à l'université de Padoue [1]. Il étudia la fréquence du mariage en relation avec les risques de cancer du sein ou de cancer de l'utérus. Se fondant sur les registres de mortalité, il en arriva à la conclusion qu'il existait davantage de cancers de l'utérus chez les femmes mariées que chez les femmes célibataires, que le cancer de l'utérus apparaissait surtout entre les âges de 30 à 40 ans, que la fréquence de ce cancer doublait durant les deux décennies suivantes et diminuait par la suite, qu'il était rare chez les femmes célibataires et presque inexistant dans certains ordres de religieuses. Il remarqua qu'il existait une relation inverse entre le cancer du sein et le cancer de l'utérus puisqu'en effet le cancer du sein était une cause fréquente de mortalité chez les religieuses et les femmes célibataires.

Près d'un siècle plus tard, le docteur Fabien Gagnon [2], un chercheur canadien, confirma le résultat des travaux de Rigoni-Stern grâce à des études effectuées auprès de religieuses. Ces études furent entreprises durant les années 1930 et comprenaient un contrôle ultérieur de 20 ans portant sur un groupe au sujet duquel beaucoup de renseignements avaient été accumulés.

C'est avec étonnement et non sans une certaine désillusion que nous nous rendons compte aujourd'hui que, bien que ces observations aient été raffinées, nous ne sommes pas beaucoup plus avancés que Rigoni-Stern en ce qui concerne l'étiologie de l'un ou l'autre des états pathologiques sur lesquels il s'était penché. Dans un document s'intéressant à la prévention secondaire (c'est-à-dire le dépistage du cancer du col de l'utérus) il est bon, néanmoins, de passer en revue les connaissances actuelles sur l'épidémiologie de cet état pathologique.

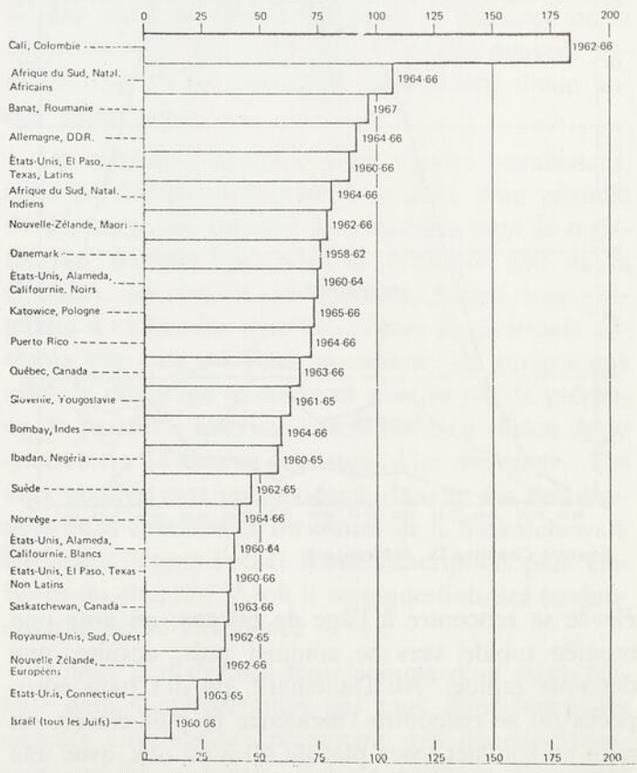
DONNÉES INTERNATIONALES

Les études sur l'incidence du cancer du col de l'utérus, fondées sur les données recueillies dans le monde entier par les registres du cancer et publiées dans les deux volumes intitulés « Cancer Incidence in Five Continents » laissent voir des variations saisissantes dans les taux [3].

Tel qu'indiqué au graphique II-1, le taux le plus élevé se rencontre dans le registre de Cali en Colombie, tandis que le taux le plus bas se trouve dans le registre d'Israël. Le rapport entre ces deux extrêmes, utilisant des taux tronqués normalisés selon l'âge par 100,000 femmes et portant sur les femmes âgées de 35 à 64 ans, est d'environ 180 en Colombie et de 12 en Israël. Les taux des registres canadiens, par 100 000 personnes, vont de 70 au Québec à 40 en Saskatchewan. Aux États-Unis, l'écart va de 90 dans l'El Paso latin, jusqu'à 23 dans le

GRAPHIQUE II-1

INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS *
(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes âgées de 36 à 64 ans tirés de certains registres)



Source: Chapitre II, référence 3.

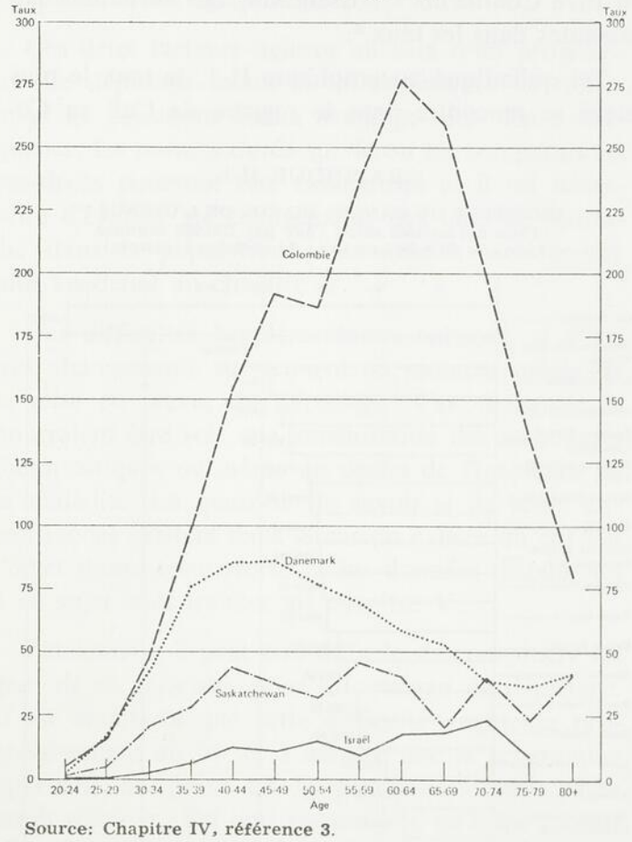
* Tel qu'indiqué dans le texte, certains de ces taux peuvent inclure des carcinomes *in situ*.

Connecticut. On note aussi des variations dans les taux en fonction de la race, par exemple, dans le comté d'Alameda, le taux est de 40 chez la population blanche et de 75 chez la population noire.

On rencontre aussi dans ces données des variations dans les taux spécifiques selon l'âge (voir graphique II-2). En Colombie, l'incidence la plus

GRAPHIQUE II-2

INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS
(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes, tirés de certains registres)



Source: Chapitre IV, référence 3.

élevée se rencontre à l'âge de 60 ans; on note une montée rapide vers ce sommet puis, ensuite, une descente rapide. Au Danemark, un des pays européens où se rencontre l'incidence la plus élevée, on note un sommet assez plat de 40 à 45 ans, avec une montée relativement rapide auparavant et une chute lente par la suite. En Saskatchewan, on remarque une montée jusqu'à l'âge de 40 ans et la courbe est presque stable par la suite, mais à un niveau moindre qu'au Danemark et en Colombie. C'est en Israël que se rencontrent les taux les plus bas; la courbe monte très lentement et on note un petit sommet à l'âge de 70 ans.

Lors de l'interprétation de ces données, il faut constamment garder à l'esprit les différences dans les méthodes d'établissement des rapports et tenir compte du problème de l'identification adéquate du cancer du col de l'utérus en tant que lésion distincte des autres lésions cancéreuses de l'utérus. De plus, dans le cas des registres où l'on considère que les cancers *in situ* ou d'autres états précliniques doivent figurer sur la liste des cancers envahissants, les chiffres se trouvent artificiellement gonflés dans les endroits possédant un programme de dépistage. Par exemple, le registre du Québec incluait les cancers *in situ* dans la période que reflète le graphique II-1, mais, depuis, ceci a été rectifié. (Voir discussion au chapitre V).

Nous traiterons plus loin dans ce chapitre de l'importance de ces problèmes par rapport aux données canadiennes. Les différences internationales sont énormes. Il ne semble pas que ces différences puissent s'expliquer en fonction de l'existence ou des effets possibles des programmes de dépistage considérés isolément et il est difficile de ne pas arriver à la conclusion que, comme dans le cas des autres cancers, il doit exister des facteurs importants liés à l'environnement ou au style de vie qui contribuent à l'étiologie du cancer du col de l'utérus et dont l'action varie dans différents pays.

Cette conclusion se trouve renforcée, lorsque l'on étudie les données sur la mortalité. L'étude la plus récente sur les données internationales de mortalité est fondée sur les données recueillies durant un certain nombre d'années par l'Organisation mondiale de la santé [4]. Bien que les taux présentés soient ceux du cancer du col de l'utérus, on ne peut leur faire confiance à cause de la façon variable et différente dont les décès dus au cancers du col de l'utérus sont classés officiellement sous « col utérin » ou actuellement classés « utérus, sans précision ». Dans ce qui suit, nous ne traiterons que des taux du « cancer de l'utérus ».

Les taux publiés pour 1965 à 1969 sont exposés au Tableau II-1 utilisant des taux normalisés selon l'âge en se limitant à la période de 35 à 64 ans. On a utilisé les taux de 1965 à 1969 de préférence à ceux d'une période plus récente, afin de diminuer la possibilité que les différences observées soient imputables aux programmes de dépistage dans les pays où de tels programmes étaient en vigueur. En éliminant l'apport des décès survenant à l'âge de 65 ans ou plus, on retranche ainsi certaines incertitudes concernant l'attribution de la cause du décès chez les femmes plus âgées.

Il est évident que les variations internationales dans les taux de décès par 100,000 sont considérables, puisqu'elles vont de 45.5 en Roumanie à 9.5 en Israël. Encore une fois, il est difficile de ne pas

TABLEAU II-1

VARIATIONS INTERNATIONALES DANS LES DÉCÈS ATTRIBUÉS AU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes âgées de 35-64 ans)

Pays	*Taux de décès*
Israël	9.5
Philippines	11.4
Grèce	12.6
Bulgarie	14.3
Australie	15.8
Irlande	15.8
Nouvelle-Zélande	18.2
Irlande du Nord (R.U.)	18.4
Norvège	18.5
Finlande	18.9
Canada	19.1
Suède	19.8
Etats-Unis	19.8
Hollande	20.3
Suisse	20.7
R.U. Angleterre	20.7
R.U. Ecosse et Pays de Galles	21.2
France	22.1
Belgique	22.8
Yougoslavie	24.0
Tchécoslovaquie	24.8
Portugal	25.4
Japon	25.9
Hong-Kong	26.9
Italie	26.9
Allemagne (Rép. féd.)	27.1
Singapour	28.8
Panama	28.9
Taïwan	33.8
Pologne	35.2
Danemark	35.5
Hongrie	35.5
Ile Maurice	35.7
Autriche	36.3
Mexique	39.1
Chili	43.7
Roumanie	45.5

Source: Chapitre II, référence 4.

arriver à la conclusion qu'il existe des différences réelles et notables entre les pays et que ces différences sont attribuables à des facteurs de l'environnement.

DONNÉES CANADIENNES

Depuis 1969, les données recueillies par les registres provinciaux du cancer, relativement à l'incidence de cette maladie, sont enregistrées par Statistique Canada dans le cadre du Système national de déclaration des cas de cancer [5]. Le Tableau II-2 donne les taux d'incidence du cancer envahissant du col de l'utérus pour la période de quatre ans pour laquelle les données sont disponibles; les calculs ont été faits d'après les taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes dans le groupe de 35 à 64 ans. À titre de comparaison, les données non publiées de l'« Ontario Incidence Survey » [6] sur le carcinome envahissant, pour l'année 1966, sont utilisées, parce que les données ontariennes ne sont pas actuellement comprises dans le système national.

TABLEAU II-2

INCIDENCE DU CANCER ENVAHISSANT DU COL DE L'UTÉRUS

C.I.M.A. 180 *, LES PROVINCES CANADIENNES — 1969-1972
(Taux normalisés selon l'âge pour 100,000 femmes âgées de 35-64 ans)

Province	*Taux d'incidence*
Terre-Neuve	53.3
Ile-du-Prince-Edouard	54.5
Nouvelle-Ecosse	54.1
Nouveau-Brunswick	51.1
Québec	32.9
Ontario	(55.1)**
Manitoba	37.3
Saskatchewan	22.5
Alberta	29.1
Colombie Britannique	39.3

* C.I.M.A., 8e révision.
** Données du "Ontario Incidence Survey", 1966.

Source: Chapitre II, référence 5, à l'exception de l'Ontario, référence 6.

Il est visible que l'incidence du « cancer envahissant » est plus élevé dans les provinces maritimes du Canada que dans l'Ouest canadien, l'incidence la plus basse se rencontrant dans la province de la Saskatchewan. Les taux pour l'Ontario peuvent paraître trop élevés, puisqu'ils proviennent d'une année antérieure.

Les patientes atteintes d'un cancer envahissant, mais préclinique découvert à la suite d'un examen de dépistage, ne peuvent être inscrites dans le registre des données que sous la rubrique 180 de la C.I.M.A. des cancers envahissants. Il faut donc s'attendre à ce que les taux de cancers envahissants déclarés par une province possédant un programme actif de dépistage se trouvent gonflés par la présence de patientes inscrites uniquement en raison de la découverte du cancer à la suite d'un dépistage. Ces taux gonflés sont plus évidents dans le cas des données de la commission du cancer de la Saskatchewan, lesquelles feront l'objet d'une description plus élaborée au chapitre V, où il sera question des tendances que prend l'incidence.

Il nous faut de plus tenir compte d'un autre facteur dans l'interprétation des taux d'incidence des cancers envahissants provenant des données fournies par les registres. Peu de registres du cancer sont actuellement aptes à publier des taux répartis selon le type histologique. Lorsque l'on se penche sur la question des états pathologiques susceptibles d'être influencés par le dépistage, il est important de faire une nette distinction entre les cancers du col de l'utérus du type épithélial et ceux du type adénoïde. Quoique la plupart des discussions contenues dans ce rapport portent sur le cancer épithélial du col de l'utérus, les données des registres du cancer englobent presque immanquablement les adénocarcinomes.

On doit par conséquent faire preuve de beaucoup de prudence dans l'interprétation des données publiées par les registres du cancer relativement au cancer envahissant. Ce n'est que dans le cas, où les personnes responsables ont pris soin d'exclure les cas diagnostiqués grâce au dépistage, que les taux véritables des cancers envahissants cliniques se trouvent déclarés de façon adéquate. Seule la Colombie Britannique, où de telles données sont inscrites dans un registre central de cytologie, maintenu par l'agence de contrôle du cancer de la Colombie Britannique, procède actuellement de cette façon. Les taux publiés par cette province, portant sur les femmes de plus de 20 ans et se limitant aux cancers épithéliaux, sont passés de 28.5/100,000 en 1955 à 8.6 en 1974. Contrairement au registre provincial de cytologie, le registre provincial du cancer de la Colombie Britannique ne fait pas cette distinction.

On peut s'interroger de plus sur la possibilité que, dans les données publiées, les patientes souffrant d'un cancer du col de l'utérus soient considérées, à tort, comme souffrant d'un « cancer du corps de l'utérus » ou encore, plus vraisemblablement qu'elles soient classées dans la catégorie « utérus sans précision ». Ce problème ne se présente toutefois pas dans le cas des données des registres canadiens, puisque dans presque tous les registres, on trouve une faible proportion d'« utérus sans précision » et que cette catégorie a été éliminée des registres d'au moins trois provinces soit l'Alberta, le Nouveau-Brunswick et l'Île-du-Prince-Édouard. Le problème n'a toutefois pas été résolu en ce qui concerne les données sur la mortalité. Il existe en effet une possibilité que, vu l'absence de données traitant de l'incidence sur une longue période de temps dans la plupart des pays, ces données sur la mortalité aient été utilisées pour déterminer les changements attribuables au dépistage ou à d'autres facteurs.

Les données canadiennes de mortalité pour les années de 1969 à 1972 sont présentées au Tableau II-3 [7]. Si l'on s'intéresse tout d'abord aux données relatives au cancer du col de l'utérus, il est visible que, tout comme dans le cas des données sur l'incidence, les taux sont plus élevés dans l'est du pays et plus bas dans l'ouest, l'Ontario et le Québec occupant alors une place médiane. Il se peut toutefois que les taux pour le Québec soient artificiellement abaissés et c'est ce que nous verrons en étudiant attentivement les colonnes des taux du cancer du corps de l'utérus et du cancer de l'utérus sans précision. Les taux relatifs au cancer de l'utérus sans précision, qui pourraient comprendre à la fois le cancer du corps et celui du col de l'utérus, vont de 0.1 en Colombie Britannique à 9.0 à l'Île-du-Prince-Édouard, le Québec occupant le deuxième rang en ordre d'importance avec un taux de 5.9. Les taux les plus élevés relativement au cancer du corps de l'utérus se trouvent dans les provinces où la proportion des cas déclarés comme « utérus sans précision » est faible.

TABLEAU II-3

DÉCÈS ATTRIBUÉS AU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS, C.I.M.A. 180 * DU CORPS DE L'UTÉRUS ET DE L'UTÉRUS SANS PRÉCISION, C.I.M.A. 182.9 * — 1969-1972

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes âgées de 35-64 ans)

	Siège		
Province	*Col de l'utérus*	*Corps de l'utérus*	*Utérus sans précision*
Colombie Britannique	9.4	3.3	0.1
Alberta	7.3	1.6	2.6
Saskatchewan	8.6	1.2	2.7
Manitoba	8.5	1.8	2.3
Ontario	11.3	3.0	0.6
Québec	11.9	2.2	5.9
Nouveau-Brunswick	17.0	3.8	0.6
Nouvelle-Ecosse	21.5	3.2	0.4
Ile-du-Prince-Edouard	15.3	0.0	9.0
Terre-Neuve	18.1	1.7	3.2

* C.I.M.A., 8e révision.

Source: Chapitre II, référence 7.

En Colombie Britannique, le faible taux des décès attribués au cancer de l'utérus sans précision vient d'une formalité adoptée en 1965 exigeant de clarifier la situation au sujet des déclarations des décès attribués à cette cause ou à d'autres causes pouvant être liées au cancer du col ou du corps de l'utérus [8]. Les effets de ces changements sur les taux du cancer du col furent relativement peu importants, puisque durant la période de temps de 1965 à 1972, 442 décès avaient été attribués au cancer du col. Ce chiffre atteignit 491 dans le total final. Ceci est comparable à l'effet marqué sur les mortalités attestées comme étant dues au cancer du corps de l'utérus qui ont augmenté de 92 à 244. Si les méthodes de déclaration de décès des autres provinces de l'ouest étaient analogues à celles de la Colombie Britannique, cela laisse entendre que la plupart des décès attribués à un cancer de l'utérus sans précision, du moins dans l'Ouest, devraient être considérés comme des cancers du corps plutôt que du col de l'utérus. Cette hypothèse n'est toutefois pas valable dans le cas du Québec, et probablement pas non plus dans le cas de l'Île-du-Prince-Édouard ou de Terre-Neuve, puisque s'il en était ainsi, les taux des décès relatifs au corps de l'utérus seraient alors d'une importance démesurée par rapport à ceux du reste du pays.

Ces considérations laissent entendre que le vrai taux de mortalité attribuable au cancer du col est à

son plus faible dans l'ouest, qu'il est un peu plus élevé en Ontario, plus élevé encore au Québec et à son plus haut niveau dans l'est du pays.

Les hypothèses de cet ordre sont néanmoins insatisfaisantes surtout si l'on considère les tendances de la mortalité. Il est maintenant reconnu que la précision des attestations de décès au pays a connu une amélioration et, ainsi, que la proportion des décès attribués officiellement au cancer de l'« utérus sans précision » était notablement plus élevée dans le passé qu'actuellement. Ainsi donc, lorsque l'on se penche sur la question des tendances de la mortalité dans une période où les déclarations de décès sont de plus en plus précises, il est préférable de tenir compte de l'utérus entier, qu'il s'agisse des décès attribués au cancer du col, ou de l'utérus sans précision.

ÉTUDES SPÉCIALES

Plusieurs études ont été effectuées sur l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus et nous invitons le lecteur intéressé à consulter à ce propos la revue faite par Clemmesen [9] et Rotkin [10] donnant un résumé de la plupart d'entre elles. Il a été démontré que le cancer du col de l'utérus connaît une incidence plus élevée chez la population urbaine que chez la population rurale; qu'il se rencontre chez les femmes d'une classe sociale inférieure plutôt que chez celles appartenant à une classe supérieure; chez la population noire des États-Unis plutôt que chez la population blanche; chez les femmes mariées plutôt que chez les célibataires; chez les veuves ou les divorcées plutôt que chez les femmes mariées; chez les femmes ayant eu de nombreuses grossesses plutôt que chez celles n'en ayant eu que quelques-unes ou aucune, chez les femmes ayant contracté un premier mariage dans leur jeune âge plutôt que chez celles ayant enfanté plus tard; chez celles ayant eu leurs premières relations sexuelles durant l'adolescence plutôt que chez celles les ayant eues durant la période postadolescence, chez les personnes ayant contracté la syphilis plutôt que chez les autres et chez celles ayant plusieurs partenaires sexuels plutôt que chez celles n'en ayant qu'un.

Il existe une corrélation très étroite entre certaines de ces variables; ainsi l'importance de l'âge lors du premier mariage ou de l'âge lors de la première grossesse s'efface, lorsque l'on étudie les données par rapport à l'âge de la femme lors de sa première relation sexuelle. Rotkin [10] a résumé un certain nombre d'études démontrant qu'un premier mariage avant 20 ou 21 ans, deux mariages ou plus, une première relation sexuelle avant 20 ans, deux partenaires sexuels ou plus durant la vie, un mariage brisé ou des liens sexuels instables sont autant de facteurs significatifs. Comme signalé précédemment, il existe un lien entre certains de ces facteurs. L'importance de l'association avec l'âge de la première relation sexuelle augmente si la démarcation se situe avant et après l'âge de 17 ans.

Dans le cas de certaines variables, par exemple les maris infidèles, les données disponibles sont insuffisantes pour permettre de confirmer une association réelle. D'un autre côté, d'autres variables avec lesquelles on soupçonnait un lien autrefois ne sont visiblement pas en cause, lorsqu'on consulte un certain nombre d'études. Ce sont notamment: la fréquence des relations sexuelles, l'âge moyen à la première menstruation et l'absence de circoncision chez les partenaires. Bien que les études analysées par Rotkin [10] ne montrent aucune association avec l'usage de méthodes contraceptives, d'autres études [11] plus récentes semblent fournir la preuve que le danger de contracter un cancer du col est moins élevé chez les femmes utilisant des contraceptifs formant barrière plutôt que chez celles utilisant des contraceptifs oraux. Qu'il s'agisse là d'un résultat mécanique ou d'une différence liée à d'autres variables portant à confusion, car ayant un lien quelconque avec d'autres aspects de l'activité sexuelle, cela reste à déterminer. Cependant, à ce jour on n'a produit aucune évidence indiquant que les contraceptifs oraux ont un effet carcinogénique direct sur le col [12].

Les études par Beral en Grande-Bretagne [13] ont démontré récemment que, bien que les quotients normalisés de décès liés au cancer du col chez les femmes mariées passent de 34 dans la classe sociale I à 181 dans la classe sociale V, il existe, au sein d'une même classe sociale, des variations graduelles importantes liées à la profession du mari. Il semble donc que les professions entraînant la mobilité du mari ou des périodes de temps passées loin de la maison soient associées, chez la femme, à un taux plus élevé de la mortalité attribuable au cancer du col. Beral a aussi découvert un lien étroit entre les quotients de mortalité liés au cancer du col chez les groupes nés dans les années de 1902 à 1947 et l'incidence de la blennorragie 20 ans après l'année de naissance de ce groupe.

Ces études semblent laisser entendre que la covariable importante en relation avec l'incidence du cancer du col et la mortalité due à cette maladie serait une activité sexuelle précoce de la femme, en particulier avec de nombreux partenaires mâles. Lorsque l'on tient pleinement compte de ces facteurs, les autres conséquences disparaissent, de sorte

que nombre de personnes classent maintenant le cancer du col parmi les maladies vénériennes. Ce fait a conduit à la recherche d'agents susceptibles d'être transmis au cours des relations sexuelles.

Au cours des dernières années, davantage de tentatives ont été faites en vue d'évaluer le rôle des virus dans les maladies cancéreuses. Ces tentatives, fondées sur des observations résultant d'expériences chez l'animal, visent trois objectifs particuliers:

1) comprendre, au niveau biochimique, la transformation néoplasique des cellules sous l'influence des virus permettrait de mettre au point des agents thérapeutiques spécifiques susceptibles d'être utilisés dans le traitement du cancer;

2) si l'induction virale du cancer est analogue aux modèles classiques de transmission des maladies infectieuses et s'accompagne d'une période d'incubation prolongée, il pourrait être possible de prévenir le cancer grâce à la création d'un vaccin ou de vaccins;

3) les connaissances relatives aux cancers d'origine virale pourraient servir à mettre au point des tests offrant une valeur au point de vue pronostic ou diagnostic.

Il existe un faisceau de preuves qui laissent entendre que le virus herpès du type-2 pourrait avoir un lien étiologique avec le cancer du col de l'utérus. Il existe une analogie entre les caractéristiques épidémiologiques du cancer du col de l'utérus et celles d'une infection à virus herpès simplex du type-2 [14]. Lors d'une comparaison avec un groupe témoin on a découvert un surplus d'anticorps neutralisant ce virus chez les femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus [15]. Certains rapports non confirmés ont noté la présence de l'information génétique du virus herpès dans les cellules cancéreuses du col de l'utérus [16, 17]. Et, finalement, des épreuves en laboratoires ont démontré le pouvoir oncogène de ce virus [18].

L'évaluation de l'applicabilité des renseignements obtenus se trouve toutefois entravée par le fait que les systèmes de dosage utilisés jusqu'ici pour mesurer les anticorps antivirus herpès du type-2 ne sont pas comparables. Les virus herpès du type-1 et du type-2 ont des antigènes communs et par conséquent des anticorps communs donnant lieu à une neutralisation croisée après une infection à l'un ou l'autre virus. Les méthodes de dosage disponibles actuellement ne permettent pas une très grande précision, mais, en 1973, trois groupes séparés ont découvert, dans le sérum de patientes atteintes d'un cancer du col, la présence d'anticorps à un antigène « sans virion » * d'origine herpétique, tandis que les anticorps ne se retrouvaient que chez quelques-unes des patientes ne souffrant pas de cancer [19].

On avait présumé depuis longtemps déjà que ce n'est pas le virus comme tel qui est responsable de l'apparition du cancer du col, mais bien une autre co-variable liée au comportement sexuel. Néanmoins, les études détaillées effectuées par Rawls et par ses collègues [15] semblent permettre d'attribuer ce rôle de facteur au virus herpès lui-même plutôt qu'à un autre élément lié à l'activité sexuelle. Les études antérieures ont fait l'objet d'une revue par Kessler [20]. Il est vraisemblable que les travaux ultérieurs dans ce domaine dépendront du raffinement de la méthodologie et de la réalisation d'études à long terme portant sur des groupes appropriés bien documentés. On ne peut affirmer pour le moment que le virus herprès du type-2 est nécessaire à l'apparition du cancer du col ou encore, qu'il est suffisant pour justifier sa présence. Si de fait il est nécessaire, son existence devrait être démontrable dans tous les cas; s'il n'est que suffisant, il n'est peut-être que l'une de plusieurs causes différentes, chacune d'entre elles pouvant, de façon indépendante, déterminer cet état pathologique. On peut imaginer des circonstances où le virus serait à la fois nécessaire et suffisant ou nécessaire, mais insuffisant en raison de l'absence d'une autre co-variable indispensable; ou non nécessaire, mais suffisant dans certains cas; ou encore ni nécessaire, ni suffisant. Dans ce dernier cas, le virus serait, dans certains cas, la cause du cancer, de concert avec une autre variable, mais d'autres femmes pourraient contracter un cancer du col d'une tout autre façon. Il est évident que la distinction entre ces différentes possibilités exigera d'autres travaux nombreux.

Il nous faut aussi tenir compte d'autres hypothèses. Coppleson et Reid [21] ont suggéré que l'agent cancérigène, dans le cas des cellules épithéliales du col de l'utérus, était attribuable au spermatozoïde, lequel sensibilise les cellules et déclenche le processus néoplasique [22]. La nature même de cette hypothèse la rend malheureusement difficile à nier ou à prouver. Cette hypothèse du sujet masculin présentant un risque élevé peut expliquer les découvertes de Beral [13] dont il a été question antérieurement.

D'autres études [10] ont, par le passé, apporté des preuves laissant entendre que l'existence d'un facteur cancérigène, lié au smegma ou à d'autres facteurs liés à l'hygiène du pénis, pourrait constituer

* "non virion" en anglais.

une hypothèse pertinente. Si très peu de données solides ont été produites à l'appui de cette thèse, de telles associations ne sont toutefois pas incompatibles avec l'existence d'un agent infectieux transmis au cours de contacts vénériens (comme le virus herpès du type-2).

Finalement, et en particulier dans un document qui s'intéresse principalement au dépistage, il est nécessaire de tenir compte de la récente identification du rôle du diethylstilbœstrol et d'autres œstrogènes synthétiques dans l'étiologie de l'adénocarcinome à cellules claires du col ou du vagin. La démonstration initiale faite, à Boston [23] par Herbst et ses collègues, quant à l'existence d'un lien entre le stilbœstrol et ces tumeurs relativement peu communes chez les jeunes femmes s'est vue rapidement confirmée par d'autres personnes [24] et par un registre international [25]. S'il semble que les femmes auxquelles on administre des œstrogènes en vue de prévenir un avortement ne courent pas de risque, ces études et d'autres études ont toutefois révélé que les filles de ces femmes ayant reçu du stilbœstrol pour combattre un danger d'avortement durant les 17 premières semaines de la grossesse courent un risque, minime mais indéniablement augmenté, de contracter un cancer à cellules claires du vagin ou du col de l'utérus au moment de leur puberté ou plus tard. Actuellement, on estime que l'incidence n'est pas supérieure à 3-4 filles par mille, mais il se peut que cette incidence augmente, lorsque ces filles deviendront plus âgées. Une condition liée ou prédisposante est l'adénose vaginale, et, celle-ci et le cancer envahissant peuvent être identifiés par examen [26]. Des observations plus récentes, mais non publiées, démontrent qu'une proportion marquée et significative de ces conditions risquent des changements de dysplasie dans l'épithélium du col et du vagin. Ceci est dû à l'anormalité de la « zone de transformation » qui se propage sur une grande partie de la surface du col et de la partie supérieure du vagin. En conséquence le risque de cancer à cellules épithéliales du col et du vagin est plus considérable chez ces filles. Celles-ci, puisqu'elles présentent un risque connu devraient subir des examens réguliers après l'âge de 16 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rigoni-Stern, D.: Fatti Statistici Relativi Alle Mallatie Cancerose. *Giorn. Service Progr. Pathol. Terap.*, **2**: 507-517, 1842 (as cited by Kessler), I.I. (see Ref. 20).
2. Gagnon, F.: Contribution to the Study of the Etiology and Prevention of Cancer of the Cervix of the Uterus. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **60**: 3: 516-522, septembre 1950.
3. Doll, R., Payne, P. et Waterhouse, J. (Eds), Cancer Incidence in Five Continents. Vol. 2. International Union Against Cancer — Springer Verlag, Berlin, 1970.
4. Hill, G.B.: Mortality from Malignant Neoplasm of the Uterus Since 1950. *World Health Statistics Report*, **28**: 8: 323-338, 1975.
5. Statistics Canada. New Primary Sites of Malignant Neoplasms in Canada, 1969, 1970, 1971 and 1972. Cat. No 82-207. Annual Publication Information Canada, Ottawa.
6. MacKay, E.N. et Sellers, A.H.: The Ontario Cancer Incidence Survey, 1964-1966. A New Approach to Cancer Data Acquisition. *C.M.A.J.*, **109**: 6: 489-493, 15 septembre 1973.
7. Statistics Canada: Causes of Death, 1969, 1970, 1971 and 1972. Cat. No 84-203. Annual Publication Information Canada, Ottawa.
8. Gallagher, R.: Communication personnelle, 1975.
9. Clemmesen, J.: Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms. *Acta Path. Microbiol. Scand. Suppl.*, **174**: 1: 277-342, 1965.
10. Rotkin, I.D.: A Comparison Review of Key Epidemiological Studies in Cervical Cancer Related to Current Searches for Transmissible Agents. *Cancer Research*, **33**: 6: 1353-1367, juin 1973.
11. Melamed, M.R., Koss, L.G., Flehinger, B.J., Kelisky, R.P. et Dubrow, H.: Prevalence Rates of Uterine Cervical Carcinoma *In Situ* for Women Using the Diaphragm of Contraceptive Oral Steroids. *Brit. Med. J.*, **3**: 5664: 195-200, 26 juillet 1969.
12. Report of the Special Committee appointed by the Minister of National Health and Welfare, to advise the Health Protection Branch on all aspects of the safety and efficacity of oral contraceptives marketed in Canada. Second report, février 1975, Rx Bulletin, Volume 6, Supplément 1, page 20, 1975.
13. Beral, V.: Cancer of the Cervix: A Sexually Transmitted Infection? *Lancet*, **1**: 7865: 1037-1040, 25 mai 1974.
14. Adam, E., Rawls, W.E. et Melnick, J.L.: The Association of Herpesvirus Type 2 Infection and Cervical Cancer. *Prevent. Med.*, **3**: I: 122-141, mars 1974.
15. Rawls, W.E., Adam, E. et Melnick, J.L.: An Analysis of Seroepidemiological Studies of Herpesvirus Type 2 and Carcinoma of the Cervix. *Cancer Research*, **33**: 6: 1477-1482, juin 1973.
16. Aurelian, L.: Persistence and Expression of the Herpes Simplex Virus Type 2 Genome in Cervical Tumor Cells. *Cancer Res.*, **34**: 5: 1126-1135, mai 1974.
17. Frenkel, N., Roizman, B., Cassai, E. et Nahmias, A.A.: DNA Fragment of Herpes Simplex 2 and Its Transcription in Human Cervical Cancer Tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **69**: 2784-3789, décembre 1972.
18. Rapp, F. et Duff, R.: Transformation of Hamster Embryo Fibroblasts by Herpes Simplex Viruses Types 1 and 2. *Cancer Res.*, **33**: 6: 1527-1534, juin 1973.
19. Hollinshead, A.C., Lee, O.B., Chretien, P.B., Tarpley, J.L., Rawls, W.E. et Adam, E.: Antibodies to Herpesvirus Nonvirion Antigens in Squamous Carcinomas. *Science*, **182**: 713-715, 1973.
20. Kessler, I.I.: Perspectives on the Epidemiology of Cervical Cancer with Special Reference to the Herpesvirus Hypothesis. *Cancer Research*, **34**: 5: 1091-1110, mai 1974.
21. Coppleson, M. et Reid, B.: The Etiology of Squamous Carcinoma of the Cervix. *Obstet. Gynaec.*, **32**: 3: 432-436, septembre 1968.
22. Reid, B.L.: Integration of the Living Cell With its Environment. Speculation of the function of the DNA content of surface mucoids. *Biosystems*, **5**: 207, 1974.
23. Herbst, A.L., Ulfelder, H. et Poskanzer, D.C.: Adenocarcinoma of the Vagina. Association of Maternal Stilbestrol Therapy with Tumor Appearance in Young Women. *New Engl. J. Med.*, **284**: 16: 878-881, 22 avril 1971.
24. Greenwald, P., Barlow, J.J., Nasca, P.C. et Bennett, W.S.: Vaginal Cancer After Maternal Treatment with Synthetic Estrogens. *New Engl. J. Med.*, **285**: 7: 390-392, 12 août 1971.
25. Herbst, A.L., Robboy, S.J., Scully, R.E. et Poskanzer, D.C.: Clear Cell Adenocarcinoma of the Vagina Cervix in Girls. Analysis of 170 Registry Cases. *Amer. J. Obstet. Gynaec.*, **119**: 5: 713-724, 1er juillet 1974.
26. Herbst, A.L., Poskanzer, D.C., Robboy, S.J., Friedlander, L. et Scully, R.E.: Prenatal Exposure to Stilbestrol. A Prospective Comparison of Exposed Female Offspring with Unexposed Controls. *New Engl. J. Med.*, **292**: 7: 334-339, 13 février 1975.

Chapitre III

ÉVOLUTION NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN RELATION TOUT PARTICULIÈREMENT AVEC SA SUSCEPTIBILITÉ D'ÊTRE CONTRÔLÉ PAR DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE

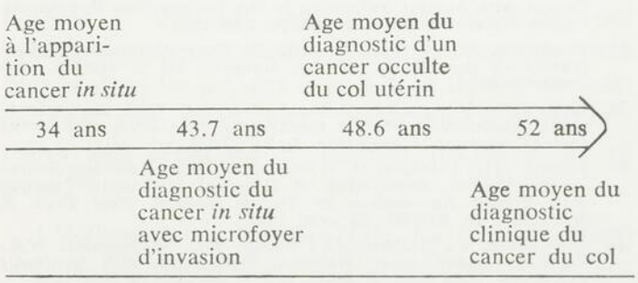
Deux facteurs favorisent de façon unique l'étude de l'évolution du cancer du col de l'utérus: *a*) la petite zone localisée à la jonction baso-épithéliale présente un taux élevé de néoplasies et *b*) en dépit de l'obstacle formé par le canal vaginal, le col de l'utérus est une surface dont la visualisation et l'étude continuelle n'exigent qu'une manœuvre simple. Cette facilité d'accès, ainsi qu'un taux élevé de formations néoplasiques, ont permis aux chercheurs d'identifier une suite typique d'états pathologiques allant de l'état préenvahissant à l'état envahissant. Bien que certains détails à ce sujet fassent encore l'objet de discussions, le principe lui-même fait l'objet de l'assentiment général.

NOTION TRADITIONNELLE

Cette notion générale du cheminement d'un état préenvahissant à un état envahissant a été décrite traditionnellement telle qu'elle figure au graphique III-1 [1].

GRAPHIQUE III-1

ÉVOLUTION NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS SELON L'ÂGE MOYEN LORS DU DIAGNOSTIC



Ce graphique laisse entendre que le cancer du col de l'utérus est une maladie évolutive débutant par des modifications *in situ* et se terminant, deux ou trois décennies plus tard, par un cancer envahissant de nature clinique, et qu'il existe, dans cette évolution, une période de temps d'une ou deux décennies environ où la maladie peut être identifiée, éliminée ou inversée, avant l'apparition du cancer envahissant.

Les dysplasies ne figurent pas au graphique III-1, mais, comme nous le verrons plus loin, certaines preuves nous permettent de situer ces modifications une décennie ou plus avant l'apparition de la maladie *in situ*.

Une nouvelle évaluation de l'information antérieurement disponible et des données récentes mises à la disposition du Groupe de travail a jeté certains doutes sur la durée de l'évolution naturelle de cette maladie ainsi que sur le moment d'apparition de certaines de ses composantes. C'est pourquoi l'information présentée antérieurement fera tout d'abord l'objet d'un examen avant de présenter la notion révisée.

Dysplasie

La notion voulant que des degrés progressifs de dysplasie cervicale fassent partie du spectre d'évolution du processus néoplasique semble maintenant solidement établie. Les points d'interrogation qui demeurent sont les suivants: *a*) toutes les dysplasies cervicales conduisent-elles à un cancer *in situ* (et par conséquent, présumément, à un cancer envahissant)?; *b*) l'état envahissant peut-il suivre immédiatement la dysplasie cervicale?; *c*) une dysplasie cervicale peut-elle parfois revenir à la normale?; et *d*) si la dysplasie est une phase du spectre évolutif du cancer du col, quelle est la durée de cette phase? Voyons ces questions d'un peu plus près.

a) La dysplasie évolue-t-elle toujours vers un cancer *in situ*? Deux études prospectives ont démontré un taux de progression annuel de la dysplasie vers le cancer de 5 à 6.4% [2]. L'incidence déclarée d'un cancer préenvahissant dans une population donnant antérieurement des signes de modifications dysplasiques a été rapportée comme étant de 49/1,000, comparativement à 0.04/1,000 dans une population ne présentant aucune dysplasie. Le problème d'un sous-diagnostic possible au moment de l'évaluation biopsique ou cytologique initiale a été pris en considération. Néanmoins, la différence est trop frap-

pante pour que l'on puisse la négliger sous prétexte d'un diagnostic inadéquat.

b) La dysplasie peut-elle céder directement la place au cancer envahissant? On a démontré au microscope la présence d'un cancer envahissant précoce, prenant naissance dans une zone de « modification dysplasique », et accompagné ou non de modifications *in situ* dans les zones environnantes [3]. On reconnaît cependant que la différence entre une dysplasie grave et un cancer *in situ* est très arbitraire. Ceci laisse entendre que, chez certaines patientes, la phase *in situ* du spectre d'évolution pourrait être sautée ou, du moins, n'être pas décelable.

c) La dysplasie peut-elle régresser parfois? Les taux de régression rapportés (et vérifiés par des biopsies) ont été de 30-40%. On doit faire état ici de la valeur thérapeutique apparente de la biopsie, mais les mêmes chiffres ont été obtenus avec des examens cytologiques de contrôle. Les taux de régression sont les mêmes pour les patientes chez lesquelles on a diagnostiqué une dysplasie, soit durant la grossesse ou immédiatement après celle-ci. On a toutefois signalé l'existence d'un taux élevé de récurrence de la dysplasie dans ce groupe où une régression spontanée avait été notée [4]. D'autres observations laissent entendre que plus le degré de dysplasie est élevé, plus grande sera la possibilité d'une progression vers un cancer *in situ* et un état pathologique envahissant; au contraire, plus le degré de dysplasie est faible, plus grandes alors seront les chances d'une régression.

d) Quelle est la durée de la période dysplasique? L'écart important entre les divers degrés de dysplasie et les différences dans l'interprétation individuelle des cas ainsi que les difficultés d'identification du début ou de la fin de la phase néoplasique enlèvent presque toute signification à l'interprétation des chiffres disponibles à ce sujet. On a noté toutefois que la fréquence de la dysplasie est la plus élevée dans le groupe des 20 à 29 ans, soit une décennie ou plus avant le sommet de fréquence du cancer *in situ* [2].

Carcinome in situ

Voilà plus de trois décennies que l'on a reconnu l'importance du carcinome *in situ* en tant que précurseur du cancer envahissant [5]. Chez plusieurs séries de patientes, suivies durant des mois ou des années, on a démontré des taux de progression du carcinome *in situ*, vers un état envahissant, de 25 à 70% [6]. Les séries individuelles sont sans doute de petite taille, mais l'ensemble est significatif. Que les biopsies cervicales *a*) aient un effet thérapeutique (en provoquant la régression) [7] ou qu'elles éliminent tout simplement le cancer donnant ainsi lieu faussement à un taux élevé de régression ou *b*) qu'elles passent à côté d'une lésion envahissante voisine donnant ainsi lieu à un taux de progression trop élevé, ce sont là sans doute des arguments qui doivent être pris en considération, mais ils ne peuvent toutefois affaiblir la conclusion générale. L'examen de contrôle cytologique, qui élimine les critiques liées à l'évaluation par biopsie, donne en effet des chiffres analogues.

Les déductions faites à partir des observations tendent à appuyer la notion d'une progression de la phase *in situ* vers un cancer envahissant. Dès 1957, on avait constaté que l'âge moyen de l'apparition du cancer *in situ* se situait à un âge notablement plus jeune que l'âge moyen du diagnostic du cancer envahissant [8]. Tel que discuté au chapitre II, le cancer *in situ* et le cancer envahissant ont tous deux une incidence plus élevée chez les groupes socio-économiques inférieurs, chez les femmes qui se sont mariées tôt, chez celles qui ont plusieurs partenaires sexuels [9, 10].

Si l'on accepte le postulat que, règle générale, le cancer du col de l'utérus est précédé d'une période de modifications *in situ*, il nous faut alors nous poser les questions suivantes en fonction des programmes de dépistage: *a*) Quelle est la durée de la phase *in situ*? *b*) Les cancers *in situ* peuvent-ils régresser? *c*) Le cancer envahissant est-il toujours précédé d'un carcinome *in situ*? On a apporté les réponses suivantes à ces questions.

a) Quelle est la durée de la phase *in situ*? Les groupes de participants étudiés sont peu nombreux et on rapporte que la durée de l'évolution varie de 1 à 20 ans [11]. Les problèmes que présente l'identification adéquate du moment de l'apparition des modifications *in situ* ainsi que du moment de la progression sont évidents. Peterson [12] donne une moyenne de 3.6 ans. Les données antérieures venant de la Colombie Britannique démontrent que l'âge moyen lors du diagnostic du carcinome *in situ* est de 34 ans et que l'âge moyen lors du diagnostic clinique d'un cancer envahissant est de 52 ans [13].

b) Le cancer *in situ* peut-il régresser? Comme dans le cas des dysplasies, la nature destructrice de la plupart des méthodes de diagnostic rend la réponse incertaine. Les groupes de participantes étudiés sont peu nombreux et les chiffres obtenus doivent être acceptés avec prudence. Sur des périodes de contrôle ultérieur d'une ou de plusieurs années, les taux de régression évalués vont de 0 à 25% [12, 14]. Les taux de régression signalés sont plus faibles chez les patientes suivies par la cytologie plutôt que par

la biopsie, ce qui laisse entendre que cette dernière pourrait avoir un effet thérapeutique. Une étude présentement en cours en Colombie Britannique tente d'apporter une réponse plus précise à cette question grâce à l'étude de deux cohortes de femmes. Toutefois, même si le taux de régression devait atteindre jusqu'à 50%, cela ne devrait pas infirmer la notion de dépistage du point de vue opérationnel.

c) Le cancer envahissant est-il toujours précédé d'un cancer *in situ*? On peut trouver des cas particuliers, où il y a eu développement d'un cancer envahissant chez une patiente présentant un long passé de dépistages réguliers et négatifs. Bien que l'on puisse toujours émettre l'objection que la lésion préenvahissante *in situ* a sans doute échappé à l'examen, on ne peut éliminer la possibilité que les variantes naturelles de cet état pathologique puissent permettre l'apparition occasionnelle de cancers envahissants naissant *de novo* ou après une période de modification *in situ* tellement brève qu'elle échappe aux programmes de dépistage habituels. L'expérience laisse entendre toutefois que si de tels cas existent, ils sont très rares.

NOUVELLES DONNÉES ET RÉINTERPRÉTATION DES DONNÉES ANCIENNES

Nous nous pencherons dans cette section sur des données déjà disponibles et sur certaines données nouvelles. Ces données reposent sur les taux de diagnostic spécifiques selon l'âge.

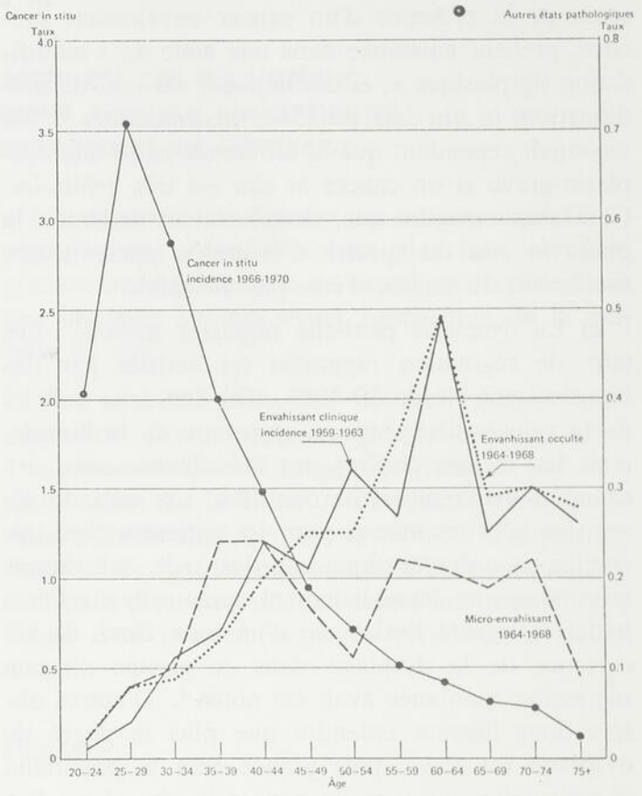
Le graphique III-2 présente certaines données anciennes et récentes du programme de dépistage de la Colombie Britannique, lesquelles fournissent d'autres éclaircissements sur l'évolution naturelle du cancer du col.

Le graphique donne les taux de diagnostic spécifiques selon l'âge pour le carcinome *in situ* chez les femmes soumises au dépistage auparavant (incidence vraie) pour les années 1966 à 1970; il donne aussi les taux spécifiques selon l'âge pour les cancers envahissants occultes et les cancers micro-envahissants chez toutes les femmes ayant subi l'examen de dépistage (une combinaison de l'incidence et de la prévalence), pour les années 1964 à 1968 et, finalement, il donne aussi les taux spécifiques selon l'âge pour les cancers envahissants de nature clinique (taux tirés de la population totale et devant être considérés comme la véritable incidence), pour les années 1959 à 1963. On remarquera que l'échelle utilisée pour les carcinomes *in situ*, lesquels se trouvent à gauche dans le graphique, est différente de celle utilisée pour tous les autres taux apparaissant à droite dans le graphique.

GRAPHIQUE III-2

ÂGE DU DIAGNOSTIC DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS CLINIQUE ET PRÉCLINIQUE

(Taux spécifiques selon l'âge par 100,000 femmes)



Source: Programme de dépistage de la Colombie Britannique.

Différentes périodes de temps ont été choisies pour les raisons suivantes: 1966-1970 est la période la plus récente pour laquelle les données sur l'incidence de la lésion *in situ* sont disponibles; 1964-1968 était la période pendant laquelle le programme de dépistage fonctionnait depuis un certain temps déjà (de façon à ce que plusieurs cas furent décelés chez les femmes antérieurement dépistées), mais avant toutefois qu'un dépistage étendu n'ait éliminé de la population la grande partie des cas de cancers micro-envahissants et des cancers envahissants occultes; et 1959-1963 est la période la plus récente où le cancer envahissant clinique se trouve dans une population en Colombie Britannique qui, en grande partie, n'a pas été soumise au dépistage.

L'incidence du cancer *in situ* atteint un sommet dans le groupe d'âge de 25 à 29 ans et diminue par la suite graduellement pour se rapprocher du zéro chez les personnes plus âgées. Dans le groupe d'âge le plus jeune à l'étude, soit de 20 à 24 ans, il existe déjà une incidence appréciable. Il s'agit là d'un sommet dans l'incidence plus précoce que celui qui avait été noté précédemment; ceci tient à l'expression non seulement de l'utilisation des taux d'inci-

dence en tant qu'elle diffère des taux de prévalence, mais aussi à cause des caractéristiques changeantes de la maladie dans une population, c'est-à-dire un effet de groupe ou de génération.

La distribution du cancer micro-envahissant est bimodale. Le premier sommet apparaît à l'âge de 35 à 44 ans; le second sommet, plus large, apparaît à l'âge de 55 à 74 ans. Comme il s'agit là d'un mélange de prévalence et d'incidence on ne peut en réalité comparer cette courbe à celle du cancer *in situ*. Si la courbe de l'incidence véritable était disponible pour cette période, le premier mode pourrait correspondre d'assez près à celui du cancer *in situ* et le second mode pourrait alors être diminué. Afin d'éliminer la possibilité que l'un ou l'autre mode soit attribuable à un artéfact venant d'un groupe particulier, les données disponibles pour trois périodes de temps ont été relevées au graphique III-3. Dans chacune de ces périodes de temps, on retrouve ces deux modes à des âges analogues, bien que pour la période la plus récente (1969-1973) les taux soient beaucoup plus bas. Il est important de reconnaître ici que ces données sont tirées d'un seul programme, tous les examens histologiques étant effectués par une même équipe de cytopathologistes de façon à appliquer des critères uniformes de diagnostic.

Durant les années de 1960 plusieurs jeunes femmes participèrent au programme de dépistage de la Colombie Britannique pour une première fois, parce que les médecins étaient prévenus de pratiquer le dépistage chez toutes les femmes se servant de contraceptifs oraux ou utilisant un stérilet. Ainsi, on faisait ressortir un groupe à risque élevé pour la première fois dans ce programme. Le deuxième sommet qui apparaît au graphique reflète peut-être un début plus précoce de lésions micro-envahissantes chez un groupe de femmes chez qui on retrouvait déjà un nombre croissant de lésions cliniquement envahissantes.

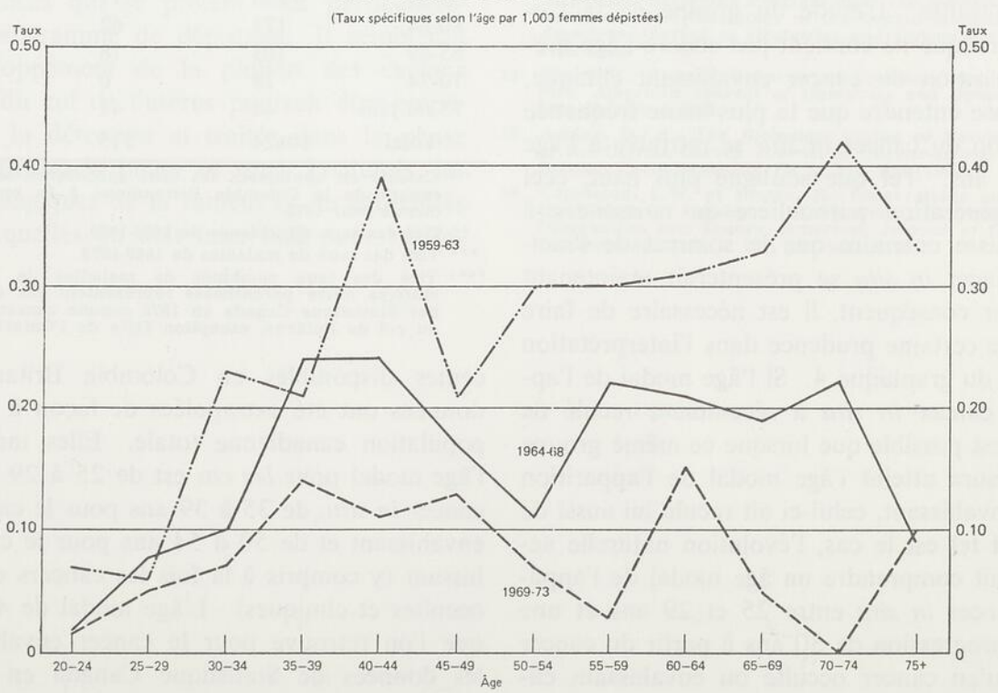
D'un autre côté, le cancer envahissant occulte et le cancer envahissant clinique sont tous deux de distribution unimodale (graphique III-2) et présentent des sommets identiques entre 60 et 64 ans. Ceci laisse entendre qu'il s'agirait là de deux états pathologiques essentiellement analogues, le développement des symptômes ne permettant pas de distinguer des points différents dans l'évolution naturelle. On remarquera que le sommet de fréquence à un âge plus avancé dans le cas du cancer micro-envahissant se rapproche du mode des autres états envahissants et laisse ainsi entendre qu'à ces âges il pourrait s'agir d'états analogues.

Ces modes peuvent être résumés sous la forme d'une flèche (comme au graphique III-1) laissant ainsi entrevoir la nature progressive possible de cet état pathologique (graphique III-4).

GRAPHIQUE III-3

ÂGE DU DIAGNOSTIC DU CANCER MICRO-ENVAHISSANT DU COL DE L'UTÉRUS AU COURS DE TROIS PÉRIODES

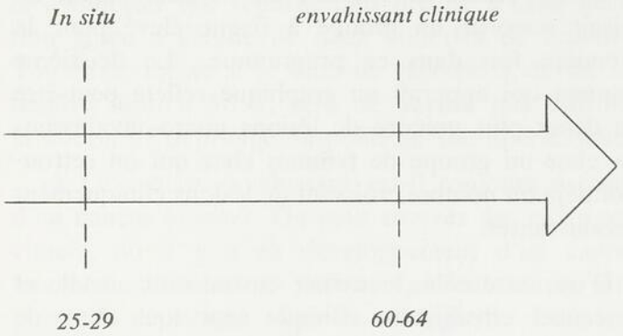
(Taux spécifiques selon l'âge par 1,000 femmes dépistées)



Source: Programme de dépistage de la Colombie Britannique.

GRAPHIQUE III-4

ÉVOLUTION NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS SELON LES ÂGES MODAUX DE L'INCIDENCE
(Taux spécifiques selon l'âge par 1,000 femmes dépistées)



Cette nouvelle interprétation laisse entrevoir une évolution naturelle quelque peu plus longue que celle présumée antérieurement, avec une période de 35 ans entre les modes du cancer *in situ* et ceux du cancer envahissant occulte ou clinique. Dans un but de simplicité, on n'a pas fait figurer les décès dans aucune de ces flèches, mais la plupart des patientes chez lesquelles le traitement demeure sans succès meurent environ trois ans après l'apparition de la maladie envahissante.

Cette notion sur l'évolution naturelle de la maladie provient de données transversales. Les données longitudinales, tirées des études de deux groupes dans la population de la Colombie Britannique tendent à confirmer les notions dont il est question ici. L'évolution naturelle semble plus longue que l'on présumait antérieurement et la progression fait son apparition dans la majorité des cas, lorsque ceux-ci ne sont pas traités. L'étude du groupe de la Colombie Britannique ne contient pas encore l'âge modal de l'apparition du cancer envahissant clinique, mais elle laisse entendre que la plus haute fréquence de l'apparition du cancer *in situ* se retrouve à l'âge de 30 à 34 ans. Tel que souligné plus haut, ceci tient à la génération particulière de naissances à l'étude et laisse entendre que le sommet de l'incidence du cancer *in situ* se présenterait maintenant plus tôt. Par conséquent, il est nécessaire de faire montre d'une certaine prudence dans l'interprétation des données du graphique 4. Si l'âge modal de l'apparition du cancer *in situ* a récemment reculé de cinq ans, il est possible que lorsque ce même groupe de femmes aura atteint l'âge modal de l'apparition du cancer envahissant, celui-ci ait reculé lui aussi de cinq ans. Si tel est le cas, l'évolution naturelle actuelle pourrait comprendre un âge modal de l'apparition du cancer *in situ* entre 25 et 29 ans et une période de progression de 30 ans à partir du cancer *in situ* jusqu'au cancer occulte ou envahissant clinique.

On remarquera que les modifications dysplasiques n'apparaissent dans aucun de ces graphiques. Cependant, tel qu'il en a déjà été question, certaines preuves laissent entrevoir que ces changements débuteraient environ une décennie ou plus avant la maladie *in situ*.

Certains pourront soulever l'objection que les âges modaux décrits au graphique III-4 ne coïncident pas avec l'expérience clinique. Ceci tient à la diminution du nombre des populations vieillissantes, le sommet de l'apparition des *cas* se présentant à un âge moins avancé que celui démontré par les *taux*. Cet écart, qui donne lieu à de fausses notions sur l'évolution naturelle (notions ayant pris naissance lorsque les âges moyens étaient utilisés comme base dans les tentatives antérieures cherchant à illustrer cette évolution, mais qui sont néanmoins encore importantes du point de vue opérationnel) est illustré au Tableau III-1 à partir des données les plus récentes disponibles en Colombie Britannique; ces données ont été extrapolées de façon à englober la population canadienne totale. Elles indiquent que l'âge modal pour *les cas* est de 25 à 29 ans pour le cancer *in situ*, de 35 à 39 ans pour le cancer micro-envahissant et de 50 à 54 ans pour le cancer envahissant (y compris à la fois les cancers envahissants occultes et cliniques). L'âge modal de 45 à 49 ans que l'on retrouve pour le cancer envahissant dans les données de Statistique Canada en 1972 tient probablement au fait que l'on a incorporé les cas

TABLEAU III-1

NOMBRE ESTIMÉ DE CAS DE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS AU CANADA *

Age	*Cancers* in situ**	*Cancers micro-envahissants****	*Cancers envahissants occultes et cliniques*****
20-24	2009	15	18 (12)
25-29	2913	39	35 (35)
30-34	1908	48	50 (66)
35-39	1238	88	60 (77)
40-44	921	66	92 (92)
45-49	599	80	121 (119)
50-54	395	41	145 (112)
55-59	250	17	129 (110)
60-64	171	62	95 (82)
65-69	103	18	73 (58)
70-74	73	0	72 (63)
75 ou plus	44	41	99 (73)
Total	10624	515	989 (899)

* Calculé en appliquant les taux spécifiques selon l'âge provenant de la Colombie Britannique à la population canadienne pour 1972.

** Tiré des taux d'incidence de 1966-1970.

*** Tiré des taux de maladies de 1969-1973.

**** Tiré des taux combinés de maladies de 1969-1973 (les chiffres entre parenthèses représentent les cas enregistrés par Statistique Canada en 1972 comme cancers envahissants du col de l'utérus, exception faite de l'Ontario).

de cancers micro-envahissants dans ces données. Ces âges devraient être considérés comme des âges critiques du point de vue opérationnel, mais ceci n'entre évidemment pas en conflit avec la notion plus étendue de l'évolution naturelle telle que présentée plus haut.

On peut aussi souligner que l'écart entre le total des cas de cancer *in situ* et celui des états pathologiques envahissants ne peut être considéré comme l'indice d'une régression. Cet écart disparaît en grande partie lorsque, comme dans l'étude du groupe de la Colombie Britannique, on tient compte des erreurs négatives imputables aux faux négatifs lors de l'examen initial, à la persistance des cancers *in situ* sans effets de progression, les effets de groupe, et aux diminutions de la population d'un âge plus avancé résultant des migrations et des décès attribuables à d'autres causes.

Au cours de la dernière décennie on a démontré des disparités entre les prévisions des modèles théoriques et les observations cliniques de carcinomes *in situ,* en particulier dans les groupes d'âges plus avancés [15, 16]. L'étude de la Colombie Britannique (dont il est question plus haut) devrait pouvoir permettre de résoudre ce différend.

CONCLUSION

L'évolution naturelle du carcinome du col de l'utérus, avec ses états précurseurs de dysplasie et de modification *in situ,* de même que l'accès anatomique facile du col pour des examens répétés sont des circonstances qui se prêtent tout particulièrement à un programme de dépistage. Il semblerait que le développement de la plupart des cancers envahissants du col de l'utérus pourrait être empêché, grâce à la détection et traités dans la phase préenvahissante ou la phase *in situ.* Toutefois, les variations biologiques de la tumeur et les difficultés pratiques auxquelles on doit faire face pour rejoindre toute la population laissent entendre que même le programme de dépistage le plus efficace ne pourrait arriver à éliminer complètement le cancer du col de l'utérus chez la population exposée.

À mesure qu'on aura de l'information plus précise sur la durée totale d'évolution de cette maladie, on pourra évaluer avec une plus grande précision les taux de succès à attendre des programmes de dépistage en fonction de leur structure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fidler, H.K., Boyes, D.A., Lock, D.R. et Auersperg, N.: The Cytology Program in British Columbia. Part II. The Operation of the Citology Laboratory. *Canad. Med. Assoc. J.*, **86:** 18: 823-830, 5 mai 1962.
2. Stern, E.: Epidemiology of Dysplasia. *Obstetrical and Gynaecological Survey*, **24: 711-723**, juillet-décembre 1969.
3. Burghart, E.: Early Histological Diagnosis of Cervical Cancer. W.B. Saunders Company, chapitre 4, 1973.
4. Stern, E. et Neely, P.M.: Dysplasia of the Uterine Cervix. Incidence of Regression, Recurrence and Cancer. *Cancer*, **17:** 4: 508-512, avril 1964.
5. Hertig, A.T. et Young, P.A.: A debate — "What is Cancer *In Situ* of the Cervix? — is it Preinvasive Form of True Carcinoma?" *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **64:** 4: 807, octobre 1952.
6. Burghart, E.: Early Histological Diagnosis of Cervical Cancer. W.B. Saunders Company, chapitre 3, tableau 1, page 21, 1973.
7. Richart, R.M.: Natural History of Cervical Interepithelial Neoplasia. Modern Treatment, volume 5, page 748, 1968.
9. Hertig, A.T. et Mansell, H.: What is Carcinoma *In Situ* of the Cervix? Progress in Gynaecology, 3: Megs and Sturgess (Editeurs), 520-534, 1957.
9. Boyd, J.T. et Doll, R.: A study of the Aetiology of Carcinoma of the Cervix Uteri. *British Journal of Cancer*, **18:** 3: 419-434, septembre 1964.
10. Christopherson, W.M. et Parker, J.E.: Relation of Cervical Cancer to Early Marriage and Childbearing. *New England Journal of Medicine*, **273:** 5: 235-239, 29 juillet 1965.
11. Wynder, E.L.: Epidemiology of Carcinoma *In Situ* of the Cervix. *Obstetrical and Gynaecological Survey*, **24:** 697-711, juillet-décembre 1969.
12. Peterson, O.: Spontaneous Course of Cervical Pre-cancerous Conditions. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **72: 5:** 1063, novembre 1956.
13. Bryans, F.E., Boyes, D.A. et Fidler, H.K.: The Influence of a Cytological Screening Program upon the Incidence of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix in British Columbia. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **88:** 7: 898, avril 1964.
14. Fox, C.H.: Biologic Behavior of Dysplasia and Carcinoma *In Situ*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **99:** 7: 960, décembre 1967.
15. Ashley, D.J.B.: The Biological Status of Carcinoma *In Situ* of the Uterine Cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology, Bristish Commonwealth*, **73:** 3: 372, juin 1966.
16. Coppleson, L.W. et Brown, B.: Observations on a Model of the Biology of Carcinoma of the Cervix: A Poor Fit Between Observation and Theory. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **122:** 1: 127, 1er mai 1975.

Chapitre IV

MESURES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS AU CANADA

INTRODUCTION

Au Canada, les mesures de dépistage du cancer du col de l'utérus sont le fruit de deux courants complémentaires. Tout d'abord le besoin d'un diagnostic cytologique compétent des précurseurs du cancer envahissant du col de l'utérus, besoin créé initialement par les gynécologues, puis appuyé par la suite par un secteur bien informé de la population; et en second lieu la constatation, par les cytopathologistes et par les gynécologues en particulier, que les avantages maximum possibles d'un examen cytologique cervical, en relation avec la morbidité et la mortalité liées au carcinome du col de l'utérus, ne seront obtenus que si les programmes de dépistage sont conçus de façon à faire subir un examen à de grandes populations de femmes asymptomatiques.

En Colombie Britannique ce fait a amené la création d'un service de cytologie cervicale organisé à l'échelle de la province et reposant sur un important laboratoire central.

Le programme de la Colombie Britannique débuta tout d'abord en 1949 comme laboratoire de diagnostic. Vers les années cinquante, ses activités s'étendirent à un dépistage dans la population et, au début des années soixante, grâce à l'appui de la Société canadienne du cancer et à l'occasion offerte par le grand nombre de femmes faisant la demande de contraceptifs oraux, le programme fut étendu à toute la population féminine [1]. Ce programme tend actuellement à servir de point de comparaison pour mesurer le rendement d'autres programmes au Canada et ailleurs.

SOURCES DE RENSEIGNEMENTS

Il n'existe actuellement au Canada aucune source centralisée de données sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. Un certain nombre de sources possèdent toutefois des données allant jusqu'à 1974.

Tout d'abord, la Société canadienne de cytologie a publié deux études [2, 3], et elle possède une troisième étude couvrant les années 1968 à 1971, de même qu'une quatrième étude allant des années 1972 à 1974; ces deux dernières, bien que non encore publiées, ont toutefois été mises à la disposition du Groupe de travail sous la forme originale des questionnaires et des réponses obtenues. Deuxièmement, le programme de la Colombie Britannique a été très bien documenté au cours des ans dans un certain nombre de publications [4, 5, 6] et les données les plus récentes à ce sujet ont été mises à la disposition du Groupe de travail. Troisièmement, les programmes ontariens ont fait récemment l'objet d'une étude par un Groupe de travail provincial, et le rapport de ce Groupe a été publié [7]. Quatrièmement, les données du programme québécois, tenues à jour par le ministère des Affaires sociales du Québec, ont été mises à notre disposition. Cinquièmement, des enquêtes individuelles ont été faites auprès des laboratoires et nous avons ainsi obtenu les renseignements manquants.

Les provinces de la Nouvelle-Écosse et de Terre-Neuve ont récemment créé des registres de cytologie provinciaux. La province du Manitoba possède un registre depuis 1963; les données sont publiées dans les rapports de la "Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation." Nous pouvons donc espérer que les autres provinces feront de même.

RÉPARTITION

Le Tableau IV-1 démontre le nombre de laboratoires effectuant des examens de cytologie selon le

TABLEAU IV-1

NOMBRE DE LABORATOIRES EFFECTUANT DES EXAMENS DE CYTOLOGIE CERVICALE SELON LEUR TAILLE CANADA ET LES PROVINCES, 1971

Province	*Nombre d'échantillons examinés par année*				
	Moins de 499	*500-4,999*	*5,000-24,999*	*25,000-99,999*	*100,000 ou plus*
Colombie Britannique	3	0	0	0	1
Alberta	3	2	5	3	0
Saskatchewan	1	2	2	1	0
Manitoba	1	0	4	1	0
Ontario	24	41	48	6	1
Québec	7	25	29	3	0
Nouveau-Brunswick	0	1	3	0	0
Nouvelle-Ecosse	0	3	3	1	0
Ile-du-Prince-Edouard	0	0	1	0	0
Terre-Neuve	0	1	5	0	0
Canada	39	75	100	15	2

Source: Données non publiées provenant d'une étude de la Société canadienne de cytologie, 1971.

nombre d'échantillons examinés dans chaque province en 1971. Le Tableau IV-2 démontre la proportion d'échantillons examinés dans des laboratoires de diverses importances. On peut constater que dans la plupart des provinces (voir le Tableau IV-2), la majorité des échantillons sont analysés dans les grands laboratoires. La taille de ces derniers variant avec l'importance de la population elle-même. Ce n'est que dans la Colombie Britannique et l'Île-du-Prince-Édouard toutefois que tout le dépistage cytologique est pour ainsi dire effectué par un seul laboratoire. Un laboratoire effectue visiblement la majorité du travail en Saskatchewan, au Manitoba et en Nouvelle-Écosse. Au Québec, et d'une façon moindre en Ontario, cet arrangement est sérieusement perturbé du fait que la majorité du dépistage est effectué par plusieurs laboratoires analysant moins de 25,000 échantillons chacun annuellement.

TABLEAU IV-2

RÉPARTITION DES SERVICES DE CYTOLOGIE CERVICALE SELON LE NOMBRE D'EXAMENS EFFECTUÉS CANADA ET LES PROVINCES — 1971

Province	*Nombre total d'échantillons analysés*	*Taille du laboratoire **				
		Moins de 499	*500-4,999*	*5,000-24,999*	*25,000-99,999*	*100,000 ou plus*
		Pourcentage des échantillons				
Colombie Britannique	376,828 (100%)	0.1%	0%	0%	0%	99.9%
Alberta	190,119 (100%)	0.4%	1.8%	32.4%	65.3%	0%
Saskatchewan	112,473 (100%)	0.1%	4.9%	14.8%	80.2%	0%
Manitoba	139,067 (100%)	0.1%	0%	30.3%	69.6%	0%
Ontario	949,297 (100%)	0.4%	10.9%	53.4%	21.8%	13.5%
Québec	530,062 (100%)	0.2%	12.6%	60.5%	26.7%	0%
Nouveau-Brunswick	39,408 (100%)	0%	1.5%	98.5%	0%	0%
Nouvelle-Ecosse	86,842 (100%)	0%	11.6%	25.5%	62.9%	0%
Ile-du-Prince-Edouard	9,061 (100%)	0%	0%	100%	0%	0%
Terre-Neuve	47,880 (100%)	0%	5.7%	94.3%	0%	0%
Canada	2,481,037 (100%)	0.3%	7.8%	42.9%	28.8%	20.3%

* « La taille » est définie par le nombre d'échantillons analysés, voir Tableau IV-2.
Source: Données non publiées provenant d'une étude de la Société canadienne de cytologie, 1971.

ENVERGURE DE LA POPULATION FÉMININE REJOINTE

Le Tableau IV-3 donne une idée de l'envergure de la population féminine rejointe au Canada durant trois années repères de la décennie 1962 à 1971. Les chiffres s'appuient sur le nombre d'examens gynécologiques effectués dans chaque province, venant des données fournies par les études de la Société canadienne de cytologie et sont compilés en tant que pourcentage de la population féminine âgée de 20 ans et plus.

Nous sommes conscients du fait que le nombre d'examens est un chiffre offrant moins d'information que le nombre de femmes examinées. Malheureusement, des données aussi précises ne peuvent être obtenues que de la Colombie-Britannique et du Manitoba. Afin donc de permettre les comparaisons, le même genre de numérateur a été utilisé dans tout le tableau. On notera que durant cette période l'envergure de la population rejointe par le programme de cytologie est plus grande dans la province de la Colombie Britannique, mais l'augmentation proportionnelle des femmes examinées est

TABLEAU IV-3

ENVERGURE DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS CANADA ET LES PROVINCES, 1962, 1967 ET 1971

Province	*Pourcentage d'examens chez la population féminine de 20 ans et plus*		
	1962	*1967*	*1971*
	%	%	%
Colombie Britannique	23	41	55
Alberta	5	27	40
Saskatchewan	1	24	41
Manitoba	7	33	46
Ontario	3	22	39
Québec	3	13	29
Nouveau-Brunswick	2	13	22
Nouvelle-Ecosse	7	24	37
Ile-du-Prince-Edouard	1	13	28
Terre-Neuve	1	11	36
Canada	6	22	38

Source: Données non publiées provenant d'une étude de la Société canadienne de cytologie, 1971 et les Références 2 et 3 du Chapitre IV.

plus grande dans quelques-unes des autres provinces, notamment: la Saskatchewan, le Manitoba, l'Ontario, la Nouvelle-Écosse et Terre-Neuve. Des données préalables touchant la période 1972-1974 provenant de la Société canadienne du cancer, indiquent que le dépistage a atteint un sommet et se maintient dans la plupart des provinces.

On a noté que, comme l'envergure de la population rejointe augmente, la proportion des examens qui, chaque année, sont en fait des réexamens de femmes déjà soumises au dépistage augmente elle aussi. Éventuellement, ces réexamens en viennent à constituer la majeure partie des travaux des laboratoires. Quelques provinces seulement peuvent nous fournir les distinctions utiles relativement à ces données. En 1970 le pourcentage des examens, qui en fait constituaient un premier examen était de 27% en Colombie Britannique, 43% en Alberta, 37% en Saskatchewan, 65% en Ontario et 74% à Terre-Neuve. Selon les estimations, 80% ou plus de la population éligible en Colombie Britannique aurait subi au moins un examen de dépistage. On ne possède pas d'évaluations semblables pour le reste du pays. Il faut prendre note que, même avec un registre central bien organisé, de telles évaluations sont difficiles à déduire avec précision à cause des problèmes que présentent, dans les dossiers, les chevauchements non identifiés comme ceux qui se produisent lorsqu'une femme change de nom lors de son mariage ou encore lorsque les noms sont épelés incorrectement ou mal enregistrés. De telles erreurs ont pour conséquence d'inscrire pour un premier examen des femmes qui, en réalité, se présentent pour un réexamen et ainsi la proportion de la population ayant subi au moins un examen de dépistage se trouve artificiellement gonflée. La migration d'une province et les décès non identifiés chez des personnes ayant déjà subi un examen de dépistage donnent lieu aussi à une surestimation de la proportion de la population actuelle ayant subi au moins un examen de dépistage.

L'existence de telles erreurs est particulièrement importante, si les données sur le nombre de personnes ayant subi un examen de dépistage sont utilisées pour évaluer l'incidence du cancer envahissant dans la population non rejointe par le programme de dépistage. Les erreurs donnent alors lieu à un dénominateur trop petit dans la population non rejointe et font ainsi paraître l'incidence du cancer envahissant plus grande qu'elle ne l'est en réalité chez les femmes non soumises au dépistage.

Une difficulté semblable se fait jour, lorsque les femmes venant d'un endroit où le dépistage est moins bon arrivent dans un endroit doté d'un excellent programme de dépistage et qu'elles sont atteintes d'un cancer du col ayant échappé à l'examen du médecin de l'immigration. De telles femmes, même si elles sont identifiées comme nouvelles immigrantes, sont habituellement laissées sur les tables d'incidence de la province d'accueil afin de compenser le cas des femmes ayant quitté la province et chez lesquelles par la suite on a diagnostiqué, ailleurs, un cancer du col. Du point de vue statistique, cette méthode affectera de façon négative les endroits dotés d'un excellent programme de dépistage, puisque les femmes quittant un tel endroit offrent moins de possibilité d'être atteintes d'un cancer du col que celles qui immigrent dans la province en provenance d'un endroit où le dépistage était moins efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fidler, H.K., Boyes, D.A., Lock, D.R. et Auersperg, N.: The Cytology Program in British Columbia. Part II. The Operation of the Cytology Laboratory. *Canad. Med. Assoc. J.*, **86**: 18: 823-830, 5 mai 1962.
2. Kulcsar, D.D.: Survey of Cytological Facilities in Canada. *Canad. Med. Assoc. J.*, **94**: 23: 1228-1231, 4 juin 1966.
3. Anderson, G.H., Thompson, D.W. et Kulcsar, D.D.: Survey of Cytological Facilities in Canada. *Canad. Med. Assoc. J.*, **101**: 5: 279-285, 6 septembre 1969.
4. Fidler, H.K. et Boyes, D.A.: The Cytology Program in British Columbia. *Canad. J. Pub. Hlth.*, **56**: 3: 109-112, mars 1965.
5. Fidler, H.K., Boyes, D.A. et Worth, A.G.: Cervical Cancer Detection in British Columbia. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, **75**: 392-404, avril 1968.
6. Fidler, H.K., Boyes, D.A., Nichols, T.M. et Worth, A.J.: Cervical Cytology in the Control of Cancer of the Cervix. *Modern Medicine of Canada*, **25**: 9-15, 1970.
7. A Report of the Ontario Council of Health: Cytological Services in Ontario, 1973. Ontario Council of Health, 10 Wellesley St. East, Toronto, Ontario, M4Y 1G2.

Chapitre V

RÉSULTATS DU DÉPISTAGE AU CANADA

INCIDENCE

Il a déjà été question au chapitre III des données disponibles sur les taux d'incidence du carcinome du col de l'utérus et des difficultés d'interprétation de ces mêmes données. Il sera question dans cette section des tendances de l'incidence déduites des registres du cancer et d'autres données canadiennes, et il sera tenu compte dans la discussion de ces difficultés d'interprétation. En plus lorsqu'on interprète ces données de tendance, on doit continuellement tenir compte du fait que les données proviennent d'un nombre d'observations relativement petit. Il se peut alors que les variations d'une année à l'autre soient attribuables au hasard. Nous donnerons aussi les données disponibles sur les changements dans les modèles de répartition des phases de développement du cancer du col de l'utérus.

Les taux d'incidence du carcinome du col de l'utérus, pour les périodes d'une décennie ou plus, sont disponibles dans les registres provinciaux du cancer de la province de Québec, du Manitoba, et de l'Alberta, et pour la Saskatchewan elles proviennent de « Cancer Commission ». En Colombie Britannique, un registre spécial tenu par le « Provincial Cervical Cytology Laboratory » possède des dossiers sur les taux d'incidence recueillis depuis 1955. Les taux d'incidence spécifiques selon l'âge, ou faute de ceux-ci, les nombres de cas déclarés comme cancer envahissant du col de l'utérus, ont été tirés de ces sources pour les périodes où de telles données existent. Il s'agit là de données déjà publiées ou bien obtenues sur demande spéciale.

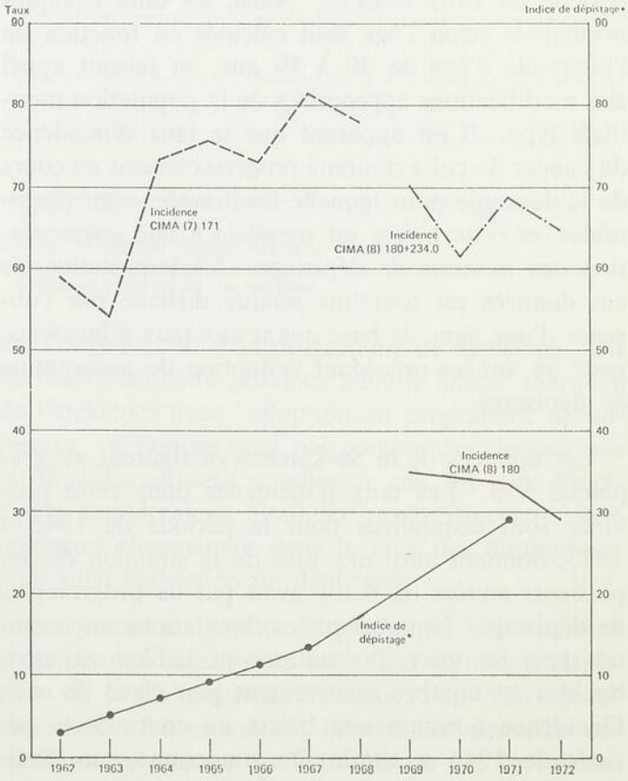
Partout où cela était possible, ces données ont été utilisées pour calculer les taux tronqués normalisés selon l'âge pour la tranche d'âge de 35 à 64 ans *. Cette tranche d'âge a été choisie en raison des comparaisons qu'elle permet avec les taux tronqués des registres internationaux du cancer tels que publiés dans « Cancer Incidence in Five Continents ». Tel qu'énoncé au Chapitre II, ces chiffres excluent les cas diagnostiqués à l'âge de 65 ans et plus; il s'agit là en effet d'une période où, du moins pour les données de mortalité, on peut s'attendre à des imprécisions dans les déclarations de décès et c'est aussi une période où il semble improbable que le résultat du dépistage précoce puisse être établi. Afin de calculer les taux tronqués, on s'est servi ici de la population de base recommandée par le volume 2 de « Cancer Incidence in Five Continents » [1].

Le graphique V-1 présente les taux d'incidence pour le Québec calculés de cette façon. Il démontre aussi le nombre d'examens déclarés dans les

GRAPHIQUE V-1

INDIDENCE DU CANCER DE L'UTÉRUS
ET L'ENVERGURE DU DÉPISTAGE
QUÉBEC 1962-1972

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes
âgées de 35 à 64 ans)



Source: Rapports annuels des registres des tumeurs de Québec et d'études provenant de la Société canadienne de cytologie.

* Nombre d'examens exprimé en pourcentage de la population féminine âgée de 20 ans ou plus.

* On suggère au lecteur intéressé de consulter la publication "Cancer Incidence in Five Continents", Vol. 2, pages 333 à 338 (Référence (1) chapitre IV), pour obtenir des renseignements détaillés décrivant la méthode de calcul des taux d'âge normalisés et les raisons pour lesquelles on utilise les taux tronqués normalisés.

enquêtes de la Société canadienne de cytologie en tant que pourcentage de la population féminine âgée de 20 ans et plus [2, 3]. Ces pourcentages sont utilisés comme indice des mesures de dépistage dans la province. On se rend compte d'après ce graphique, qu'ils ont connu une ascension de 1963 à 1968. Ce n'est qu'en 1969 qu'ils ont connu une baisse remarquable jusqu'à leur niveau actuel; cette baisse correspond à l'adoption par le registre des règles de codification de la huitième révision de la classification internationale des maladies. Les taux plus élevés connus auparavant se maintiennent toutefois, si les taux des cancers envahissants et les taux des cancers *in situ* sont combinés. Il semble donc qu'avant 1969, ce registre particulier n'a pas accordé une place distincte dans ses dossiers au cancer *in situ* et c'est pourquoi ces données ne peuvent être utilisées pour déterminer la portée du dépistage sur les tendances de l'incidence du cancer envahissant. Les données des autres sources provinciales se trouvent aux graphiques V-2, V-3, V-4, V-5. Elles ne semblent pas marquées par l'artefact que l'on observe pour le Québec.

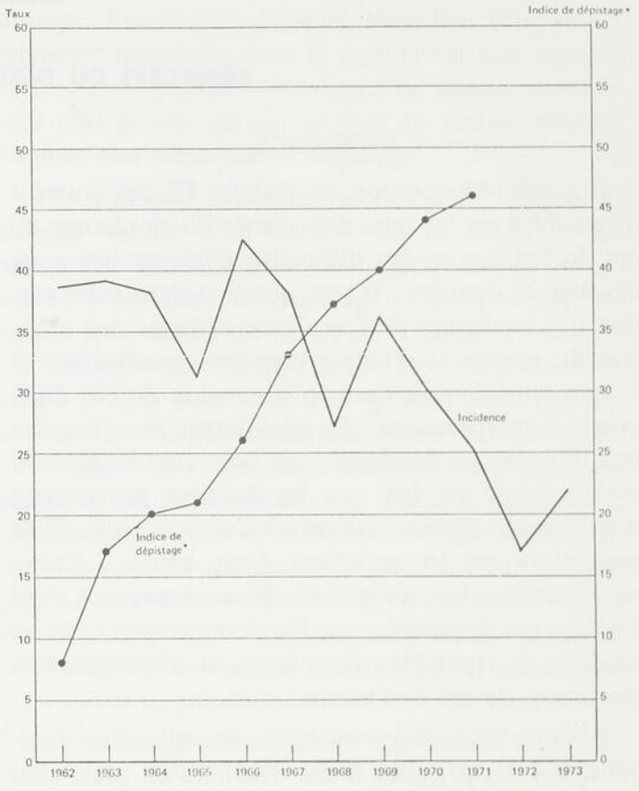
Les données du Manitoba figurent au graphique V-2. Les taux spécifiques selon l'âge pour le cancer envahissant du col de l'utérus étaient disponibles sous forme de tranches d'âge de 10 années pour la période de 1962 à 1973. Ainsi, les taux tronqués normalisés selon l'âge sont calculés en fonction de l'intervalle d'âge de 30 à 59 ans, en faisant appel aux modifications appropriées de la population mondiale type. Il est apparent que le taux d'incidence du cancer du col a diminué progressivement au cours de la décennie pour laquelle les données sont disponibles, et cette baisse est parallèle à une augmentation des mesures de dépistage. L'interprétation de ces données est toutefois rendue difficile par l'absence d'une ligne de base quant aux taux d'incidence pour les années précédant l'adoption du programme de dépistage.

Les données de la Saskatchewan figurent au graphique V-3. Les taux d'incidence dans cette province sont disponibles pour la période de 1946 à 1973, donnant ainsi une idée de la situation durant plusieurs années où il n'y avait pas de programmes de dépistage. Nonobstant les fluctuations importantes dans les taux (fluctuations probablement attribuables au nombre relativement peu élevé de cas), l'incidence a connu une baisse au cours de la période de 1946 à 1960. On soupçonne que l'incidence pourrait avoir été relativement stable au cours des 10 premières années, pour ne connaître une baisse que dans les 5 années suivantes. Il se pourrait toutefois qu'il s'agisse là d'un artefact imputable à des déclarations relativement incomplètes dans les premières années figurant au graphique, car l'on sait pertinemment que, durant ces années, tous les cas de la province n'ont pas été enregistrés. Durant la période de 1963 à 1967, les taux révèlent une montée dramatique; ce n'est qu'en 1968 qu'ils commencent à diminuer et cette diminution se poursuit par la suite jusqu'en 1973 (dernière année pour laquelle les chiffres sont disponibles au moment de la rédaction de cet exposé).

GRAPHIQUE V-2

INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS
ET L'ENVERGURE DU DÉPISTAGE
MANITOBA, 1962-1973

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes
âgées de 30 à 59 ans)



Source: Provincial Cancer Registry, Manitoba.

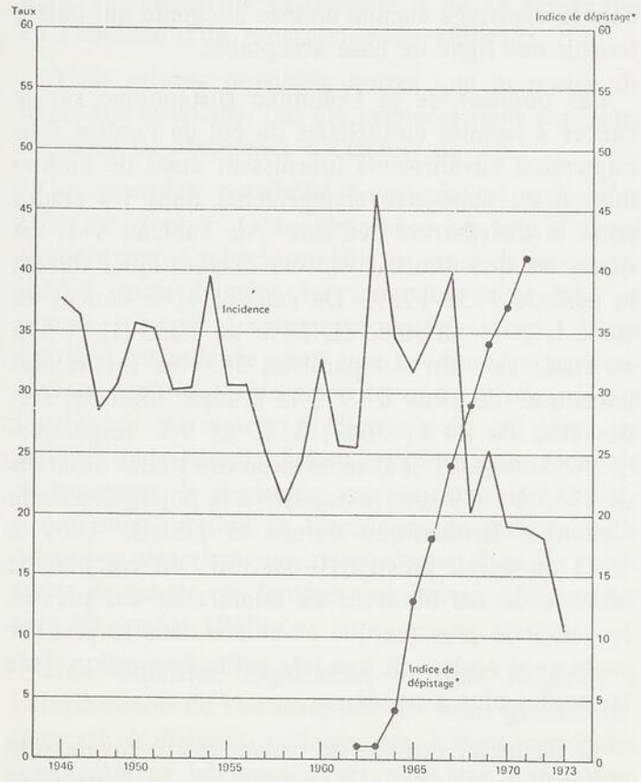
* Nombre d'examens exprimé en pourcentage de la population féminine âgée de 20 ans ou plus.

L'incidence totale pour la période de 1963 à 1967 était plus élevée que celle de la première décennie figurant au graphique. Ces taux élevés coïncident avec l'introduction relativement rapide des programmes de dépistage dans la province. On peut trouver une interprétation plausible de ce phénomène dans le fait qu'initialement une grande proportion des personnes soumises au dépistage étaient ou bien symptomatiques ou encore appartenaient à un groupe particulièrement exposé où, l'on retrouvait une prévalence élevée de cancers micro-enva-

GRAPHIQUE V-3

INCIDENCE DU CANCER DE L'UTÉRUS
ET L'ENVERGURE DU DÉPISTAGE
SASKATCHEWAN, 1946-1973

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes
âgées de 35 à 64 ans)



Source: Provincial Cancer Commission, Saskatchewan.
* Nombre d'examens exprimé en pourcentage de la population féminine âgée de 2 ans ou plus.

hissants ou envahissants occultes; dans ces cas la détection par le programme de dépistage aurait alors permis d'identifier la maladie plus rapidement qu'elle l'aurait été sans le dépistage. Ainsi, l'incidence se trouve gonflée. Les résultats obtenus offrent un exemple classique des répercussions auxquelles on peut s'attendre lors de l'adoption d'un programme de dépistage: une combinaison de l'effet du diagnostic précoce des cas cliniques dû à une plus grande prise de conscience des spécialistes et du public et de l'inscription de cas précliniques qui, en l'absence de dépistage, n'auraient été découverts normalement que lors de l'apparition normale des symptômes.

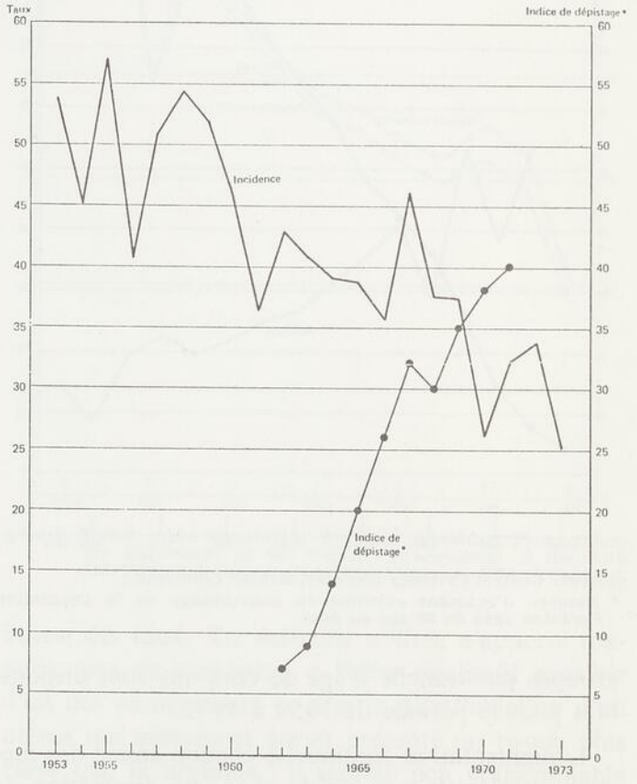
Il est malheureux que les chiffres disponibles n'aillent pas au-delà de 1973, car la tendance jusqu'en 1972 (si l'on ne tient pas compte des perturbations mentionnées) semblerait démontrer un taux de diminution de l'incidence progressive relativement soutenu. Si le faible taux de 1973 devait se répéter dans les années subséquentes, ce serait une indication de l'accélération d'un déclin de la maladie, déclin possiblement attribuable aux programmes de dépistage.

Les données de l'Alberta figurent au graphique V-4. Les données de 1953 à 1960 indiquent une diminution de la tendance de l'incidence avant mê-

GRAPHIQUE V-4

INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS
ET L'ENVERGURE DU DÉPISTAGE
ALBERTA, 1953-1973

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes
âgées de 35 à 64 ans)



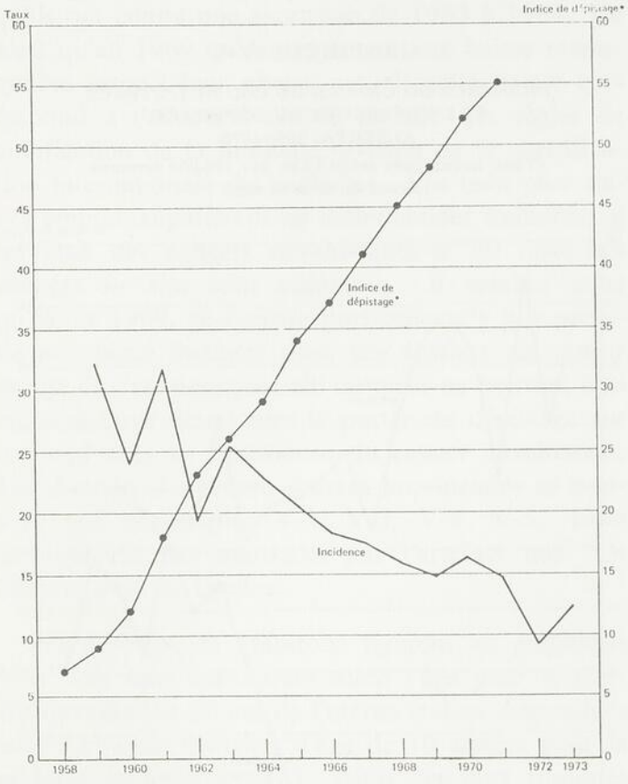
Source: Provincial Cancer Registry, Alberta.
* Nombre d'examens exprimé en pourcentage de la population féminine âgée de 20 ans ou plus.

me l'introduction d'un programme de dépistage. On ne note dans cette province aucune hausse marquée de l'incidence avec l'adoption du programme de dépistage. Si l'on ne tient pas compte des fluctuations attribuables au petit nombre de cas, les taux d'incidence sembleraient diminuer progressivement sans qu'aucun changement dans le taux des diminutions n'ait suivi l'adoption du dépistage.

Les données figurant au graphique V-5 viennent toutefois des dossiers du « Central Cytology Register » de la Colombie Britannique. Un effort particulier a été fait en vue d'y inscrire seulement les cas cliniques de cancers envahissants du col de l'utérus et d'exclure de la liste les cancers occultes ou micro-envahissants diagnostiqués seulement à la suite du dépistage. Les données sur le nombre de cas re-

GRAPHIQUE V-5

INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS
ET L'ENVERGURE DU DÉPISTAGE
COLOMBIE BRITANNIQUE, 1958-1973
(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes
âgées de 35 à 64 ans)



Source: Central Cytology Register, British Columbia.
* Nombre d'examens exprimé en pourcentage de la population féminine âgée de 20 ans ou plus.

groupés par tranche d'âge de cinq ans sont disponibles pour la période de 1959 à 1973.

L'augmentation continuelle chaque année des mesures de dépistage coïncide avec une diminution de l'incidence du cancer du col de l'utérus. On ne possède aucune donnée sur l'incidence avant l'adoption du programme de dépistage. Les données tirées de la même source, et calculées sur la base des taux bruts pour les femmes âgées de 20 ans et plus durant la période de 1955 à 1973, confirment la baisse d'incidence démontrée par les taux tronqués; on note une baisse de 28.4 en 1955 jusqu'à 8.6 en 1974, par 100,000 femmes âgées de 20 ans ou plus, mais, là encore, on ne possède sur la période précédant le dépistage aucune donnée adéquate qui puisse fournir une ligne de base acceptable.

Les données de la Colombie Britannique sur le cancer à cellules épithéliales du col de l'utérus (cliniquement envahissant) fournissent aussi de l'information au sujet des changements dans les stades selon la distribution des cas. Au Tableau V-1, on démontre que 406 cas ont été diagnostiqués durant la période 1955-1959. De ceux-ci 41% étaient au stade I, 29% au stade II, 24% au stade III et 6% au stade IV. En comparaison 383 cas furent diagnostiqués de 1969 à 1973 et la répartition des stades était de 24%, 36%, 31% et 9% respectivement. Si les taux et la répartition des stades observés de 1955 à 1959 sont juxtaposés à la population de la Colombie Britannique durant la période 1969 à 1973 on aurait prévu 610 cas. Si l'on compare le nombre de cas observés au nombre de cas prévus, le déficit le plus marqué s'observe dans le premier stade avec seulement une très petite proportion dans les stades plus avancés.

Si on inclut des cas de cancer micro-envahissant et occulte envahissant, il apparaît que le changement a eu lieu du stade I au cas préclinique envahissant avec seulement une très petite baisse dans les cas plus avancés.

En résumé les deux registres du cancer provinciaux qui fournissent des données pour la période précédant le dépistage indiquent tous deux que la diminution de l'incidence du cancer du col avait déjà débuté avant même l'apparition du dépistage. Ce n'est qu'en Saskatchewan que certaines preuves naissantes laissent entendre que le taux de diminution de l'incidence du cancer pourrait connaître un

TABLEAU V-1

RÉPARTITION PAR STADES DU CANCER ENVAHISSANT CLINIQUE DES CELLULES ÉPITHÉLIALES
DU COL DE L'UTÉRUS
COLOMBIE BRITANNIQUE

	1955-1959				*1969-1973*			
	observé		*attendu*		*observé*		*Différence*	
Répartition des stades								
I	165	40.6%	248	40.6%	91	23.7%	157	69.2%
II	116	28.6%	174	28.6%	140	36.5%	34	15.0%
III	99	24.4%	149	24.4%	119	31.1%	30	13.2%
IV	26	6.4%	39	6.4%	33	8.6%	6	2.6%
Nombre de patients	406	100%	610	100%	383	100%	227	100%

début d'accélération grâce au programme de dépistage. Vu l'absence de renseignements sur la période précédant le dépistage, on ne peut réellement interpréter les données venant des deux autres sources, une fois que l'on s'est rendu compte qu'une baisse dans l'incidence de la maladie a pu se rencontrer en l'absence d'un programme de dépistage.

Trois raisons possibles, autres que la portée du dépistage lui-même, ont été avancées pour expliquer la baisse de l'incidence du cancer du col.

La première possibilité envisagée est celle d'un effet de groupe. Cette hypothèse fut tout d'abord avancée par Adelstein et Hill au sujet de la mortalité [4, 5], mais Higgins fut incapable d'en faire la preuve à partir des données américaines [6]. À cet égard, il est utile de noter que les données accumulées au cours de la dernière décennie relativement à l'incidence du cancer préclinique du col chez les groupes plus jeunes laissent entendre que, faute de programmes de dépistage, on pourrait bien assister à une augmentation de l'incidence de cette maladie en raison des changements survenus dans les habitudes de vie de ces femmes qui étaient adolescentes vers les années 1960.

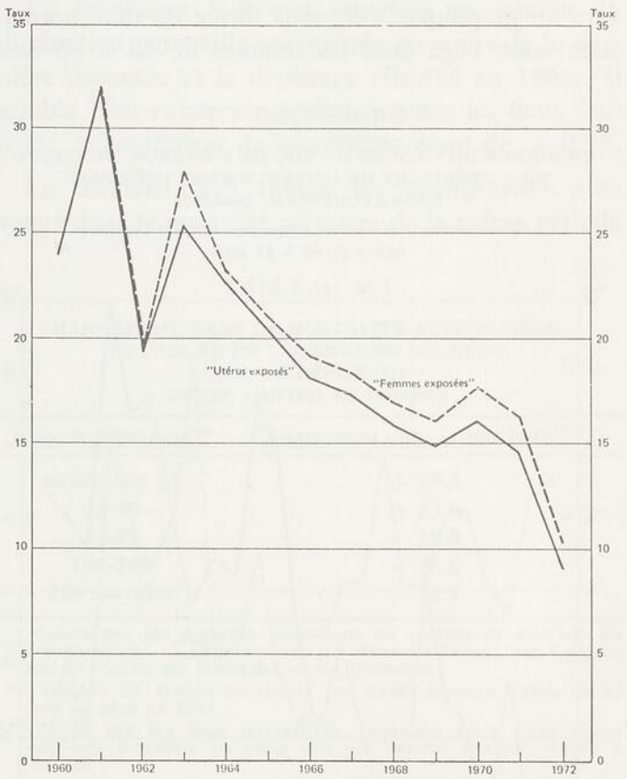
Une deuxième explication possible tiendrait à l'amélioration de l'accessibilité des soins gynécologiques, le traitement précoce des lésions cervicales apparemment bénignes ayant peut-être interrompu l'évolution du cancer du col à un stade précoce.

Troisièmement, des conditions bénignes apparaissant chez des femmes susceptibles de contracter un cancer du col ont pu donner lieu à un taux relativement élevé d'hystérectomie, et diminuer ainsi le nombre de cols utérins exposés à la maladie. Cet effet peut être partiellement compensé si, au lieu de calculer les taux d'incidence en fonction des femmes exposées, on les calcule en fonction des « utérus exposés ». Le graphique V-6 donne les résultats d'une telle formule en utilisant les données de la Colombie Britannique. Les taux d'hystérectomies selon l'âge ont été fournis par la « British Columbia Hospital Insurance Commission ». Ceci permet de faire une correction cumulative de la population exposée. Aucune correction de ce genre n'a toutefois été tentée dans le cas des hystérectomies effectuées dans les premières années, en partie parce que le taux des hystérectomies allait augmentant au cours de la décennie à l'étude, mais surtout parce qu'une correction de ce genre n'aurait aucun effet sur la comparaison entreprise. Ce graphique démontre que le fait de faire reposer les taux d'incidence sur le nombre d'utérus exposés plutôt que sur le nombre de femmes exposées n'a aucun effet notable sur la

GRAPHIQUE V-6

COLOMBIE BRITANNIQUE, 1960-1972

(Taux normalisés selon lâge par 100,000 femmes âgées de 35 à 64 ans)



Source: Miller, A.B., Evaluation of Mass Screening Programmes for Carcinoma of the Cervix. Proceedings of the XIth International Cancer Congress, Florence, 1974, Volume 4.

baisse des taux. La méthode utilisée n'apporte toutefois pas de correction à l'effet qualitatif possible d'un des numérateurs — c'est-à-dire l'ablation d'un utérus qui autrement aurait présenté un risque plus élevé que la normale. Il semble peu vraisemblable qu'une telle correction, si elle était possible à faire, puisse éliminer la baisse constatée.

On peut donc conclure que, pour le moment, à la lumière des données disponibles, il est impossible de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse voulant qu'une partie, et possiblement une grande partie de la baisse constatée dans l'incidence du carcinome du col de l'utérus soit imputable au dépistage. On ne peut que regretter le fait qu'au moment de l'adoption des programmes de dépistage aucune mesure particulière n'ait été prise en vue de s'assurer que des données adéquates sur la ligne de base de l'incidence du cancer du col soient disponibles.

MORTALITÉ

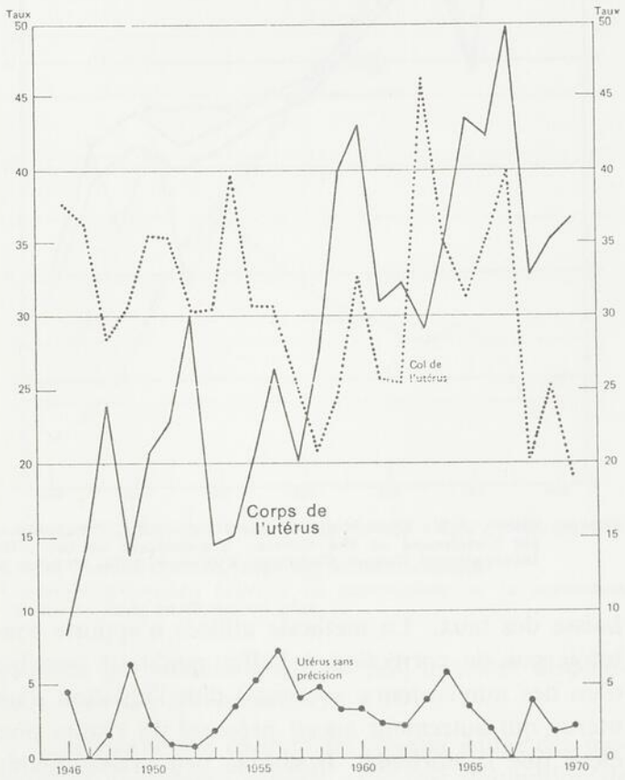
Avant d'examiner les changements dans la mortalité au cours des dernières années, il nous faut tenir compte d'un autre aspect des données sur l'inci-

dence (tel qu'indiqué en particulier au chapitre II), car les données sur les tendances de la mortalité doivent en effet s'intéresser au cancer de l'utérus plutôt qu'au seul cancer du col de l'utérus. On trouvera au graphique V-7, sous forme de taux normalisés selon l'âge chez les femmes de 34 à 65 ans,

GRAPHIQUE V-7

INCIDENCE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS, DU CORPS DE L'UTÉRUS ET DE L'UTÉRUS SANS PRÉCISION SASKATCHEWAN, 1946-1970

(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes âgées de 35 à 64 ans)



les données de la commission du cancer de la Saskatchewan sur l'incidence du cancer du col, de l'utérus ou de l'utérus sans précision, pour la période de 1946 à 1970. Il est évident que, tandis que l'incidence du cancer du col connaissait une baisse (comme cela a déjà été noté ailleurs), on remarquait une augmentation progressive de l'incidence du cancer du corps de l'utérus tandis que les chiffres sur le cancer de l'utérus sans précision demeuraient à un niveau bas et relativement uniforme. Les données obtenues ailleurs ont démontré une tendance semblable [7]. Comme il n'existe aucune indication laissant entendre que les résultats du traitement du cancer du corps connaissent une amélioration [8], on peut présumer que toute diminution de la mortalité liée au cancer de l'utérus entier (y compris le col, le corps et l'utérus sans précision) est vraisemblablement attribuable à une diminution de la mortalité liée au cancer du col, et, en effet, que cette diminution doit être sans doute sous-estimée.

On doit signaler, qu'à cause de la longue durée de l'évolution naturelle de cette maladie, un long délai peut être attendu avant de pouvoir observer un effet marqué des programmes de dépistage sur la mortalité.

Les tentatives antérieures, faites en vue de déterminer, à l'aide des données canadiennes, si les taux de mortalité imputables à la maladie ont connu une baisse, se sont révélées peu fructueuses. Aluwalia et Doll [9] n'ont réussi à démontrer aucun effet, tandis que Kinlen et Doll [11] n'ont pu que produire des preuves suggérant une baisse de la mortalitté entre 45 à 64 ans en Colombie Britannique par rapport au reste du pays. Les données présentées plus loin sont tirées d'une nouvelle analyse [12]. La façon de procéder consistait essentiellement à associer la baisse du taux de mortalité à l'intensité du dépistage dans les provinces et les districts de recensement. L'intensité du dépistage est évaluée selon les données publiées dans le cadre des enquêtes de la Société canadienne de cytologie ainsi que sur des renseignements plus détaillés obtenus en questionnant les laboratoires au sujet de la zone qu'ils desservent.

Pour les mêmes raisons que celles exposées au chapitre II, l'étude s'en tient aux décès attribués au cancer de l'utérus. On trouvera au Tableau V-2 sous forme de taux normalisés selon l'âge pour des périodes d'une moyenne de trois ans, chez les femmes âgées de 30 à 64 ans, les taux de la mortalité attribuée dans chaque province au cancer de l'utérus. Il semble qu'au cours de la période de 20 ans à l'étude, de 1950-1952 à 1970-1972, on n'a noté aucune baisse de mortalité à Terre-Neuve ou à

TABLEAU V-2

DÉCÈS ATTRIBUÉS AU CANCER DE L'UTÉRUS, PROVINCES CANADIENNES

(pour les périodes d'une moyenne de trois ans, en utilisant des taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes de 30-64 ans)

Province	*1950-1952*	*1960-1962*	*1970-1972*
Terre-Neuve	18.9	21.4	20.3
Ile-du-Prince-Edouard	18.4	23.4	19.4
Nouvelle-Ecosse	27.8	24.8	19.1
Nouveau-Brunswick	27.8	22.8	19.3
Québec	34.1	23.6	16.5
Ontario	26.2	17.9	12.8
Manitoba	19.3	15.0	11.7
Saskatchewan	15.7	13.9	9.4
Alberta	24.0	16.0	9.9
Colombie Britannique	21.2	18.8	11.0

Source: Statistique Canada, études de la Société canadienne de cytologie et communications personnelles.

l'Île-du-Prince-Édouard, mais, par contre, des baisses ont été notées dans toutes les autres provinces. Le taux de mortalité le plus faible pour chacune des périodes se retrouvait en Saskatchewan. En 1950-1952 le taux de mortalité le plus élevé se rencontrait au Québec, tandis qu'en 1960-1962 c'était en Nouvelle-Écosse et en 1970-1972 à Terre-Neuve. La baisse la plus élevée de mortalité pour la période de 1950-1952 à 1970-1972 se rencontre au Québec, et elle est suivie dans ce domaine, par ordre d'importance, par l'Alberta, l'Ontario, la Colombie Britannique, la Nouvelle-Écosse, le Nouveau-Brunswick, le Manitoba et la Saskatchewan. Toutefois, comme les différences entre les taux de mortalité des diverses provinces sont vraisemblablement dues à différents facteurs agissant dans ces provinces, il semblerait plus logique d'utiliser la baisse des pourcentages, lorsque l'on étudie la relation entre le dépistage et la baisse des taux de mortalité.

Le graphique V-8 cherche à établir la relation entre la diminution percentile de la mortalité durant la décennie de 1950-1952 à 1960-1962 et le taux de dépistage en 1962. Il n'existe visiblement aucune relation entre ces deux facteurs.

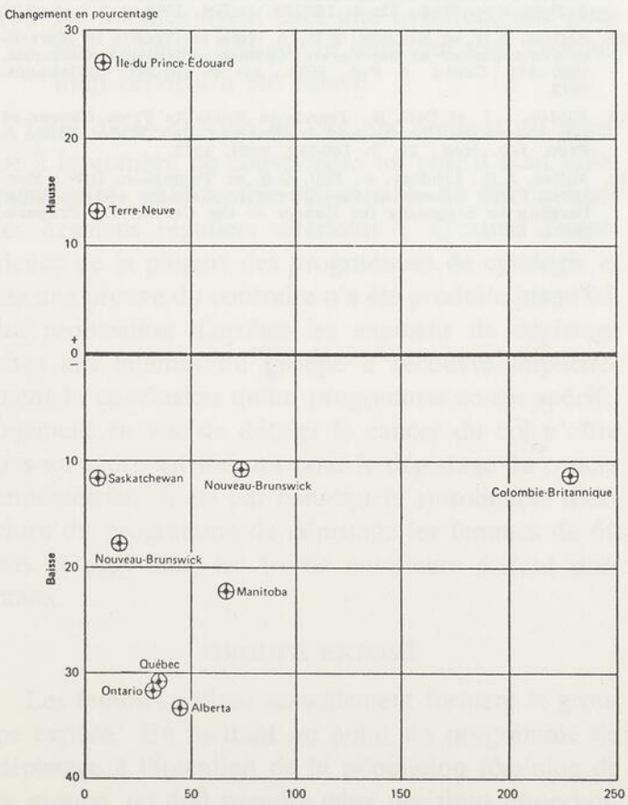
Le graphique V-9 met toutefois en relation la diminution percentile enregistrée au cours de la dernière décennie et le dépistage effectué en 1966. Il semble bien exister une relation entre les deux facteurs, le coefficient de corrélation étant de — 0.72.

Le Tableau V-3 donne les changements survenus dans la mortalité au cours de la même période de temps, en fonction des moyennes pondérées des taux de mortalité dans les districts de recensement de cinq provinces. La relation entre l'intensité du dépistage et la baisse de mortalité est très frappante.

GRAPHIQUE V-8

CHANGEMENT DANS LA MORTALITÉ ATTRIBUABLE AU CANCER DE L'UTÉRUS EN RELATION AVEC LE DÉPISTAGE DE 1962 ENTRE 1950-1952 ET 1960-1962

(Fondé sur les taux de décès normalisés tronqués chez les femmes de 30 à 64 ans pour une période moyenne de 3 ans)



Dépistage en 1962, taux par 1,000 femmes âgées de 20 ans et plus
Source: Statistique Canada, études de la Société canadienne de la cytologie et communications personnelles.

TABLEAU V-3

CHANGEMENT DANS LA MORTALITÉ ATTRIBUABLE AU CANCER DE L'UTÉRUS EN RELATION AVEC LE DÉPISTAGE *
ENTRE 1960-1962 ET 1970-1972

*Taux de dépistage***	*Changement dans la mortalité****
moins que 24	+ 27.5
24-49	+ 23.6
50-99	— 16.8
100-249	— 23.8
250 ou plus	— 38.7

* Fondé sur les données provenant de comtés et districts de recensement — Provinces de la Nouvelle-Ecosse, du Québec, de l'Ontario, du Manitoba et de l'Alberta.

** Nombre de frottis cervicaux par 1,000 femmes âgées de 20 ans ou plus en 1966.

*** Fondé sur les taux normalisés, tronqués selon l'âge d'une période moyenne de trois ans par 100,000 femmes de 30 à 64 ans.

Il existe cependant entre les provinces d'autres différences qui pourraient possiblement servir d'explication à ces observations. C'est pourquoi l'on a tenté, au moyen d'analyses à plusieurs variables, de confirmer le fait que les diverses variables tirées des données du recensement et pouvant être liées à la mortalité n'expliquent pas la baisse de mortalité d'une façon plus satisfaisante que ne le fait le dépistage. Le résultat de ces analyses laisse entendre que l'on ne peut éliminer l'effet du dépistage de cette façon. Il semble aussi peu vraisemblable que les autres facteurs, et en particulier des changements dans la pratique thérapeutique apparaissant au même moment que l'adoption du programme de dépistage, puissent expliquer la baisse de mortalité.

On doit conclure par conséquent que le dépistage a eu un effet appréciable dans la diminution de la mortalité liée au cancer de l'utérus.

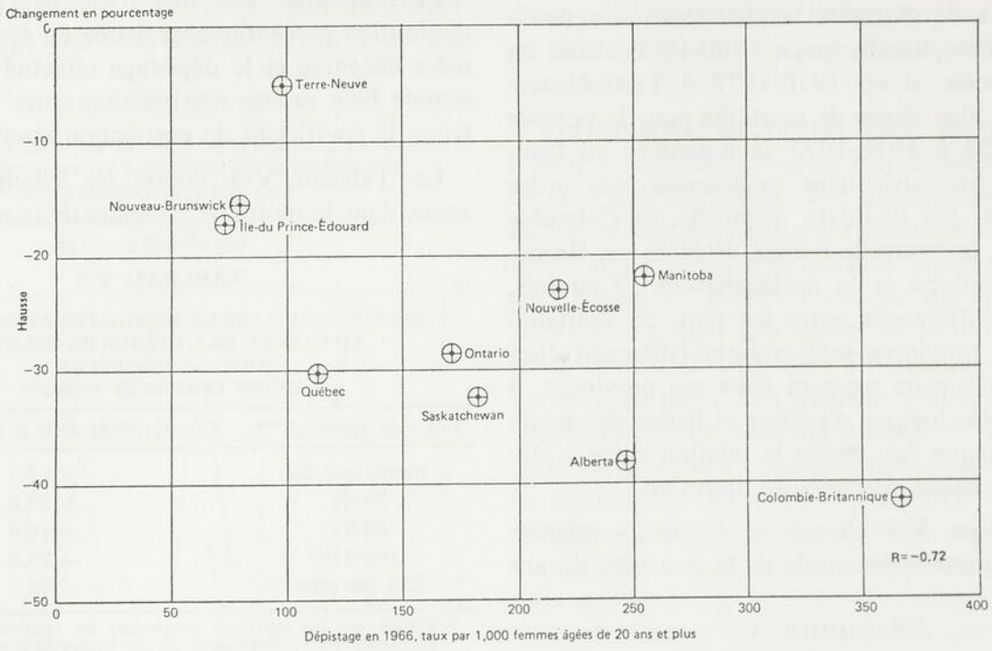
BIBLIOGRAPHIE

1. Doll, R., Payne, P. et Waterhouse, J. Eds.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. II — International Union Against Cancer. Springer Verlag, Berlin, 1970.
2. Kulcsar, D.D.: Survey of Cytological Facilities in Canada. *Canad. Med. Assoc. J.*, **94**: 23: 1228-1231, 4 juin, 1966.

GRAPHIQUE V-9

CHANGEMENT DANS LA MORTALITÉ ATTRIBUABLE AU CANCER DE L'UTÉRUS EN RELATION AVEC LE DÉPISTAGE DE 1966 ENTRE 1960-1962 À 1970-1972

(Fondé sur les taux de décès normalisés tronqués chez les femmes de 30 à 64 ans pour une période moyenne de 3 ans)



Source: Statistique Canada, études de la Société canadienne de la cytologie et communications personnelles.

3. Anderson, G.H., Thompson, D.W. et Kulcsar, D.D.: Survey of Cytological Facilities in Canada. *Canad. Med. Assoc. J.*, **101**: 5: 279-285, 6 septembre, 1969.
4. Hill, G.B. et Adelstein, A.M.: Cohort Mortality from Carcinom of the Cervix. *Lancet*, **2**: 605-606, 16 septembre, 1967.
5. Adelstein, A.M., Hill, G.B. et Maung, L.: Mortality from Carcinoma of the Uterus. An International Cohort Study. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, **25**: 4: 186-191, novembre, 1971.
6. Higgins, I.T.T.: Recent Mortality from Cancer of the Cervix in the United States and United Kingdom. *Lancet*, **2**: 1141-1143, 20 novembre, 1971.
7. Christopherson, W.M., Mendez, W.M., Parker, J.E., Lundin, F.E. et Ahuja, E.M.: Carcinoma of the Endometrium. A Study of Changing Rates over a 15-Year Period. *Cancer*, **27**: 1005-1008, mai, 1971.
8. Axtell, L.M. et Myers, M.H. (Eds.): Recent trends in Survival of Cancer Patients, 1960-1971. A Supplement to end Results in Cancer, Report No. 4. U.S. Department of Health Education and Welfare. Public Health Service, National Institute of Health. DHEW publication No. (NIH) 75-767, Bethesda, Maryland, 1974.
9. Ahluwalia, H.S. et Doll, R.: Mortality from Cancer of the Cervix in British Columbia and Other Parts of Canada. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, **22**: 3: 161-164, juillet, 1968.
10. Sellers, A.H. et McLerie, E.E.: A Note on Trends in Mortality From Cancer of the Cervix, Ontario and British Columbia, 1950-1971. *Canad. J. Pub. Hlth.*, **64**: 4: 364-367, juillet-août, 1973.
11. Kinlen, L.J. et Doll, R.: Trends in Mortality From Cancer of the Uterus in Canada and in England and Wales. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, **27**: 3: 146-149, août, 1973.
12. Miller, A.B., Lindsay, J., Hill, G.B. et Thompson, D.W.: Mortality From Cancer of the Uterus in Canada, and its Relationship to Screening for Cancer of the Cervix. (In Preparation), 1975.

Chapitre VI

POPULATION FÉMININE EXPOSÉE ET MOMENT OÙ LE DÉPISTAGE EST SOUHAITABLE

Il a été question aux chapitres II et III de l'épidémiologie et de l'évolution naturelle de l'épithélioma du col de l'utérus, et à la lumière de ces discussions il nous est possible de définir ici des groupes de femmes exposées à divers degrés.

GROUPE PEU EXPOSÉ

Les femmes appartenant à ce groupe sont si peu exposées qu'il n'est pas nécessaire de les faire participer à un programme de dépistage du cancer du col. Ce sont notamment:

(1) les femmes n'ayant connu aucune période d'activité sexuelle durant leur vie;

(2) les femmes ayant subi régulièrement des examens cytologiques du col durant toute leur vie et qui ont atteint l'âge de 60 ans sans qu'aucune atypie n'ait été décelée;

(3) les femmes ayant subi une hystérectomie pour une maladie bénigne et chez qui tout l'épithélium cervical a été enlevé.

Lors d'une analyse du cas des femmes du groupe 2 le nombre de conversions au positif était tellement faible qu'il semble raisonnable de discontinuer les examens réguliers ultérieurs [1]. C'est là l'expérience de la plupart des programmes de cytologie et aucune preuve du contraire n'a été produite jusqu'ici. La proposition d'arrêter les examens de dépistage chez ces femmes du groupe 2 recouvre implicitement la conclusion qu'un programme conçu spécifiquement en vue de déceler le cancer du col n'offre pas un cadre satisfaisant pour le dépistage du cancer endométrial. Il est par conséquent raisonnable d'exclure du programme de dépistage les femmes de 60 ans et plus dont les frottis antérieurs étaient normaux.

GROUPE EXPOSÉ

Les femmes actives sexuellement forment le groupe exposé. En mettant au point un programme de dépistage à l'intention de la population féminine de ce groupe, on doit prendre deux décisions importantes: l'âge du début du dépistage et la fréquence des réexamens. Ce fut, et ça continue d'être, la pratique d'usage en Amérique du Nord de recommander le dépistage annuel pour la plupart des femmes. Cependant, il n'existe aucune raison logique pour faire une telle recommandation. Jusqu'à dernièrement, il n'existait pas de données suffisantes pour déterminer la fréquence optimale des prélèvements.

À la lumière des connaissances actuelles sur l'épidémiologie et l'évolution naturelle du cancer du col (lesquelles ont été passées soigneusement en revue aux chapitres II et III), nous croyons qu'il est possible de mettre au point un programme de dépistage qui soit à la fois rentable et efficace. Il est tout particulièrement important de reconnaître que le sommet de l'incidence de la dysplasie et du cancer *in situ* se rencontre chez les femmes dans la vingtaine, et qu'il existe presque invariablement un intervalle assez prolongé entre ce point de l'évolution et l'apparition du cancer envahissant.

Des données sont maintenant disponibles au Canada, lesquelles démontrent que les femmes, ayant subi au moins un examen dont le résultat s'est avéré normal, sont du groupe peu exposé. Ainsi la prédominance d'anomalies chez les femmes examinées pour la première fois est de l'ordre de 5.5 par 1,000. Tandis que, chez les femmes ayant été examinées déjà une fois, le taux d'incidence est de l'ordre de 0.5-0.7 par 1,000. Malheureusement les données traitant de l'incidence d'anomalies chez les femmes ayant été examinées plus d'une fois ne sont pas disponibles. Il semble, cependant, d'après des données non publiées provenant d'une étude de groupe de la Colombie Britannique, que cette incidence serait d'un niveau inférieur à 0.5-0.7. On nous fait remarquer que cette baisse est due en partie à l'effet de l'erreur négative discutée ailleurs dans ce rapport.

Les recommandations du Groupe de travail dans le cas des femmes exposées, sont les suivantes:

(1) Un premier frottis devrait être prélevé chez toutes les femmes de plus de 18 ans ayant eu relation(s) sexuelle(s).

(2) Si ce premier frottis est satisfaisant et négatif, un second frottis devrait être prélevé dans un intervalle d'un an environ. (Ceci permettrait

d'éliminer la possibilité d'une interprétation ou d'un échantillon faussement négatifs lors du premier examen).

(3) Si les deux premiers frottis sont satisfaisants et négatifs, les frottis ultérieurs devraient être prélevés à des intervalles de trois ans environ jusqu'à l'âge de 35 ans et, par la suite, à des intervalles de cinq ans jusqu'à l'âge de 60 ans. Si tous ces frottis n'ont présenté aucune atypie notable la patiente pourra alors être retirée du programme de dépistage.

GROUPE PARTICULIÈREMENT EXPOSÉ

Les caractéristiques permettant de classer les femmes dans le groupe particulièrement exposé sont traitées au chapitre II.

En résumé elles ont un début d'activité sexuelle à un jeune âge surtout avec plusieurs partenaires mâles. Il est de la plus grande importance que des dispositions spéciales soient prises afin de faire participer ces femmes au programme de dépistage. Ces mesures spéciales devraient comprendre des campagnes d'information et de promotion, ainsi que les installations nécessaires pour prélever les échantillons cytologiques dans tous les centres de planification familiale, les centres sanitaires à l'intention des étudiantes, les centres à l'intention des jeunes, les cliniques de la lutte antivénérienne, les centres prénatals et les services médicaux où les patientes sont examinées avant leur admission dans un établissement pénitentiaire.

Après deux frottis satisfaisants et négatifs, la plupart des femmes qui, au départ, étaient considérées comme faisant partie du groupe particulièrement exposé peuvent être considérées de la même façon que celles appartenant au groupe exposé. Cependant, si le contexte social ou clinique laisse entendre qu'une telle femme continue de présenter un risque particulier, son médecin est incité à répéter les frottis sur une base annuelle. Il est important de mettre les femmes de ce groupe au courant du risque plus élevé encouru, de façon à s'assurer qu'elles se prévaudront sur une base annuelle des services de dépistage disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fidler, H.K., Boyes, D.A., Lock, D.R. et Auersperg, N.: The Cytology Program in British Columbia. Part II. The Operation of the Cytology Laboratory. *Canad. Med. Assoc. J.* **86**: **18**: 823-830, 5 mai, 1962.
2. Fidler, H.K., Boyes, D.A. et Worth, A.G.: Cervical Cancer Detection in British Columbia. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.*, **75**: 392-404, avril, 1968.
3. Boyes, D.A., Fidler, H.K. et Lock, D.R.: The Significance of In Situ carcinoma of the Uterine Cervix. *Brit. Med. J.*, 27 janvier, 1962, page 203.

Chapitre VII

LES PARTIES CONSTITUANTES D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE PRATIQUE

OBTENTION DES FROTTIS

On a démontré que les frottis pouvaient être prélevés de façon satisfaisante par les gynécologues, les médecins de famille, les autres spécialistes médicaux, les assistants médicaux, les infirmières et les techniciens ayant reçu une formation spéciale ou encore par la patiente elle-même [1, 2, 3, 4]. Cependant, nous croyons que les prélèvements effectués par la patiente elle-même présentent de nombreux désavantages qui, de fait, interdisent l'utilisation générale de cette technique [5, 6, 7]. Ce sont notamment:

1. Des échantillons inadéquats dans plusieurs cas.

2. Plus de temps et de travail nécessaires pour le traitement des échantillons en laboratoire.

3. La difficulté d'utilisation de cette technique dans les cas où la patiente est peu motivée.

4. La difficulté de mettre sur pied un système adéquat qui permette d'expliquer les résultats aux patientes, d'assurer un contrôle ultérieur et de prendre s'il y a lieu les mesures nécessaires.

5. Le test fait sur soi par la patiente pourrait dans certains cas remplacer une visite au médecin, par conséquent, le fait que les lésions exigeant des examens plus poussés peuvent passer inaperçues.

Ainsi donc, exception faite des cas où le prélèvement est fait par la patiente, la question de savoir qui effectuera le prélèvement dépend principalement de facteurs liés à l'organisation du système de distribution des soins dans la localité. Dans les larges centres métropolitains les prélèvements peuvent être faits par des techniciens d'expérience, tandis que dans les centres ruraux ce serait la tâche d'infirmières de la santé publique. Dans la plupart des cas le prélèvement devrait être fait par le médecin de la patiente ou, aussi par son ou sa représentant(e).

Aucun système n'est acceptable s'il ne compte un praticien (qu'il s'agisse d'un omnipraticien, d'un assistant médical, ou d'une infirmière clinicienne) chargé de recevoir les rapports de la cytologie, de communiquer et d'expliquer aux patientes les résultats de l'examen, de veiller aux mesures de contrôle ultérieur et au traitement qui s'imposent — soit directement ou en adressant la patiente à une personne compétente. Nous insistons sur le fait qu'un « directeur médical » *nominal* est insuffisant dans ce domaine.

PRÉPARATION, IDENTIFICATION ET TRANSPORT DES FROTTIS

La technique minimale de prélèvement recommandée consiste en un curetage circulaire du col de l'utérus, y compris la « zone de transformation » autour de la jonction baso-épithéliale originale (dans la mesure où une telle spécificité est possible). On doit veiller à ce que le matériel soit étendu uniformément sur la lamelle de façon à éviter les sillons et les zones épaisses dans le frottis qui ne peuvent être fixées, colorées ou analysées adéquatement et qu'il peut être impossible d'interpréter.

La fixation satisfaisante du frottis peut être obtenue soit à l'aide des fixatifs en aérosol couramment disponibles ou grâce à une immersion dans l'alcool, selon les recommandations du laboratoire chargé du traitement des échantillons. Ces recommandations peuvent varier en fonction des techniques de traitement spécifiques au sein d'un laboratoire particulier.

Les frottis doivent être identifiés clairement en ayant le nom de la patiente; la formule de demande appropriée doit correspondre à l'échantillon et les données doivent être fournies tel que requis. Il s'agit là d'une exigence importante, si l'on veut garantir régulièrement la qualité et l'analyse des données dans un programme de dépistage acceptable.

Une fois la préparation et la documentation au point, les frottis devraient être envoyés, à l'état sec, dans un contenant protecteur satisfaisant, suivant les recommandations du laboratoire. La livraison au laboratoire approprié peut être faite par la poste ou par l'intermédiaire d'un autre service de livraison digne de confiance.

TRAITEMENT DES FROTTIS EN LABORATOIRE

Dans le laboratoire, les frottis et les documents d'accompagnement doivent être enregistrés de façon appropriée dans un système adéquat de tenue des

dossiers et de contrôle ultérieur. Les frottis doivent ensuite être traités selon la technique de Papanicolaou sous la surveillance requise. La façon d'exercer cette surveillance est recommandée dans ce rapport dans la section qui traite du contrôle de la qualité.

DÉPISTAGE ET INTERPRÉTATION DES FROTTIS

Les frottis cytologiques vaginaux doivent être analysés par des cytotechniciens compétents travaillant dans des laboratoires de cytologie agréés. Le travail devrait être effectué sous la direction d'un personnel médical qualifié possédant une formation spéciale et une expertise dans le domaine du cytodiagnostic.

Cytotechniciens

Dans tout laboratoire de cytologie, le personnel de base est constitué par les cytotechniciens dont l'habileté, l'esprit de logique et l'intégrité sont des préalables essentiels au succès de tout programme de dépistage. Nous croyons qu'une garantie minimale de ces qualités essentielles est offerte par la détention d'un diplôme en cytologie de l'Association canadienne des technologistes de laboratoire (A.C.T.L.) ou par un degré équivalent comme cytotechnologiste de « The American Society of Cytopathologists » (A.S.C.P.) ou de l'Académie internationale de cytologie (A.I.C.). L'embauche de cytotechniciens qualifiés ainsi qu'un bon programme de contrôle de la qualité (voir plus loin) devraient assurer un fonctionnement optimal du programme au niveau du dépistage.

Cytologistes médicaux

La tâche d'interpréter les frottis et de poser un diagnostic revient traditionnellement à un cytologiste possédant une formation médicale. La plupart d'entre eux sont des pathologistes, mais certains sont spécialisés en gynécologie et d'autres encore possèdent une formation médicale d'un autre genre. Quelle que soit cette formation de base, une formation spéciale et un intérêt pour la cytopathologie sont indispensables, si l'on veut obtenir des bons résultats d'un programme de dépistage. Comme la cytopathologie n'est pas encore considérée comme une sous-spécialité à part, ni par le Collège royal des médecins et des chirurgiens du Canada ni par l'« American Specialty Boards », nous ne possédons aucune indication simple permettant de déterminer si un médecin particulier possède une compétence dans ce domaine. Il devra donc être évalué par ses pairs en fonction de sa formation spéciale, de ses intérêts et de ses aptitudes.

NOMENCLATURE

La revue de la nomenclature employée dans les rapports sur les frottis cytologiques cervico-vaginaux anormaux indique que la plupart des grandes installations de cytologie au Canada, et en particulier celles engagées principalement dans l'enseignement de la cytologie aux cytotechniciens, aux étudiants en médecine ou aux pathologistes en formation, ont adopté une terminologie plus ou moins normalisée. Cette terminologie se conforme aussi à la présentation recommandée au cours des dernières années par les associations professionnelles nationales et internationales comme la Société canadienne de cytologie, l'« American Society of Cytology » et l'Académie internationale de cytologie.

La présentation suivante, se fondant sur une revue des méthodes de rapport couramment acceptées, est recommandée par le Groupe de travail.

NOMENCLATURE RECOMMANDÉE

INSATISFAISANT (raison et recommandations)
AUCUNE CELLULE ANORMALE
CELLULES ANORMALES CORRESPONDANT À UNE ATYPIE BÉNIGNE (non dysplasiques)

- *métaplasie*
- *inflammatoires*
- *dues au trichomonas*
- *dues à une levure*
- *dues à un virus*
- *dues aux radiations*
- *autres (préciser)*

CELLULES ANORMALES CORRESPONDANT À UNE DYSPLASIE

- *bénigne*
- *modérée*
- *prononcée*

CELLULES ANORMALES CORRESPONDANT À UN ÉTAT CANCÉREUX

- *type imprécis*
- *correspondant à un épithélioma* in situ
- *correspondant à un épithélioma envahissant*
- *correspondant à un adénocarcinome*

CELLULES ANORMALES NON SPÉCIFIQUEMENT CATÉGORISÉES (voir commentaires)
COMMENTAIRES ET RECOMMANDATIONS

———————

La désignation des types d'anomalies, telle que délimitée ici, est conforme à la tendance de ces dernières années visant à donner une interprétation beaucoup plus précise des anomalies cytologiques, en particulier en ce qui regarde les diverses atypies bénignes. La catégorisation spécifique des dysplasies et l'élimination d'une grande partie des ambiguïtés liées à la catégorie plutôt étendue et imprécise des cas « suspects ». On a rencontré des difficultés considérables dans l'analyse et la corrélation des données de contrôle ultérieur dans le cas des registres possédant un système « numérique » de rapport des anomalies: par exemple, les systèmes originaux de Papanicolaou: I, II a, II b, III, IV, V. Il est maintenant très difficile de situer de façon satisfaisante et uniforme les anomalies plus spécifiques telles qu'elles sont rapportées actuellement dans un système numérique.

Le Groupe de travail croit que le genre d'information contenue dans la nomenclature proposée plus haut est une nécessité si l'on veut arriver à un système de documentation, de renvoi et de contrôle ultérieur satisfaisant relativement à l'évaluation des anomalies dans le cadre d'une étude continue sur les effets du dépistage cytologique du cancer du col de l'utérus au Canada.

FORMATION DU PERSONNEL DANS LE CADRE D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE CYTOLOGIQUE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Les médecins qui désirent consacrer une importante partie de leur vie professionnelle au domaine de la cytopathologie devraient acquérir une formation supérieure spécialisée de six à douze mois en cytopathologie. Il serait souhaitable que tout gouvernement entreprenant des programmes de dépistage de masse qui font appel à la cytopathologie prévoie des subventions annuelles pour une ou deux bourses de recherche en cytopathologie. Ces bourses pourraient être valides dans les principaux laboratoires participant au programme, de façon à ce qu'il y ait des candidats pour assurer une surveillance adéquate dans tous les laboratoires.

Pathologistes

Puisque tous les anatomo-pathologistes observeront au cours de leur pratique des tissus provenant des programmes du dépistage cytologique, il est important qu'au cours de leur formation les résidents en pathologie aient un contact d'au moins trois mois avec le cytodiagnostic cervical.

Cytotechniciens

Des écoles de cytotechnologie agréées seront nécessaires, si l'on veut disposer d'une source appropriée de cytotechniciens très compétents dans le cadre des programmes de dépistage de masse.

Les écoles de cytotechnologie devraient avoir des liens étroits avec les laboratoires de cytologie traitant une quantité importante de matériel. Ceci veut dire que plusieurs des principaux laboratoires impliqués dans un programme de dépistage participeraient aussi à la formation des étudiants en cytotechnologie avec une aide adéquate provenant du gouvernement.

Techniciens en cytopréparation

Ces personnes sont responsables de la réception du courrier et de la coloration des frottis. La formation dans ce domaine fait habituellement appel à une formule d'apprentissage et ce système semble fonctionner de façon assez satisfaisante. Ces assistants ne requièrent pas de formation élaborée comme celle des cytotechnologistes.

Personnel affecté au travail de secrétariat et à la tenue des dossiers

La complexité sans cesse croissante du traitement des données des programmes de cytologie rend souhaitable la création de programmes de formation à l'intention du personnel de soutien travaillant dans les laboratoires de dépistage cytologique. Ces programmes devraient porter notamment sur la tenue des dossiers et l'utilisation de l'ordinateur.

Formation permanente

Les professionnels de la santé comme les cytopathologistes et les cytotechniciens verront leurs aptitudes décliner, s'ils ne suivent pas de programmes de formation permanente. Ceux-ci peuvent se présenter sous forme de réunions locales, régionales, nationales, ou internationales ou encore, sous forme de groupes de travail ou de cours individuels. Il est indispensable que le personnel de base puisse de temps à autre se livrer à de telles activités. Ceci signifie qu'on devrait permettre au personnel de s'absenter du travail et qu'on devrait assumer le coût de sa formation permanente.

AUTOMATISATION DU DÉPISTAGE ET DE L'INTERPRÉTATION DES FROTTIS

Des travaux portant sur l'automatisation en cytologie ont été réalisés au cours des deux dernières décennies [8, 9, 10, 11] et divers dispositifs se sont avé-

rés des échecs coûteux. Toutefois, les progrès incroyablement rapides réalisés en technologie électronique au cours des dernières années laissent entendre que la mise en œuvre de dispositifs de dépistage et de diagnostic pourrait être possible dans la prochaine décennie.

Pour le moment, les recherches sur le dépistage automatisé empruntent deux courants: celui des systèmes continus ou celui des systèmes de traitement faisant appel à des diapositives ou des rubans magnétiques [10, 12].

Ces deux systèmes visent un même objectif: séparer la grande proportion des échantillons « normaux » du groupe beaucoup plus restreint des échantillons « suspects ». Ce dernier groupe serait mis de côté en vue d'une analyse ultérieure et d'une interprétation soit par un appareil de diagnostic doté d'un grand pouvoir de résolution ou par des cytologistes humains.

De nombreuses difficultés devront être surmontées avant que la production commerciale d'appareils de dépistage efficaces et économiques ne soit réalisée. Toutefois, les chances sont que de tels appareils soient disponibles un jour et nous devons prévoir les conséquences d'une telle situation sur les programmes de dépistage cytologique. Il est probable qu'au tout début les premières générations d'appareils seront en interaction avec des êtres humains. Par exemple, des cellules bénignes multinucléées pourront déclencher une alarme soit dans un système continu, soit dans un système de traitement d'images et, alors, une intervention d'un cytologiste pourrait amener immédiatement la solution du problème.

Lorsque l'on s'intéresse à l'automatisation, il faut aussi tenir compte des diverses tâches que les machines ne peuvent accomplir. Il est assez peu vraisemblable que de toute façon les premiers appareils puissent être programmés de façon à identifier le Candida, les trichomonas, la flore microbienne ou les modifications cellulaires liées aux infections à virus herpès simplex ou cellules normales de l'endomètre. Ces anomalies nécessiteront probablement une évaluation humaine.

LABORATOIRE CENTRAL OU LABORATOIRES MULTIPLES

Au Canada, les endroits, où les laboratoires traitent les spécimens cytologiques du col de l'utérus et le volume de spécimens qu'ils traitent, varient considérablement; les études antérieures effectuées auprès des laboratoires canadiens le démontrent [13, 14, 15, 16]. Les données préliminaires, provenant d'une étude couvrant la période de 1972-1974 inclusivement et entreprise par la Société canadienne de cytologie, indiquent que la situation n'a pas changé de façon marquée.

Les raisons de cette variation sont complexes. On les attribue à la distribution géographique de la population, au mode d'évolution des facilités reliées aux soins sanitaires, à la répartition régionale des centres médicaux et des services médicaux reliés à ces centres, au degré auquel la cytologie pour le cancer du col est intégrée à une cytologie ayant autres buts et à la portée provenant de l'implication du laboratoire dans les études épidémiologiques.

Les laboratoires d'envergure plus centralisés ou du genre régional présentent des avantages importants, tels que: économie grâce au volume, efficacité des programmes de contrôle de la qualité, facilité de recrutement du personnel, simplification dans le traitement des données, disponibilité d'un personnel enseignant, efficacité dans l'utilisation du personnel de surveillance, uniformité dans la façon de rapporter les données, et entretien des dossiers et les procédures ultérieures.

Un centre ayant un laboratoire d'envergure centralisé aura certaines difficultés. Entre autres, la communication et les consultations entre cliniciens et le personnel du laboratoire est difficile. Dans les centres plus petits l'absence d'aménagements cytologiques du cancer du col peut limiter le développement des autres procédures de diagnostic en cytologie; elle ne facilite pas la possibilité de consultation.

Dans certaines circonstances il peut y avoir une justification pour traiter des spécimens dans des petits laboratoires isolés. Cependant des désavantages et des difficultés inhérentes aux petits laboratoires dans, par exemple, le contrôle de la qualité, le traitement des données, le service continu et l'efficacité, font que ce genre de laboratoire est non désirable.

Aucun modèle particulier n'est uniformément applicable à toutes les situations. Suite à une revue des facteurs ci-haut mentionnés, le Groupe de travail recommande, que pour être efficace et être intégré au sein d'un programme de dépistage complet, un laboratoire de cytologie doit manier environ 25,000 spécimens par année comme minimum. Un laboratoire traitant de 25 à 30,000 frottis gynécologiques par année devrait pouvoir fonctionner efficacement s'il est doté de trois cytotechniciens agréés et compétents, de secrétaires et de techniciens, le tout sous la surveillance d'un cytopathologiste. On reconnaît que la mise en œuvre de cette recommandation occasionnerait la disparition éventuelle des laboratoires

plus petits et moins efficaces. Cependant, le transfert de ce personnel d'expérience dans des laboratoires plus grands ne devrait pas occasionner de problème majeur. Au contraire, non seulement ceci rehausserait l'efficacité des programmes mais pourrait aussi favoriser une meilleure qualité.

SYSTÈMES DE CONTRÔLE ULTÉRIEUR ET REGISTRES DE CYTOLOGIE

Objectifs du contrôle ultérieur

Trois raisons militent en faveur d'un système de contrôle ultérieur des patientes dans le cadre d'un programme de dépistage cytologique desservant toute une population:

1. s'assurer que les mesures qui s'imposent ont été prises à la suite de la découverte d'une anomalie cytologique;

2. fournir un service de contrôle ultérieur à long terme aux patientes ayant fait l'objet d'un traitement à la suite du diagnostic d'une anomalie;

3. s'assurer que les patientes dont les frottis antérieurs ne présentaient aucune atypie notable soient rappelées à des intervalles appropriés dans le but d'être réexaminées.

Dans les deux premiers cas, le contrôle ultérieur est souvent effectué par des laboratoires de cytologie importants. La mobilité des patientes rend toutefois difficile un contrôle ultérieur à long terme et, même dans le cadre d'un programme d'une grande envergure, il arrive que des patientes chez lesquelles on a identifié des anomalies échappent au contrôle ultérieur. Un service centralisé rend plus facile l'établissement de rendez-vous à des intervalles appropriés dans le cas des patientes ne présentant aucune atypie notable.

Ainsi, tous les aspects du contrôle ultérieur pourront faire l'objet d'une administration plus efficace si l'on établit un registre centralisé. Ce genre de service peut desservir toute une province ou, encore, une région appropriée au sein des provinces dotées d'une population dispersée (comme le Québec et l'Ontario). Un registre central est particulièrement important, lorsque plus d'un laboratoire participe au programme de cytologie. Si l'examen des échantillons gynécologiques est effectué par un laboratoire unique, la tenue d'un registre est encore nécessaire, mais le système fonctionnera de façon plus efficace si ce registre se trouve dans le laboratoire même.

Par conséquent, le Groupe de travail recommande que toutes les provinces se dotent de registres centraux de cytologie cervicale et que les mécanismes appropriés soient prévus afin d'assurer un échange efficace de données entre les registres des différentes provinces ou des différentes régions au sein d'une même province.

DONNÉES REQUISES EN VUE D'ASSURER UN CONTRÔLE ULTÉRIEUR EFFICACE

Un système de contrôle ultérieur ne peut fonctionner de façon efficace que si les fiches successives de l'analyse des frottis d'une même femme sont reliées entre elles de façon précise par le laboratoire et/ou par le registre central. Ce processus exige une identification adéquate de la patiente sur la formule de demande d'analyse. Les renseignements suivants sur l'identité de la patiente sont nécessaires pour le bon fonctionnement d'un tel système:

> nom de famille et prénoms, nom de jeune fille et si possible nom de jeune fille de la mère, enregistrement de tout autre changement de nom, date de naissance au complet, numéro d'identification du régime de santé (numéro d'assurance-maladie), numéro d'assurance sociale, tout autre numéro approprié, adresse au complet, nom du médecin, date du dernier prélèvement (s'il y a lieu), fiche des symptômes (s'il y a lieu), résumé du traitement antérieur (s'il y a lieu), et toute autre donnée requise dans le contexte épidémiologique.

CONDITIONS REQUISES POUR LE FONCTIONNEMENT EFFICACE D'UN REGISTRE DE CYTOLOGIE

Durant de nombreuses années, la plupart des laboratoires, même les laboratoires plus importants, faisaient appel à un système de classement manuel pour relier entre elles les fiches d'une patiente et envoyer les demandes de contrôle ultérieur dans le cas des patientes chez lesquelles on avait décelé des anomalies. Toutefois, au fur et à mesure que le nombre de dossiers augmente, la plupart des systèmes manuels deviennent surchargés et la fréquence des erreurs augmente. (Il est impossible de faire le lien entre les fiches d'une patiente à cause d'un mauvais classement, mauvaise épellation du nom de la patiente, absence de lien entre les changements de nom résultant du mariage). Ainsi, il peut être très difficile de savoir si une patiente est examinée pour la première fois ou si elle a déjà fait l'objet d'un examen de dépistage. Mises à part les difficultés que cela pose dans le cadre de l'évaluation des programmes, l'efficacité du système de contrôle ultérieur diminue de façon marquée, tout comme d'ailleurs l'efficacité du registre central. Après tout, un registre ne vaut que ce que valent les données qu'on lui fournit.

C'est pourquoi il importe que non seulement les renseignements inclus dans la formule de demande soient les plus complets possibles, mais que, dans

l'établissement des registres, on fasse aussi appel à des mécanismes modernes de traitement des données pour relier les dossiers entre eux et gérer le système de contrôle ultérieur. Dans le cas d'un registre central, cela signifie la mise au point d'un système complètement automatisé. L'adoption de l'automatisation facilite une utilisation plus efficace du registre et permet d'établir un lien entre les données du registre et d'autres sources de données en vue d'améliorer l'efficacité du fonctionnement du registre. L'établissement de tels liens comprend un échange plus efficace de données entre les laboratoires, de même qu'entre les laboratoires et le registre, le registre provincial du cancer, les données de l'état civil, et le régime d'assurance-maladie de la province. À vrai dire, il est vraisemblable que, dans bon nombre de provinces, le moyen le plus efficace pour établir un registre de cytologie consisterait à relier celui-ci au système de données du régime d'assurance-maladie ou à l'établir de façon parallèle à ce dernier; la plupart de ces régimes ont en effet mis au point des mécanismes efficaces en vue de suivre les déplacements des patients au sein de la province et, même, d'une province à l'autre.

ACTIVITÉS POSSIBLES DANS LE CADRE D'UN SYSTÈME DE REGISTRES CENTRAUX AUTOMATISÉS

1. *Contrôle ultérieur*

Il a déjà été question ailleurs de ce sujet, mais il serait bon ici de souligner le fait que si une province décidait d'essayer de faire une utilisation maximale de son registre en l'utilisant pour faire parvenir aux femmes qui ne participent pas encore au programme une invitation à se présenter à un examen de dépistage, une telle formule ne serait possible que si la province était dotée d'un registre central relié au registre de la population.

2. *Études du contrôle de la qualité*

Celles-ci comprennent: *a*) la comparaison d'un laboratoire avec un autre, y compris l'évaluation du personnel technique et professionnel; *b*) l'évaluation de la qualité du matériel parvenant au laboratoire en provenance des diverses localités; *c*) l'évaluation d'autres anomalies présentes dans la collectivité (par exemple, l'herpès); *d*) l'évaluation des résultats faussement positifs au sein des laboratoires individuels.

3. *Études épidémiologiques*

Seul un système centralisé de tenue des dossiers rend possible la cueillette des données permettant d'évaluer les caractéristiques de la maladie, y compris la détermination des taux de prévalence et d'incidence spécifiques selon l'âge et la détection des variations dans ces taux. D'autres études sont aussi rendues possibles par l'existence d'un système centralisé: par exemple, l'évaluation de l'effet des hormones ou des contraceptifs sur l'incidence de la maladie.

Ce n'est que si une telle évaluation est effectuée de façon efficace que l'on pourra déterminer les conséquences d'un changement dans la fréquence des examens (tel que recommandé par ce rapport par exemple) et s'assurer que la fréquence recommandée convient au contexte épidémiologique à un moment donné. Il est possible par exemple que, plus tard, l'incidence de la maladie chez les femmes nées dans différentes décennies puisse présenter des variations et ainsi il pourrait être nécessaire de changer l'âge du premier examen de dépistage ou la fréquence des réexamens. Seule une surveillance attentive, faisant appel à des registres centralisés, permettrait de déterminer le moment où de tels changements seraient souhaitables.

CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE CYTOLOGIQUE

Même s'il est bien conçu sous tous les autres aspects, un programme de dépistage du cancer du col serait un échec, s'il n'offrait pas des garanties fondamentales sur la qualité de la technique de prélèvement des échantillons, sur la préparation subséquente des frottis, sur leur interprétation, ainsi que celle des renseignements qui les accompagnent et sur les examens de contrôle ultérieur.

Au cours des dernières années, plusieurs provinces canadiennes, les associations médicales professionnelles, les ministères de la Santé et les organismes particuliers chargés de la réglementation des laboratoires ont reconnu la nécessité de prendre des dispositions visant à fournir des directives officielles et des mécanismes qui assureraient le contrôle de la qualité et la compétence des programmes d'évaluation. Dans la plupart des provinces néanmoins, cette préoccupation ne s'est pas traduite dans la pratique par la mise au point de mécanismes efficaces permettant d'atteindre ou de maintenir les normes proposées par ces directives.

La bonne qualité de la formation du personnel en cause est l'une des garanties fondamentales de la qualité de contrôle d'un programme. Au Canada, la formation des cytotechniciens connaît des progrès continuels. Il en est de même pour les programmes de formation pratique (résidence) à l'intention des médecins en voie de spécialisation travaillant à l'in-

terprétation et à la supervision des cas du point de vue cytologique.

Au Canada, plusieurs des laboratoires analysant les échantillons cytologiques ont mis au point, au cours des ans, leur propre programme « interne » du contrôle de la qualité, programme reposant sur les normes et les principes généralement acceptés parmi leurs pairs. Toutefois, les tentatives visant à mettre en œuvre un programme « externe » officiel du contrôle de la qualité au niveau provincial sont assez récentes et à un stade de développement incomplet. Ce fait est évident dans les deux dernières études (1971 et 1975) sur les établissements de cytologie au Canada, études entreprises par la Société canadienne de cytologie. Les renseignements fournis par ces études et portant sur le contrôle de la qualité ou sur d'autres activités dans le domaine de la cytologie au Canada ont été mis à la disposition du Groupe de travail par la Société canadienne de cytologie.

Certains états américains, d'autre part, possèdent maintenant une expérience appréciable en ce qui concerne les programmes officiels de contrôle de la qualité ainsi que les programmes d'agrément des laboratoires chargés de l'analyse des échantillons cytologiques [17, 18, 19]. Il pourrait être utile ici de citer à titre d'exemple l'expérience de l'État de New York. En 1968, des permis ont été accordés à 182 laboratoires de cytologie. Une étude partielle réalisée en 1969 portait entre autres sur l'évaluation de la compétence de 111 techniciens à l'emploi de ces laboratoires. Parmi ces 111 techniciens, vingt-cinq ne réussirent pas à obtenir une note satisfaisante dans le programme de contrôle de la qualité. Ce rendement fit à son tour l'objet d'une autre étude en vue de définir les raisons pouvant expliquer ces résultats et de vérifier en même temps la validité du système utilisé. L'évaluation ne portait pas à ce moment sur le personnel médical professionnel.

Les problèmes qui se présentent relativement à la garantie de la qualité varient d'une province canadienne à l'autre. Dans les provinces (par exemple, la Colombie Britannique, la Saskatchewan, le Manitoba) où les services de cytologie sont plus centralisés, que cela tienne à la situation géographique ou à d'autres raisons, la création d'un système de contrôle de la qualité au niveau du laboratoire ne pose peut-être pas un problème important, mais il peut en être autrement au niveau du contrôle du prélèvement des échantillons ou de la corrélation avec les cas. Toutefois, dans les provinces du Québec et de l'Ontario à cause de la multiplicité des centres médicaux, locaux et régionaux, des centres de formation médicale multiples et de la variété des types de laboratoire (y compris les laboratoires appartenant aux hôpitaux, les laboratoires privés dotés d'une surveillance médicale, les laboratoires du ministère de la Santé et certains laboratoires contrôlés par des entreprises commerciales) le problème du contrôle de la qualité des programmes est une question complexe.

En Ontario, le « Laboratory Medicine Section de l'Ontario Medical Association » a mis au point des directives visant à assurer les programmes de contrôle de la qualité en cytologie, se basant sur des concepts et des normes qui sont communes et formellement en usage dans des programmes existants [17, 18, 19, 21, 22, 23]. Ces directives traitent de:

a. *Locaux et équipement* — On doit accorder l'attention requise à la dimension des locaux, aux conditions de travail, aux risques sanitaires, aux mesures de sécurité et à l'entretien approprié du matériel.

b. *La gestion et la supervision* du laboratoire exigent la présence d'un médecin diplômé, possédant une compétence dans le domaine de la médecine de laboratoire générale ou encore un médecin autorisé à pratiquer en tant que cytologiste. Le directeur ou tout autre membre du personnel adjoint possédant des aptitudes analogues sont chargés de veiller au rendement et à l'établissement des rapports de toutes les analyses effectuées dans le laboratoire.

c. *Le personnel responsable du dépistage* (les cytotechniciens) doit posséder une compétence reposant sur la formation et les examens requis par la Société canadienne des techniciens en laboratoire. Toute autre personne doit soumettre ses lettres de créance à l'approbation de la direction du Programme de contrôle de la qualité qui les étudiera en fonction de ses exigences.

d. *Dossiers et établissement des rapports* — Les directives doivent porter sur les méthodes appropriées d'approbation et d'identification des cas, sur les méthodes d'établissement des rapports et de tenue des dossiers, ainsi que sur la tenue des dossiers et du système de renvoi de la documentation de contrôle ultérieur dans le cas des diagnostics pathologiques.

e. *Méthodes courantes quant à l'évaluation initiale et périodique de la compétence du personnel de laboratoire*. Ceci recouvre notamment:

1) Des méthodes satisfaisantes de contrôle « interne » de la qualité par exemple la quantité et la qualité du travail effectué par les techniciens individuels, un niveau approprié d'examens des frottis négatifs en vue d'évaluer les taux possibles des

« faux négatifs », et la possibilité d'une formation permanente à l'intention du personnel.

2) Des mécanismes pour effectuer un contrôle de la qualité externe. Ce mécanisme externe sera de niveau provincial et vérifiera l'efficacité des programmes de dépistage et inclura aussi des visites sur les lieux par un personnel évaluateur:

— pour étudier la conformité aux directives recommandées,

— pour déterminer le rendement du technicien en utilisant des lamelles non identifiées à être dépistées et des lamelles identifiées pour interpréter spécifiquement les anomalies,

— pour déterminer le rendement du laboratoire en soumettant des lamelles inconnues et des lamelles choisies par l'intermédiaire du système de dépistage et de reportage au sein du laboratoire.

f. *La conformité aux lois fédérales et provinciales* quant au fonctionnement des laboratoires et l'obéissance aux normes d'éthique professionnelle.

g. *Les mécanismes de soumission et de traitement des demandes d'agrément,* la surveillance de toutes les mesures correctives recommandées, et les dispositions relatives au retrait de l'agrément doivent être précisés en ce qui concerne les mesures correctives à mettre en œuvre. Il faut également préciser les dispositions relatives à l'annulation des permis.

Une directive additionnelle recommandait qu'un laboratoire, qui effectuait l'analyse de spécimens cytologiques exclusivement gynécologiques, devrait en faire au moins 4,000. Le Groupe de travail considère ce nombre comme étant insuffisant et recommande au lieu qu'un laboratoire effectue un minimum de 25,000 frottis par année.

INVESTIGATION ET TRAITEMENT HABITUELS DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Au Canada jusqu'à présent, l'investigation habituelle des cas dont l'examen cytologique est suspect ou positif consiste en une conisation s'il n'y a pas lésions visibles ou en une ponction-biopsie si de telles lésions sont présentes. Si dans l'un ou l'autre cas on découvre un carcinome envahissant, on fera appel à la radiothérapie ou à une intervention chirurgicale rigoureuse, selon l'étendue de la maladie et les services locaux disponibles.

Si l'on découvre un cancer *in situ* lors d'une biopsie conique, il existe alors deux possibilités. Dans le premier cas, la conisation a apparemment réalisé l'excision complète de la lésion. Dans ce cas, la surveillance de la patiente pour une période indéfinie, à l'aide d'examens cytologiques du canal cervical et du col est la mesure appropriée à suivre.

Dans le second cas, lorsque la conisation n'a pas réussi apparemment à exciser complètement la lésion, on peut faire appel à une nouvelle conisation, si la patiente désire des enfants ou, dans le cas contraire, on peut pratiquer une hystérectomie.

Quoique le traitement mentionné ait été la pratique généralement acceptée au Canada au cours des deux dernières décennies (et continue d'ailleurs de l'être aujourd'hui), deux nouveaux facteurs sont venus influencer le mode de traitement de la maladie. Il y a tout d'abord le fait que la plupart des lésions sont maintenant identifiées dans la phase dysplasique et que, deuxièmement, on les retrouve de plus en plus fréquemment dans le groupe des femmes jeunes, dont bon nombre n'ont pas encore enfanté et chez lesquelles par conséquent il est important de préserver les fonctions reproductrices.

À cause de ces facteurs, la colposcopie qui, lors d'une première évaluation en Amérique du Nord, avait été considérée comme trop incommode et trop inefficace pour être utilisée dans le cadre d'un programme de dépistage, a été adaptée récemment à un nouveau rôle dans l'évaluation et le traitement de ces lésions dysplasiques précoces du col de l'utérus. C'est là une méthode particulièrement utilisable parce que la conisation, avec sa morbidité inhérente, peut être considérée comme une méthode de traitement et d'investigation trop excessive ou agressive pour les femmes qui désirent avoir des enfants. De tels cas peuvent être évalués au moyen de biopsies dirigées par colposcopie et traités au moyen des techniques correspondantes de la cryochirurgie ou de l'électrocautérisation.

Il se peut aussi que la colposcopie rende la biopsie conique inutile dans la plupart des cas. La conisation deviendrait par conséquent une technique thérapeutique destinée à éliminer une lésion déjà bien définie par une évaluation antérieure.

Il faudra encore peut-être plusieurs années avant que l'évaluation du rôle de la colposcopie dans l'investigation et le traitement des lésions précliniques puisse faire l'objet d'une étude complète, mais la baisse de la morbidité et le fait que les biopsies dirigées par colposcopie peuvent être pratiquées dans un service externe plutôt que dans une salle d'opération rendent nécessaire l'étude en profondeur de cette technique en tant que complément d'un programme de dépistage.

La colposcopie est d'usage dans plusieurs centres canadiens, mais, selon l'expérience actuelle, il sem-

ble que l'investigation par colposcopie devrait être effectuée dans les cliniques locales ou régionales adéquatement équipées et dotées de gynécologues compétents en colposcopie. La colposcopie ne doit pas être faite d'une façon incontrôlée dans n'importe quel bureau de médecin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ayre, J.E.: Who should take the cytologic specimen? (letter to the editor), *Acta Cytologica*, **10**: 2: 66, mars-avril 1966.
2. Wied, G.L.: Who should take the cytologic specimen? *Acta Cytologica*, **9**: 5: 335-336, septembre-octobre 1965.
3. McDonald, J.R.: Routine cervical screening of in-patients in a voluntary hospital. *Acta Cytologica*, **13**: 8: 455-458, août 1969.
4. Christopherson, W.M. et Parker, J.F.: Control of cervix cancer in women of low income in a community. *Cancer*, **24**: I: 64-69, juillet 1969.
5. Frost, J.K.: Diagnostic accuracy of cervical smears. *Obstetrical and Gynecological Survey*, **24**: 893-908, juillet-décembre 1969.
6. Anderson, W.A.D. et Gunn, S.A.: A critical evaluation of the vaginal irrigation kit as a screening method for the detection of cancer of the cervix. *Acta Cytologica*, **10**: 3: 149-153, mai-juin 1966.
7. Reagan, J.W. et Lin, F.: An Evaluation of the Vaginal Irrigation Technique in the Detection of Uterine Cancer. *Acta Cytologica*, **11**: 5: 374-382, septembre-octobre 1967.
8. Poulsen, R.S.: The feasibility of an automatic screening system for cytological specimens — a survey. Proceedings of the Fourth Tutorial of Clinical Cytology (Automation in Cytology), University of Chicago, pages 134-182, 1971.
9. Wied, G.L. et Bahr, G.F.: Automated cell identification and cell sorting. Academic Press, New York, 1970.
10. Proceedings of the International Conference on Automation of Uterine Cancer Cytology. University of Chicago, avril 1975 (sous presse).
11. Wied, G.L., Bibbo, M., Bahr, G.F. et Bartels, P.H.: Computerized recognition of uterine glandular cells. II. The application of a self-learning program. *Acta Cytologica*, **13**: 12: 662-671, décembre 1969.
12. Poulsen, R.S.: Automated prescreening of cervical cytology specimens. Ph.D. thesis, McGill University, 1973.
13. Kulcsar, D.D.: Survey of Cytological Facilities in Canada. *The Canadian Med. Assoc. J.*, **94**: 23: 1228-1234, 4 juin 1966.
14. Anderson, G.H., Thompson, D.W. et Kulcsar, D.D.: Survey of Cytological Facilities in Canada. *The Can. Med. Assoc. J.*, **101**: 5: 279-285, 6 septembre 1969.
15. Survey of Cytology Facilities in Canada — 3rd Survey, 1968-1971, Canadian Society of Cytology — Unpublished data.
16. Survey of Cytology Facilities in Canada — 4th Survey, 1972-1975, Canadian Society of Cytology — Unpublished data.
17. Collins, D.N. et Kaufmann, W.: New York State Computerized Proficiency Testing Program in Exfoliative Cytology Development. *Acta Cytologica*, **15**: 1: 34-41, janvier-février 1971.
18. Inhorn, S.L., M.D. et Clarke, E., B.S., C.T. (ASCP): A State-Wide Proficiency Testing Program in Cytology. *Acta Cytologica*,, **15**: 4: 351-356, juillet-août 1971.
19. Centre for Disease Control, Atlanta, Georgia. Report on Proficiency Testing in Cytology Laboratories. Novembre 1972.
20. A Report of the Ontario Council of Health — Cytological Services in Ontario, 1973. Available from the publisher: The Ontario Council of Health, 10 Wellesley Street East, Toronto, Ontario M4Y 1G2.
21. Husain, O.A.N., Butler, E.B., Evans, D.M.D., MacGregor, J.E. et Yule, R.: Quality Control in Cervical Cytology. *J. Clin. Path.*, **27**: 12: 935-944, décembre 1974.
22. Wied, G.L.: Quality Control Standards for Laboratories and Cytotechnology Registration. *Acta Cytologica*, **14**: 9: 557-558, novembre-décembre 1970.
23. Quality Control in the Cytology Laboratory. The Cytotechnologist Bulletin, American Society of Cytology, Vol. XII, No 2, 1975,

Chapitre VIII

RELATIONS ENTRE LES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS ET D'AUTRES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE ET DE PRÉVENTION AU CANADA

En plus du cancer du col de l'utérus, les cancers affectant le sein, le côlon, les ovaires, le poumon et l'endomètre sont les maladies cancéreuses les plus fréquentes chez les femmes au Canada. Aucun de ces états pathologiques ne présente de phase préclinique identifiable qui se prête à la détection par un programme de dépistage de masse. Ainsi donc, les programmes de dépistage de ces états pathologiques doivent être fondés sur la détection des cancers envahissants plutôt que sur la détection principale de la maladie préenvahissante comme c'est le cas pour le cancer du col. De plus, les groupes d'âge auxquels devraient s'adresser les programmes de dépistage du col sont de vingt à trente ans plus jeunes que dans le cas des autres états cancéreux. De plus, la complexité et le peu de fiabilité de certaines des méthodes requises pour déceler ces autres cancers fréquents suscitent d'autres difficultés.

Considérons par exemple le cas du cancer du sein. Une étude a démontré que le dépistage de cet état pathologique par la mammographie [1] et l'examen clinique est efficace chez les femmes de 50 à 69 ans, bien que les avantages à en tirer soient plus grands dans le cas des femmes de 50 à 59 ans. Par contre, les femmes âgées de 40 à 49 ans ne tirent aucun avantage de ces programmes de dépistage. Même si l'on parvenait à surmonter les difficultés logistiques liées à l'adoption d'un dépistage par mammographie chez les femmes de 50 ans et plus, il serait peu réaliste de tenter de fusionner ce genre de dépistage à un programme de dépistage du cancer du col, puisque ce dernier doit s'adresser à des femmes plus jeunes d'au moins trente ans. De plus, les caractéristiques épidémiologiques des femmes particulièrement exposées au cancer du col diffèrent complètement de celles des femmes exposées au cancer du sein. Par exemple, le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes célibataires ou chez celles ayant eu leur première grossesse après l'âge de 25 ans et en particulier de 30 ans. Cette situation est tout à fait à l'opposé de celle que l'on rencontre dans le cas du cancer du col de l'utérus [2].

Même dans le cas d'un état pathologique comme le cancer du côlon (pour lequel on évalue présentement des tests relativement simples destinés à déceler le sang caché dans les selles), il semble peu vraisemblable, en raison de la répartition par âge, que les tests de dépistage soient adoptés avant l'âge de 50 ans.

Des considérations analogues dans le cas des autres cancers fréquents chez les femmes ont conduit à la conclusion que les programmes de dépistage du col ne devraient pas être fusionnés avec les programmes de dépistage des autres cancers.

On pourra soulever ici l'objection que l'examen clinique accompagnant le prélèvement du frottis constitue en lui-même un test de dépistage utile dans le cas du cancer ovarien ou endométrial. En plus du problème de la différence d'âge déjà mentionné, aucun programme n'a fourni de preuves à l'appui de l'effet bénéfique du dépistage du cancer du col sur l'incidence de la mortalité liée à l'un ou l'autre de ces états pathologiques qui semblent en voie d'augmentation dans la plupart des pays techniquement développés.

Ainsi, en Colombie Britannique et ailleurs, les stades des lésions du cancer ovarien sont demeurés les mêmes durant toute la période où un programme de dépistage du cancer du col était en activité, et il n'existe aucune preuve confirmant les répercussions d'un tel programme sur la mortalité. Le Tableau VIII-1 présente les variations dans la mortalité liée au cancer ovarien durant la période de 1960-1962 à 1970-1972 chez les femmes âgées de 35 à 64 ans. On note une augmentation appréciable de la mortalité dans les provinces de Terre-Neuve, du Nouveau-Brunswick et de la Colombie Britannique, tandis qu'il y a eu une augmentation modérée en Nouvelle-Écosse. On note une diminution de la mortalité à l'Île-du-Prince-Édouard et en Saskatchewan, tandis qu'il y a eu une diminution modérée en Alberta. Dans les autres provinces, nommément le Québec, l'Ontario et le Manitoba, il n'y a pour ainsi dire pas

TABLEAU VIII-1

CHANGEMENT DE LA MORTALITÉ ATTRIBUABLE AU CANCER DE L'OVAIRE
(Taux normalisés selon l'âge par 100,000 femmes de 35-64 ans)

Province	*1960-1962*	*1970-1972*	*Pourcentage hausse (baisse)*
Terre-Neuve	13.92	16.81	20.8
Ile-du-Prince-Edouard	20.88	9.97	(52.2)
Nouvelle-Ecosse	16.19	16.88	4.3
Nouveau-Brunswick	12.60	16.44	30.5
Québec	12.75	12.81	0.5
Ontario	15.39	15.51	0.8
Manitoba	15.03	14.95	(0.5)
Saskatchewan	12.18	10.06	(17.4)
Alberta	13.98	13.34	(4.6)
Colombie Britannique	13.79	18.41	33.5

eu de changement dans les taux de mortalité. L'augmentation de l'incidence du cancer endométrial remarquée en Saskatchewan est documentée au chapitre VII, tandis qu'à Louisville (Kentucky), on a démontré que la mortalité liée au cancer endométrial a connu une augmentation en dépit de l'existence d'un programme de dépistage qui avait réduit la mortalité liée au cancer du col [3].

Le Groupe de travail est par conséquent d'avis que l'examen médical annuel régulier des femmes asymptomatiques ne peut être prôné comme moyen de diminuer la mortalité liée à un cancer ovarien ou endométrial. Un tel argument ne saurait être retenu contre les recommandations de ce rapport au sujet de la fréquence de répétition des examens de dépistage chez les femmes ne présentant aucune atypie cytologique.

Cependant, chaque programme de dépistage doit être établi en fonction de ses propres mérites. Lorsque les personnes participant à un programme de dépistage sont exposées aux facteurs de risque d'un autre état pathologique, il pourrait être économique de fusionner les deux programmes. Actuellement cependant, ceci ne semble pas pratique dans le cas des femmes participant à un programme de dépistage du cancer du col, exception faite peut-être de l'hypertension ou du cancer du sein lorsqu'elles atteignent l'âge critique.

Plusieurs programmes de dépistage ont été proposés dans le cas de maladies non cancéreuses. Certains de ces programmes prônés pour les adultes (par exemple le dépistage du diabète) n'ont pas jusqu'ici donné de résultats non équivoques quant aux avantages qu'ils présentent. On considère actuellement que le dépistage de l'hypertension peut présenter des avantages possibles, si les personnes chez qui cet état pathologique a été identifié peuvent être persuadées de se conformer au régime médicamenteux nécessaire. Cependant, comme dans le cas des états pathologiques cancéreux dont il a déjà été question, le groupe d'âge chez lequel le dépistage de l'hypertension devrait être prôné est notablement plus âgé que le groupe d'âge que l'on chercherait à faire participer à un programme de dépistage du col. Malgré cela, les participantes à un tel programme qui ont atteint l'âge critique devraient faire l'objet d'une prise de tension artérielle lorsqu'elles se présentent pour un frottis cervical.

Les programmes de dépistage du cancer du col peuvent toutefois être avantageusement associés à d'autres programmes de santé. L'objectif visé serait d'utiliser ces programmes afin de s'assurer que les femmes sont amenées à participer au programme de dépistage (plutôt que l'inverse). De tels programmes comprennent les programmes de planification familiale, les services prénatals et postnatals, les programmes de dépistage et de traitement des maladies vénériennes et l'examen médical des femmes admises dans des établissements pénitentiaires.

La discussion détaillée des aspects économiques du dépistage du cancer du col ne trouve pas sa place dans ce rapport. On estime que la mise en œuvre des recommandations du rapport au sujet de la fréquence du dépistage du cancer du col permettrait un examen de dépistage pour toutes les femmes exposées à un coût qui équivaudrait au quart de la somme requise pour examiner annuellement chaque femme exposée. Le nombre total des examens requis pour rejoindre toute la population exposée devrait être moindre que le nombre total des examens actuellement effectués au Canada. Ceci reflète la façon dont les programmes sont actuellement utilisés: ils se consacrent au réexamen annuel des femmes dont les analyses cytologiques sont négatives plutôt que de concentrer leurs efforts en vue d'attirer la participation des femmes n'ayant jamais subi d'examen de dépistage.

BIBLIOGRAPHIE

1. Shapiro, S., Strax, P., Venet, L. et Venet, W.: Changes in 5-year breast cancer mortality in a breast cancer screening programme. Proc. Seventh National Cancer Conference: pp. 663-678, American Cancer Society, 1973.
2. MacMahon, B., Cole, P. et Brown, J.: Etiology of Human Breast Cancer; a review. *Journal of National Cancer Institute*, 50: 21-42, 1973.
3. Christopherson, W.M., Mendez, W.M., Parker, J.E., Lundin, F.E. et Ahuja, E.M.: Carcinoma of the Endometrium. A study of changing rates over a 15-year period. *Cancer*, 27: 1005-1008, mai 1971.

Chapitre IX

MESURES DE DÉPISTAGE MISES EN ŒUVRE DANS D'AUTRES PAYS

Nous n'essaierons pas dans cette section de décrire tous les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus mis en œuvre dans d'autres pays; nous nous contenterons plutôt de décrire brièvement certains des programmes sur lesquels nous possédons des renseignements et nous soulignerons au passage les leçons tirées de ces expériences et pouvant offrir un intérêt pour le Canada.

ROYAUME-UNI

Au Royaume-Uni, les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus débutèrent plus tard qu'en Amérique du Nord. Bien que certaines mesures aient existé vers les années 1950, ce n'est que vers le début des années soixante qu'un véritable programme de dépistage fut mis en œuvre dans la population. Et même là, ce n'est qu'en 1965 qu'on adopta provisoirement une politique officielle qui recommandait, à tous les cinq ans, un examen de dépistage pour les femmes âgées de plus de 35 ans. Ce programme reposait sur les services de laboratoire existants et sur les techniciens qualifiés déjà disponibles. En dépit de cette politique officielle, les services existants sont, de fait, utilisés d'une autre façon. Un grand nombre de femmes subissent un réexamen dans des intervalles de moins de cinq ans et près de 50% des tests sont effectués auprès de femmes âgées de moins de 35 ans [1]. Dans un certain nombre d'endroits, le dépistage se fait dans des cliniques de juridiction locale aussi bien que dans les centres de planification familiale ou chez les médecins de famille. Nous nous attarderons davantage sur deux de ces programmes.

À Aberdeen, c'est en 1960 que débuta un programme complet de cytologie cervicale à l'intention des femmes âgées de 25 à 60 ans. Ce programme fut l'objet d'une étude en 1971 [2] puis d'une révision ultérieure en 1974 [3]. On soutient qu'en comparaison d'autres régions, des baisses importantes ont été notées à la fois dans l'incidence du cancer du col et dans le taux de décès et on attribue cette baisse au programme lui-même. Il faut prendre note toutefois qu'il s'agit là d'un endroit où les maladies gynécologiques sont depuis très longtemps envisagées d'un point de vue communautaire.

Ce programme repose à la fois sur des cliniques spécialisées et sur un dépistage effectué par l'intermédiaire des médecins de famille. Selon les évaluations, en 1974, 90% de la population féminine exposée avait fait l'objet d'au moins un examen de dépistage. Le seul laboratoire chargé du programme tient un registre portant sur les femmes examinées. En faisant figurer de nombreux renseignements sur l'identification personnelle de la patiente sur la formule de demande (y compris le nom de jeune fille et le nom de jeune fille de la mère) et en faisant appel à un seul commis d'expérience pour faire le lien entre les dossiers, on croit avoir réduit au minimum les chevauchements pouvant se présenter dans les dossiers. Bien que certaines critiques aient été formulées quant aux succès revendiqués par ce programme [4], les données accumulées ont été utilisées pour évaluer la rentabilité du programme et il semble que celui-ci soit économiquement viable [5].

À Manchester, c'est en 1964 que débuta, dans le cadre d'un projet pilote, un programme chargé d'étudier le problème du dépistage des états pathologiques cervicaux précancéreux dans une grande population de femmes asymptomatiques. Depuis, ce programme a évolué vers un projet expérimental de plus grande envergure fournissant des renseignements sur l'efficacité du dépistage chez les femmes de tous âges et offrant aussi un service de dépistage aux femmes bien portantes de plus de 35 ans dans la région du Manchester Regional Hospital Board [6]. Durant les cinq premières années du programme il y eut un changement dans la proportion des femmes faisant l'objet d'un examen de dépistage par l'un ou l'autre des trois principaux organismes chargés du programme (soit les omnipraticiens, les centres de juridiction locale et les centres des associations de planification familiale), la proportion des examens augmentant dans les centres de juridiction locale et diminuant dans les centres de planification familiale. En dépit d'une politique visant à inciter les femmes de plus de 35 ans à subir l'examen de dépistage, plus de la moitié des femmes examinées étaient âgées de moins de 35 ans. La mise en œuvre d'un programme conjoint avec la faculté de *Social Research* de l'université de South Manchester, facul-

té s'intéressant à la question du cancer, a fourni des renseignements sur un certain nombre de caractéristiques propres aux femmes participant au programme et sur la probabilité qu'elles se présentent pour de nouveaux examens. Le tout a fait l'objet d'une documentation dans des études spéciales [7, 8].

On a ainsi découvert que les femmes peuvent ignorer qu'elles ont subi ce test s'il est effectué dans le cadre d'un examen général; elles peuvent être dépourvues des connaissances nécessaires pour se présenter aux réexamens; si l'examen a lieu dans un centre de juridiction locale ou dans un centre spécialisé, l'effort requis pour se présenter à un nouvel examen peut être suffisant pour les empêcher de s'y rendre, même si elles savent pertinemment que ce nouvel examen est souhaitable. Ce programme s'est aussi attaqué par des études directes à d'autres questions: par exemple le problème des erreurs négatives a été abordé par une politique planifiée de rappels pour un réexamen après 3 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans [9]. Bien que l'on ne possède pas encore de résultat final, la réponse générale aux lettres de rappel est de 65.7% pour la proportion de femmes qui se présentent de nouveau après trois ans tenant compte de celles qui meurent, qui déménagent de la région, qui deviennent inéligibles suite à une intervention chirurgicale (hystérectomie) ou qui ont été soumises à un dépistage intérimaire [10].

NORVÈGE

Aucun programme d'envergure nationale n'est en cours. Toutefois, en 1959, la Norwegian Cancer Society entreprit un programme de dépistage cytologique de masse dans le comté d'Ostfold en Norvège. L'objectif de ce programme était d'évaluer l'opportunité et la portée d'un programme de dépistage cytologique, et cela, grâce à des études de contrôle ultérieur effectuées auprès d'une population composée des femmes de 25 à 59 ans, alors au nombre de 46,500, dans le comté, au début du programme. Les patientes ayant contracté un cancer ou les patientes décédées furent retracées grâce aux excellents registres nationaux sur la population et sur le cancer. Un second compte rendu de cette expérience a été publié [11] et d'autres rapports sont prévus. Le caractère unique de ce programme repose sur le fait que quatre dépistages devaient être effectués auprès de la population choisie, un intervalle de 2 ans étant prévu entre le premier et le deuxième dépistage et un intervalle de 3 ans entre le deuxième et le troisième et entre le troisième et le quatrième. Les échantillons étaient envoyés au laboratoire de cytologie du Norwegian Radium Hospital. Toutes les femmes chez qui on soupçonnait un état cancéreux étaient adressées au département de gynécologie de ce même hôpital.

Bien qu'il n'ait pas été possible jusqu'ici d'évaluer la qualité des examens cytologiques, le programme a déjà fourni des données d'intérêt relativement aux réponses aux invitations à se présenter à un examen de dépistage, au genre de lésions diagnostiquées lors du premier dépistage en comparaison avec celles découvertes lors du deuxième et du troisième examen, et au genre d'état pathologique ou à sa rapidité de développement. Les taux de présence lors des trois premiers examens étaient de 77%, de 67% et de 60%, respectivement. Comme certaines femmes qui ne s'étaient pas présentées au premier examen l'ont fait lors du deuxième examen, à la fin de la seconde série de dépistage, 83% de la population éligible avait fait l'objet d'au moins un examen de dépistage. Les taux de présence étaient plus élevés chez les femmes plus jeunes et atteignaient un sommet dans le groupe d'âge de 35-39 ans. On découvrit que les femmes du comté n'ayant pas participé au programme de dépistage formaient un groupe particulièrement exposé au risque de cancer du col de l'utérus; elles présentaient en effet une incidence de carcinomes envahissants qui était presque le double de celle rencontrée dans toute la population à l'étude avant le début du programme. La répartition de la phase de développement de leur cancer était, en moyenne, beaucoup moins favorable que celle des femmes dont le cancer avait été découvert grâce au dépistage. En partie à cause de ce facteur et en partie parce que certaines femmes soumises au dépistage développèrent un cancer par la suite, vers la fin de 1971, on ne notait aucune répercussion importante du programme sur la mortalité liée à cette maladie. À la lumière de ces résultats, la Norwegian Cancer Society a recommandé que les programmes de dépistage de masse ne soient pas étendus davantage tant qu'on n'aura pas étudié plus en profondeur le problème de la participation du groupe présentant un risque élevé. Jusqu'à nouvel ordre la cytologie cervicale de dépistage du cancer est réservée aux personnes présentant un risque élevé et les examens sont effectués par des médecins dans des unités appropriées des services de santé [12].

FINLANDE

Le programme de dépistage cytologique a commencé en Finlande au début des années 1960. Le programme fut formulé de façon à dépister la population âgée de 25 à 60 ans. Environ 100,000 femmes sont soumises à un dépistage annuellement au niveau du programme public et à peu près le même

nombre sont sujettes à un examen de dépistage dans les bureaux privés des médecins. Chaque femme, généralement âgée de 25 à 30 ans reçoit une invitation qui lui est personnellement adressée pour participer au programme de dépistage à intervalle de cinq ans.

Un échantillon de l'étude à Helsinki (la capitale) démontre qu'en 1973, 98% des femmes âgées de 50 ans avaient déjà été soumises à un examen de dépistage. Dans le pays en entier on estime que 78% des femmes éligibles ont été examinées.

On croit pouvoir conclure que grâce à ce programme, il y a eu une baisse dans l'incidence du cancer du col de l'utérus, particulièrement chez les femmes âgées de 25 à 60 ans. Ceci, depuis 1965 et que cette baisse s'accompagne d'une baisse dans le taux de mortalité, surtout chez les femmes du même âge depuis 1969 [13].

HOLLANDE

Avant 1970, il n'existait en Hollande aucun programme de dépistage du cancer du col de l'utérus dans la population. Cette année-là, un programme spécial intitulé « Cyt-U-Universitair » [14] fut entrepris avec la collaboration du ministère de la Santé. Le programme avait été planifié de concert avec un certain nombre d'organismes et comprenait quatre projets.

Dans le projet A, les médecins de famille effectuent un frottis vaginal chez chacune des femmes se présentant pour des questions touchant le contrôle des naissances. Dans le projet B des omnipraticiens spécialement désignés prélèvent des échantillons chez toute femme présentant des symptômes d'anomalie au niveau des voies génitales. Dans le projet C, le frottis est prélevé chez toute femme s'adressant au médecin à cause d'un écoulement vaginal et, dans le projet D, dans 17 zones désignées à travers le pays, toutes les femmes âgées de 25 à 59 ans sont invitées à se présenter pour un frottis cervical. La sélection des patientes repose sur les registres de la population tenus par les centres municipaux de la population. Les frottis sont prélevés par les médecins de famille participant aux autres projets, par les associations de santé publique et par des centres de services spéciaux dans les entreprises industrielles.

Bien qu'il soit encore trop tôt pour évaluer la portée de ce programme, certaines conclusions sont toutefois possibles en fonction du genre de personnes ou des taux de réponses au sein des divers projets. Dans le projet A il semblerait que la population rejointe soit trop jeune, de taille relativement trop faible et peu exposée à contracter un cancer du col. Les projets B et C, reposant avant tout sur des symptômes, offrent un attrait économique à cause du taux élevé d'anomalies, mais une grande proportion des cas semblent avoir atteint une phase de développement avancée lors de la découverte de la maladie. Dans le projet D, faisant appel à un dépistage dans la population, le taux des réponses allait de 72% à 97% et la réponse générale aux lettres d'invitation était de 88%. Afin d'atteindre ce taux de réponse élevé on fit parvenir une première lettre d'invitation personnelle à la population féminine concernée; les personnes n'ayant pas répondu la première fois recevaient une dernière lettre et si elles ne répondaient toujours pas, la visite d'une infirmière hygiéniste. La réponse était plus grande dans les zones où les médecins de famille participaient déjà à d'autres projets de dépistage. Environ 2% des non-répondantes semblaient avoir une raison valable de ne pas le faire; par exemple elles avaient subi une hystérectomie ou avaient déjà eu l'examen. En conclusion de cette étude, il semble qu'un dépistage dans la population, dépistage reposant sur les registres de la population, soit une technique viable en Hollande et cette méthode sera adoptée en faisant appel à des laboratoires régionaux pour les analyses. L'utilisation des registres de la population comme point de départ facilite non seulement l'envoi des invitations pour un premier examen mais aussi la programmation des réexamens. La fréquence souhaitable pour la répétition des examens fait présentement l'objet d'une étude dans certains centres.

ÉTATS-UNIS

Exception faite du Canada, plus d'examens de dépistage du cancer du col ont sans doute été effectués aux États-Unis que partout ailleurs dans le monde. Les données relatives à l'intensité du dépistage ont été obtenues par des enquêtes de pathologistes sur le nombre de frottis recueillis. De telles enquêtes furent effectuées en 1961, 1963, 1966 et 1968 [15, 16]. Les données ont été colligées et associées au déclin de la morbidité et de la mortalité dues au cancer du col de l'utérus [17] et on a ainsi fait la preuve d'une corrélation positive entre le taux des dépistages cytologiques et l'importance de la diminution de la morbidité et de la mortalité liées au cancer du col dans diverses régions des États-Unis. Il s'agit là d'un procédé analogue en essence à celui utilisé pour le traitement des données canadiennes (voir chapitre VII). Certains programmes particuliers seront décrits ici plus en détail.

Toledo, Ohio

Un programme communautaire de détection du cancer de l'utérus fut créé à Toledo en Ohio en

1947. Les résultats obtenus par ce programme jusqu'en 1963 ont été évalués [18]. Sur une période de 17 ans, à peine plus de 100,000 femmes firent l'objet d'examens de dépistage. Selon les évaluations, plus des ⅔ des femmes âgées de 30 ans ou plus vivant dans le comté de Lucas en Ohio furent rejointes par ce programme. Le programme reposait sur des médecins pratiquant dans leur propre bureau et avait été créé avec l'appui de l'American Cancer Society. En dépit du fait que ce programme demandait des réexamens annuels, on éprouva des difficultés à convaincre les femmes de se présenter aux examens de façon régulière et à plusieurs reprises. Néanmoins, à la suite de l'introduction de ce programme, on nota une diminution du taux des cancers de l'utérus envahissants.

Comté de Jefferson (Louisville) Kentucky

En 1956 on mit sur pied un programme dont l'objectif était de faire subir un examen de dépistage à toute la population féminine du comté de Jefferson. Ce programme reposait sur un laboratoire central de cytologie ainsi que sur des laboratoires privés, le laboratoire ne concentrant ses activités sur les patientes médicalement nécessiteuses qu'après 1960.

En 1969 plus de 100,000 examens étaient effectués annuellement. En 1967 on estima que plus de 90% de la population féminine adulte avait fait l'objet d'au moins un examen de dépistage et cela pour une population, dans le comté, de 213,178 femmes âgées de 20 ans ou plus [19]. Le programme était spécialement conçu de façon à rejoindre toutes les femmes. Une attention particulière fut accordée à la population de faible revenu et les taux apparents de réponses obtenues étaient aussi bons que dans les groupes plus à l'aise. On remarqua aussi que si les femmes plus jeunes sont davantage susceptibles d'être recrutées pour un premier examen, les femmes plus âgées, elles, sont plus aptes à se présenter aux réexamens. Les taux de décès imputables au cancer du col de l'utérus et au cancer de l'utérus entier chez les femmes de 20 ans et plus ont été évalués pour le comté et comparés avec le reste du Kentucky pour la période de 1953 à 1967 [20]. Une diminution appréciable fut notée dans les taux du comté de Jefferson, mais on ne remarqua aucun autre changement dans le reste de l'état. On a cru pouvoir attribuer cette différence au programme de dépistage du comté puisqu'aucun effort de dépistage de masse n'avait été fait dans le reste de l'état. Toutefois aucune donnée n'a été présentée à l'appui de cette thèse que ce soit sous la forme de preuves de l'absence de dépistage dans le reste de l'état, ou encore de l'existence de similitudes socio-économiques ou d'autres facteurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Spriggs, A.I.: Population Screening by the Cervical Smear. *Nature*, **238**: 135-137, 1972.
2. MacGregor, J.E., Fraser, M.E. et Mann, E.M.F.: Improved Prognosis of Cervical Cancer Due to Comprehensive Screening. *Lancet*, **1**: 74-76, 9 janvier 1971.
3. MacGregor, J.E. et Teper, S.: Screening for Cervical Cancer. *Lancet*, **1**: 1221, 15 juin 1974.
4. Wilson, M., Chamberlain, J. et Cochrane, A.L.: Screening for Cervical Cancer. *Lancet*, **1**: 297-298, 6 février 1971.
5. Thorn, J.B., MacGregor, J.E., Russell, E.M. et Swanson, K.: Costs of Detecting and Treating Cancer of the Uterine Cervix in North-East Scotland in 1971. *Lancet*, **1**: 674-676, 22 mars 1975.
6. Sansom, C.D., Wakefield, J. et Yule, R.: Cervical Cytology in the Manchester Region: Changing Patterns of Response. *The Medical Officer*, **123**: 26: 357-359, 26 juin 1970.
7. Wakefield, J.: Measurement and Evaluation. In Health Education Theory and Practice in Cancer Control. International Union Against Cancer: UICC Technical Report Series, Volume 10, Genève, 1974, pp. 50-53.
8. Sansom, C.D., MacInerney, J., Oliver, V. et Wakefield, J.: Differential Response to Recall in a Cervical Screening Programme. *Brit. J. Prev. Soc. Med*, **29**: I: 40-47, mars 1975.
9. Yule, R:: The Prevention of Cancer of the Cervix by Cytological Screening of the Population. In "Cancer of the Uterine Cervix", Ed. E.C. Easson. Saunders, 1973, pp. 11-25.
10. Sansom, C.D., MacInerney, J., Oliver, V., Wakefield, J. et Yule, R.: Recall of Women in a Cervical Cytology Screening Programme; an Estimate of the True Rate of Response. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, **29**: 2: 131-134, juin 1975.
11. Pedersen, E., Hoeg, K. et Kolstad, P.: Mass Screening for Cancer of the Uterine Cervix in Ostfold County, Norway. Acta. Obstet. et. Gynaec. Scand. Supplement 11, Stockholm, 1971.
12. Asvall, J.E. et Eker, R.: Cervical Cancer Screening. In "Cancer Control in Norway". Universitetoforlaget, 1974, pp. 24-27.
13. Timonen, S., Nieminen, U. et Kauraniemi, T.: Cervical Screening. *Lancet*, **1**: 401-402, 1974.
14. Collette, H.J.A., Linthorst, G. et De Waard, F.: Rapport Over de Werkzaamheden Van "Cyt-U-Universitair" Inzake de orvroege Diagnostiek Van Het Cervix Carcinoom, Utrecht, 1974.
15. Willis, R.G. et Watanabe, G.: Report on National Surveys of Cytologic Facilities. *Ca.*, **18**: 4: 219-223, juillet-août 1968.
16. Manos, N.E. et Robins, M.: Report on National Surveys of Cytologic Facilities. *Ca.*, **22**: 4: 221-225, juillet-août 1972.
17. Cramer, D.W.: The role of Cervical Cytology in the Declining Morbidity and Mortality of Cervical Cancer. *Cancer*, **34**: 6: 2018-2027, décembre 1974.
18. Burns, E.L., Hammond, E.C., Percy, C., Seidman, H. et Gorski, T.W.: Detection of Uterine Cancer. Results of a Community Programme of 17 years. *Cancer*, **22**: 6: 1108-1119, décembre 1968.
19. Christopherson, W.M., Mendez, W.M., Ahuja, E.M., Lundin, F.E. et Parker, J.E.: Cervix Cancer Control in Louisville, Kentucky. *Cancer*, **26**: 1: 29-38, juillet 1970.
20. Christopherson, W.M., Parker, J.E., Mendez, W.M. et Lundin, F.E.: Cervix Cancer Death Rates and Mass cytologic Screening. *Cancer*, **26**: 4: 808-811, octobre 1970.

Chapitre X

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Conclusions :

Les membres du Groupe de travail sont arrivés à la conclusion que:

I. Le cancer à cellules épithéliales du col de l'utérus se prête à un contrôle par des programmes de dépistage cytologique parce que:

a) l'épithélioma envahissant du col de l'utérus est précédé par un éventail pathologique s'étendant sur plusieurs années et pouvant se présenter sous divers degrés de dysplasies légères ou encore sous la forme d'un cancer *in situ*;

b) chez la plupart des patientes présentant une dysplasie notable ou un cancer *in situ*, l'absence de traitement conduit à un épithélioma envahissant;

c) la preuve cytologique de l'existence d'une dysplasie ou d'un cancer *in situ* peut être obtenue de façon simple, sûre et économique grâce à la préparation de frottis;

d) une fois la dysplasie ou le carcinome *in situ* identifiés, l'évolution subséquente de la maladie peut être empêchée grâce à un traitement simple suivi d'une surveillance continue.

II. L'évidence démontre qu'au Canada:

a) les programmes de dépistage cytologique contribuent à une diminution de mortalité due au cancer du col de l'utérus;

b) le degré de diminution de mortalité obtenu est directement relié à la proportion de la population qui a été dépistée;

c) la prédominance d'anomalie chez une population non dépistée est de l'ordre de 5.5 sur 1,000. Si on réexamine cette même population l'incidence d'anomalies est de l'ordre de 0.5 à 0.7 anomalies par 1,000.

III. Un programme de dépistage cytologique devrait s'avérer le plus efficace lorsque:

a) les frottis sont préparés par un personnel médical ou un personnel paramédical ayant reçu une formation spéciale;

b) les mesures nécessaires sont prises en vue de s'assurer que les frottis sont correctement identifiés et accompagnés des renseignements requis par le programme;

c) les frottis sont analysés, en vue d'y déceler des anomalies, par des cytotechniciens compétents travaillant sous l'autorité de cytopathologistes;

d) les frottis sont traités dans des laboratoires qui examinent au moins 25,000 spécimens gynécologiques par an;

e) il existe un contrôle approprié de la qualité en laboratoire;

f) le rapport fait appel à une terminologie précise, telle que celle recommandée;

g) les résultats de l'examen sont communiqués au médecin traitant ou à toute autre personne suivant la patiente;

h) il existe des mécanismes de contrôle ultérieur visant à s'assurer que les mesures à prendre sont suivies en fonction des résultats obtenus.

IV. Un programme de dépistage utilisera les ressources de façon plus efficace si les efforts sont concentrés de façon à attirer la participation des femmes et si la fréquence des examens est liée au degré de risque encouru plutôt que si les examens sont effectués sur la base annuelle « habituelle »:

a) une femme appartient à la population exposée au risque d'un cancer épithélial du col dès qu'elle devient sexuellement active;

b) au sein du groupe exposé, il existe un sous-groupe plus particulièrement exposé et essentiellement ce groupe comprend des femmes dont l'activité sexuelle débuta à un âge très jeune et surtout si ce fut avec plusieurs partenaires;

c) on peut considérer qu'une femme n'appartient plus à la population exposée au risque d'un cancer épithélial du col de l'utérus si, après avoir participé régulièrement au programme, elle atteint l'âge de 60 ans sans avoir eu de frottis présentant des atypies notables;

d) les femmes n'ayant jamais eu de vie sexuelle active appartiennent au groupe présentant peu de risque.

V. Aucune donnée disponible ne démontre que les programmes destinés à déceler le cancer à cellules épithéliales du col de l'utérus peuvent réduire les décès attribuables à d'autres cancers gynécologiques.

Recommandations :

D'après des conclusions exposées au chapitre IX, les membres du Groupe de travail recommandent que:

I. Les autorités sanitaires encouragent et appuient la création de programmes de dépistage cytologiques destinés à détecter les états précurseurs du cancer envahissant clinique du col de l'utérus.

II. Les moyens appropriés soient utilisés afin:

a) de renseigner les femmes sur le degré de risque qu'elles encourent de développer le cancer du col de l'utérus;

b) de persuader les femmes exposées de participer à un programme de dépistage.

III. La fréquence d'examen serait efficace et suffisante pourvu:

a) qu'un premier frottis soit prélevé chez toutes les femmes de plus de 18 ans ayant eu relation(s) sexuelle(s);

b) si ce premier frottis est satisfaisant et ne présente pas d'atypies notables, qu'un second frottis soit prélevé dans un intervalle d'un an environ;

c) advenant le cas où les deux premiers frottis de même que les frottis subséquents seraient satisfaisants et sans atypies, que les frottis ultérieurs soient prélevés à tous les trois ans environ jusqu'à l'âge de 35 ans et, par la suite, à tous les cinq ans environ jusqu'à l'âge de 60 ans;

d) que les femmes de plus de 60 ans, dont les frottis étaient continuellement satisfaisants et sans atypies notables, soient éliminées du programme de dépistage du cancer à cellules épithéliales du col de l'utérus;

e) que les femmes n'appartenant pas au groupe particulièrement exposé soient incitées à ne pas se présenter pour un frottis plus fréquemment qu'il n'est recommandé ci-haut;

f) que les femmes présentant continuellement un risque élevé subissent un examen de dépistage au moins une fois par année.

IV. Pour fonctionner efficacement un laboratoire doit examiner au moins 25,000 frottis gynécologiques par an; être pourvu d'au moins trois cytotechnologistes compétents et d'expérience sous la direction d'un cytopathologiste; à ceux-ci s'ajouteraient un personnel de soutien qui comprend commis et aides techniques.

V. Les laboratoires fassent appel à des méthodes acceptables de contrôle de la qualité.

VI. Tous les programmes de dépistage doivent avoir un système de contrôle ultérieur. Ses fonctions assureraient:

a) que les patientes trouvées normales soient rappelées à des intervalles réguliers pour de nouveaux examens selon les directives de ce rapport;

b) qu'une action soit prise suite à la découverte d'une cytologie anormale;

c) que les patientes traitées soient sujettes à des contrôles ultérieurs à long terme suite au diagnostic d'une anomalie.

Un tel système ne peut être mis en vigueur que grâce à un registre centralisé. Au Canada, des systèmes de registres provinciaux uniformes devraient être établis de façon à pouvoir faire des comparaisons interprovinciales et communiquer entre eux.

VII. Des registres provinciaux devraient être créés pour enregistrer les données et mettre en vigueur les recommandations VI. *a*) et VI. *c*).

VIII. Qu'une nomenclature uniforme soit utilisée dans tous les rapports d'examens.

SUPPLÉMENT

épidémiologie

ÉPIDÉMIOLOGIE DES TUMEURS DE L'OVAIRE DANS LA PROVINCE DE QUÉBEC, CANADA (1962-1972)

P.-E. RAYMOND [1] et J.-L. BONENFANT [2]

Au cours des dernières années, l'évolution de l'épidémiologie des maladies cancéreuses a suggéré des hypothèses étiologiques valables dans plusieurs types de cancer. La carcinogénèse des tumeurs du tractus digestif, par exemple, semble assez bien liée à des habitudes diététiques. Et il est communément admis que l'usage intensif du tabac favorise le développement du néo pulmonaire. Que d'exemples pourrions-nous encore fournir, puisque 90% des tumeurs humaines sont, dit-on, influencées par des facteurs exogènes.

Le cancer de l'ovaire n'échappant pas à cette règle, son étude en relation avec l'environnement devient essentielle. Mais, s'il est facile de suivre l'évolution d'un animal porteur d'une tumeur néoplasique provoquée par une perturbation connue de son milieu ambiant, l'observation clinique rigoureuse demeure un des principaux cheminements possibles face à l'humain cancéreux.

Depuis que l'on étudie l'étiologie des tumeurs cancéreuses, qu'on recherche leurs causes et la raison d'être de leur développement, on a été conduit à scruter l'environnement. D'ailleurs, monsieur Lakhovwky dès 1927 étudiait dans quelle mesure la répartition du cancer peut être conditionnée par la géologie, c'est-à-dire par la nature physique du terrain sur lequel vit le sujet. Et si des recherches démographiques sur la répartition géographique de la mortalité par cancer pour Paris et les principales villes de France ont déjà été élaborées, il y a 50 ans, dans ce pays, il n'est pas étonnant qu'au Québec, en 1975, les mêmes hypothèses de travail nous fascinent encore.

Le terme d'environnement a une connotation régionale et locale où se situent des relations étroites d'individus à leur milieu. Il est donc important de développer, dans l'épidémiologie du cancer, des registres ou fichiers des tumeurs à partir d'isolats ou de populations bien individualisées.

La Province de Québec, depuis 1962, possède son propre fichier des tumeurs, où plus de 200,000 cas sont déjà inscrits. Jusqu'à ces dernières années, la population de la province de Québec fut relativement homogène, stable, en majorité francophone, avec des composantes rurales et urbaines généralement bien délimitées et un taux de natalité particulièrement élevé. L'étude épidémiologique que nous présentons sur le cancer de l'ovaire a été faite à partir du fichier des tumeurs de la Province de Québec.

FRÉQUENCE GÉNÉRALE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES TUMEURS DE L'OVAIRE

Aux États-Unis et au Canada, le cancer de l'ovaire vient au cinquième rang pour la fréquence des cancers chez la femme, soit après celui du sein, du côlon, du col et du corps utérin, et au quatrième rang pour ce qui est de la mortalité, soit après le sein, le côlon et le poumon.

Les variations selon les pays sont assez marquées. Conformément aux chiffres publiés par l'Union Internationale contre le cancer, la fréquence des cancers ovariens, de 1950 à 1967, se situe entre 0.91 et 11.05 pour une population de 100,000 habitants, compte tenu des années et des pays. En Scandinavie et en Grande-Bretagne, le cancer ovarien tue environ 10 femmes pour 100,000 habitants chaque année. Par contre, le Japon, l'Italie et la France semblent relativement épargnés, si l'on se fie aux statistiques. Au Canada, la fréquence varie entre 6.54 et 7.43 pour 100,000 habitants; mais, dans la province de Québec, des chiffres de 6 à 12 pour 100,000 habitants ont été rapportés.

Nous avons voulu vérifier cette fréquence élevée, comparativement à celle du Danemark, à partir d'une analyse rigoureuse des données inscrites au fichier des tumeurs de la province de Québec pour la période couvrant les années 1962 à 1972 incluses.

La revue des publications récentes traitant de l'épidémiologie des cancers de l'ovaire (Wynder, West, Scully, Berg, Lingeman) est plutôt décevante pour ce qui a trait à l'identification de facteurs pou-

[1] Docteur Paul-Emile Raymond, membre du département de radiothérapie, Hôtel-Dieu, Québec.

[2] Docteur J.-L. Bonenfant, directeur du département d'anatomie pathologique de l'Université Laval, Québec.

vant influencer le développement des cancers ovariens. Les différents paramètres étudiés jusqu'ici ont été l'âge, la race, le statut marital, les âges de la puberté et de la ménopause, le statut socio-économique, la parité, l'environnement urbain et rural, les types histologiques, l'association à d'autres cancers, l'effet d'irradiations antérieures. Mais les résultats ne sont pas convaincants dans leur ensemble et il faut bien reconnaître, au surplus, que l'épidémiologie des tumeurs ovariennes n'est pas facilitée par la diversité des cancers qui s'y développent, cette diversité étant d'ailleurs très bien exprimée dans la multiplicité des classifications des tumeurs ovariennes.

On ajoutera que toute étude rétrospective, y compris la nôtre, n'a pu s'appuyer jusqu'ici sur une nomenclature internationale telle que celle suggérée par l'Organisation mondiale de la santé et l'Union internationale contre le cancer. C'est dire que ces études rétrospectives nous convainquent facilement de la nécessité d'un accord international sur la terminologie des cancers de l'ovaire que les anatomopathologistes doivent accepter même au prix de certains compromis sur des interprétations personnelles.

MATÉRIEL D'ÉTUDE

Le présent travail se veut un dénombrement des cas de cancer de l'ovaire inscrits au Registre des tumeurs de la province de Québec de 1962 à 1972 inclusivement. Des 2,536 dossiers provenant des divers hôpitaux de la Province, 444, soit 17.5%, ont dû être rejetés par suite de l'absence de diagnostic histo-pathologique, de déclarations nettement incomplètes ou encore du fait qu'il s'agissait de tumeurs métastatiques. La réorganisation de nos archives oncologiques doit aussi être prise en considération. Cependant, les 2,092 cas étudiés correspondent rigoureusement à des tumeurs malignes primitives de l'ovaire.

RÉSULTATS

Distribution régionale:

D'après le Bureau des Statistiques Canadiennes, la population féminine au Québec s'établissait à environ 3,033,215 personnes selon le recensement de 1971. De ce nombre, environ 15% faisaient partie des moins de 15 ans et 32% avaient dépassé 40 ans.

La fréquence du cancer de l'ovaire a été étudiée en rapport avec les deux plus grandes villes: Montréal et Québec, un groupe formé des villes moins populeuses (Sherbrooke, Trois-Rivières, Chicoutimi) et le milieu rural. La distribution démographique se fait comme suit: (population féminine moyenne d'après le recensement de 1971).

Ville	*Population féminine*	*%*
Montréal	1,397,845	46.08%
Québec	247,985	8.18%
Autres villes	116,740	3.84%
Milieu rural	1,270,645	41.9 %
Total	3,033,215	100 %

Montréal, principale concentration de la population féminine, présente plus de la moitié des néoplasies ovariennes. Suivent, par ordre d'importance, le milieu rural, Québec et les autres villes. On ne peut cependant pas attacher une très grande valeur à cette distinction géographique, puisqu'il y a à peine une ou deux générations, la majorité de la population actuelle de nos grandes villes était rurale.

Répartition des cancers de l'ovaire:

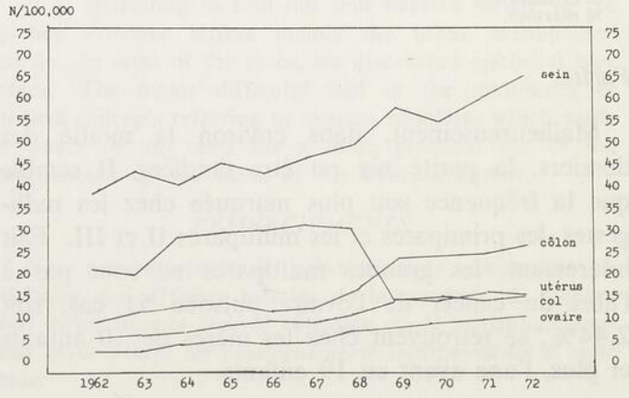
Ville	*Nombre de cancers*	*%*	*%/100,000*
Montréal	1,119	53.49%	8.01%
Québec	221	10.57%	8.91%
Autres villes	114	5.45%	9.76%
Milieu rural	630	30.11%	4.96%
Inconnu	8	0.38%	—
Total	2,092	100 %	1.9%1 (moyenne)

Âge:

La puberté survient vers l'âge moyen de 12½ ans (elle peut se situer entre 10 et 16 ans) dans notre continent. Notre série comprend 13 cas de cancer chez les moins de 15 ans. Plus de 90% des cas sont apparus après la trentième année. La fréquence la plus élevée a été constatée entre 50 et 60 ans, soit 26.9% de l'ensemble. Comme la ménopause se situe chez nous vers l'âge de 48-50 ans, ce résultat concorde avec ceux d'autres auteurs affirmant que cette maladie frappe surtout la femme ménopausée (*Cancer Incidence in Five Continents,* Vol. II, U.I.C.C.).

Pour fin de comparaison, nous présentons le tableau suivant démontrant au cours des mêmes années les fréquences respectives des cancers du col, du corps utérin, du sein et du côlon.

TABLEAU COMPARATIF DE FRÉQUENCE



Statut marital:

Le recensement canadien de 1971 révèle une proportion de 42.8% de femmes mariées au Québec. Près des trois quarts des cancers ovariens étudiés, soit 72.1% se sont développés chez des femmes mariées. Dans le groupe des non-mariées, on note 59 religieuses, soit 2.8%. D'après les données du recensement, près du huitième de la population des femmes célibataires de la province de Québec faisaient partie d'un ordre religieux au moment de la période étudiée. À l'occasion de ce relevé des tumeurs ovariennes, nous avons revu plus de 4,000 dossiers hospitaliers de religieuses, en étudiant la fréquence des cancers par rapport à un groupe témoin de 4,073 femmes mariées. Dix cancers ovariens y ont été retrouvés sur 294 cas de tumeurs malignes.

	C	*M*
Sein	108	123
Côlon et rectum	60	39
Endomètre	34	18
Lymphome	14	23
Estomac	12	17
Ovaires	10	17
Pancréatico-biliaire	8	14
Peau (mélanome)	6	6
Thyroïde	6	10
Vessie	5	4
Col — vagin	4	64
Voies digestives sup.	4	6
Rein	3	4
Sarcomes	3	2
Tumeurs cérébrales	3	2
Sarcome utérin	3	4
Tumeurs osseuses	2	2
Vulve	2	6
Poumons et plèvres	2	4
Peau (malpighien)	1	4
Autres	4	5
	294/4073	374/4073

C célibataires
M mariées.

Parité:

Malheureusement, dans environ la moitié des dossiers, la parité n'a pu être étudiée. Il semble que la fréquence soit plus marquée chez les nulligestes, les primipares et les multipares II et III. Fait intéressant, les grandes multipares ne sont pas à l'abri du cancer de l'ovaire puisque 51 cas, soit 2.44%, se retrouvent chez les mères de 10 enfants et plus, l'une ayant eu 19 enfants.

Aucun facteur déterminant ne peut être extrait de cet aspect de notre étude. L'effet supposément « immunisant » de la grossesse en rapport avec le cancer de l'ovaire n'a pu être démontré. D'autre part, ceci confirme les données de Wynder qui n'a constaté aucune différence significative relativement à l'histoire maritale et paritaire de ses patientes.

Topographie:

Le caractère bilatéral de la tumeur est signalé dans 21% des cas, l'unilatéralité dans 46%. Malheureusement, 33% des protocoles n'ont pu être utilisés pour l'analyse topographique. Nos chiffres concordent avec l'expérience ontarienne de Mackay et Sellers où, sur un total de 1,722 cancers, 478 ou 27.8% étaient bilatéraux. Il aurait été intéressant de rechercher l'extension anatomique de la maladie cancéreuse ovarienne par rapport à l'âge des malades et à l'histo-pathologie.

Néoplasies multiples:

Un second cancer a précédé ou suivi la tumeur ovarienne maligne chez 105 patientes. Les cancers du côlon, du sein et de l'endomètre étaient le plus fréquemment associés. Pour des raisons qui nous semblent obscures, plus de 30% des secondes néoplasies étaient d'origine colique. La coexistence du cancer du sein et du cancer de l'ovaire confirme l'hypothèse d'un facteur étiologique déterminant commun tel que suggéré par certains auteurs. Une telle association peut éventuellement s'expliquer à partir de facteurs endocriniens mais elle n'en demeure pas moins difficile d'interprétation.

Le cancer de l'endomètre, parfois difficile à distinguer du cancer endométrioïde de l'ovaire, paraît pourtant entretenir des liens obscurs avec ce dernier. Dans notre série, cette néoplasie a été rencontrée aussi souvent que le cancer du sein dans le cas de tumeurs malignes multiples.

Types histo-pathologiques:

La nomenclature employée pour la déclaration des tumeurs ovariennes reflète notre caractère latin, pour ne pas dire francophone, puisque nous y avons retrouvé 181 termes différents de diagnostic histopathologique, cette variété s'exprimant par des qualificatifs plus ou moins précis ajoutés à des termes universellement acceptés.

Nous avons tenté de regrouper, à partir de ces déclarations, les principaux types de tumeurs ovariennes en nous inspirant de la classification de l'Organisation mondiale de la santé. (Voir Tableau ci-joint).

CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE (O.M.S.)

Diagnostic	*Nombre* ♀	*%*
I. Tumeurs épithéliales communes:		
A) tumeurs séreuses malignes	1385	66.21%
B) tumeurs mucineuses malignes	288	13.77%
C) tumeurs endométrioïdes malignes		
a) carcinomes	55	3.63%
b) sarcomes endométrioïdes type stromal	13	0.62%
c) tumeurs mixtes mésodermiques		
D) tumeurs à cellules claires (mésonéphroïdes)	26	1.29%
E) carcinomes indifférenciés	88	4.21%
II. Tumeurs du mésenchyme des « cordons sexuels »:		
A) tumeurs à cellules de la granulosa et stromales (groupe fibrothécal)	80	3.82%
B) androblastomes peu différenciés	4	0.19%
III. Tumeurs des cellules germinales:		
A) dysgerminomes	25	1.20%
B) tumeurs du sinus endodermique	42	2.00%
C) carcinomes embryonnaires	8	0.38%
D) tératomes immatures	23	1.10%
E) fermes mixtes	6	0.29%
IV. Gonadoblastome pur:	1	0.05%
V. Tumeurs des tissus mous non spécifiques:	22	1.05%
VI. Tumeurs non classées:	26	1.24%
Total :	2092	100.00%

Qu'il nous suffise d'indiquer que les tumeurs dites épithéliales ou du revêtement ovarien constituent le groupe de beaucoup le plus important, les tumeurs du jeune âge étant en grande partie constituées par des tumeurs germinales et tératomateuses.

CONCLUSION

Nous sommes conscients des limites de notre étude épidémiologique. Nos résultats et les informations recueillies peuvent contribuer à l'accroissement des notions épidémiologiques récoltées dans d'autres régions et pays. Ils nous ont permis de réaliser de surcroît l'importance capitale de la qualité de toute déclaration des tumeurs malignes au fichier des tumeurs, car c'est à ce niveau que les données souvent les plus simples, mais aussi les plus nécesaires, peuvent être vérifiées.

L'épidémiologie du cancer tire évidemment profit des techniques modernes de l'utilisation des statistiques, mais ces dernières ne peuvent qu'interpréter ce qu'on leur procure.

Des programmes d'échange d'informations entre les centres de cancérologie pourraient être élaborés, afin que s'établisse une nomenclature uniforme, tel que suggéré par l'Organisation mondiale de la santé, en vue d'une évolution plus rationnelle de la recherche épidémiologique du cancer de l'ovaire.

Une meilleure connaissance de l'environnement et de tous ses éléments inhérents, une plus grande compréhension de la carcinogénèse de cette tumeur et l'universalité des données histo-pathologiques nous conduiront sûrement à une thérapeutique plus adéquate et à une réduction du taux de mortalité de cette maladie.

Résumé

D'après le Fichier des tumeurs de la province de Québec, 2,536 dossiers de patientes atteintes de cancer ovarien entre 1962 et 1972 ont été révisés en vue d'une étude épidémiologique. De ce nombre, 444 ont été rejetés, soit 17.5%, à cause de déclarations incomplètes ou de diagnostic histopathologique discutable. La distribution régionale, l'âge, le statut marital, la parité, la topographie, l'association à une autre néoplasie et l'histopathologie ont été analysés. Une recherche parallèle des tumeurs malignes de la religieuse a été insérée dans cette étude. Nous avons découvert que cette maladie frappe surtout la femme québécoise urbaine, mariée, ménopausée, et que dans la plus grande majorité des cas, il s'agit d'une tumeur épithéliale. Notre pierre d'achoppement fut la multiplicité des termes histopathologiques. Il est évident que sans l'utilisation rationnelle de la classification internationale suggérée par l'O.M.S., toute recherche épidémiologique s'avère difficile. Grâce à cette terminologie standardisée, des informations précieuses pourraient être recueillies à travers le monde et diffusées pour une meilleure connaissance du cancer de l'ovaire.

Summary

From the Tumor Registry of the Quebec Province (1962 up to 1972), an epidemiological survey was made on 2,536 medical charts of patients with ovarian cancer. From this number, some cases had to be removed because of incomplete information or dubious histopathological diagnosis. We analysed specific data such as regional distribution, age, marital status, gravidity and anatomical pattern of disease. Association to another neoplasia and histopathological characteristics were also considered. As a parallel to this work, another study on malignancies among nuns is included.

It is interesting to find out that ovarian cancer in the Quebec Province strikes mainly the urban menopaused female. In most of the cases, we discovered epithelial type tumor. The major difficulty laid in the multitudes of medical concepts referring to ovarian neoplasm which made us aware of the need for a more practical use of the International Classification of the Ovarian Tumor.

REMERCIEMENTS

Nos remerciements les plus sincères s'adressent au ministère des Affaires sociales de la province de Québec ainsi qu'au Bureau fédéral canadien de la statistique pour nous avoir fourni les renseignements indispensables à cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Berg, J.W. et Baylor, S.M.: The Epidemiologic Pathology of Ovarian Cancer. *Human Pathology*, **4**: p. 537-547, 1973.
2. Cramer, D.W. et Cutler, S.J.: Incidence and Histopathology of Malignancies of the Female Genital Organs in the United States. *American Journal of Obstetric Gynecology*, **118**: No 4, p. 443-460, 1974.
3. Dyson, J., Beilby, J.O.W. et Steele, S.J.: Factors Influencing Survival in Carcinoma of the Ovary. *British Journal of Cancer*, **XXV**: No 2, p. 237-249.
4. Frederick, P., Fraumene, J.F. et Dalager, N.: Ovarian Cancers in the Young. **32**: p. 969-973, octobre 1973.
5. Joly, D.J., Lilienfeld, A.M., Diamond, E.L. et Bross, I.D.: An Epidemiologic Study of the Relationship of Reproductive Experience to Cancer of the Ovary. *American Journal of Epidemiology*, **99**: No 3, p. 190-208.
6. Lingeman, C.H.: Etiology of Cancer of the Human Ovary: a Review. *Journal of the National Cancer Institute*, **53**: No 6, 1974.
7. Mackay, E.N. et Sellers, A.H.: Ovarian Cancer at the Ontario Cancer Foundation Clinics. *The Canadian Medical Association Journal*, **96**: No 6, p. 299-308, 1967.
8. O.M.S.: Classification Internationale, Genève.
9. Registre des tumeurs de la province de Québec, 1962-1972.
10. Scully, R.E.: Recent Progress in Ovarian Cancer. *Human Pathology*, **1**: p. 73-98, 1970.
11. Segi, M. et Kurihara, M.: Cancer Mortality for Selected Sites in 24 Countries. No 4 (1962-63), Dept. of Public Health, Tohoku Univ. School of Med., Sendai, Japon, 1966.
12. Timm, J.: Ovarian Carcinoma. A 10 years Series from a Provincial Hospital. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, **52**: 103-108, 1973.
13. U.I.C.C.: Cancer Incidence in Five Continents. Vol. II, 1970, Doll, Muir, Waterhouse, p. 135-137.
14. West, R.O.: Epidemiologic Study of Malignancies of the Ovaries. *Cancer*, **19**: 1001-1007, 1966.
15. Winder, E.L., Dodo, H. et Barber, H.R.K.: Epidemiology of Cancer of the Ovary. *Cancer*, **20**: p. 352-370, 1969.

recherches expérimentales

RECHERCHES SUR LES INHIBITEURS DE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE DE TYPE "CHALONES" DANS LE FOIE DE RAT À L'INSTITUT DU CANCER DE MONTRÉAL [1]

Antoine SIMARD, Ph.D., [2], Jocelyn LAVIGNE, M.Sc., Guy BOILEAU, M.D., Marcel LALANNE, Ph.D. et Guy RIENDEAU, B.Sc.

Weiss et Kavanau [1], pour expliquer la croissance ordonnée des tissus normaux de mammifères postulèrent l'existence d'un inhibiteur mitotique endogène régularisant pour un tissu donné le taux de prolifération et de différenciation cellulaires. Un modèle de la régulation de la croissance des tissus de mammifères basé sur la présence d'un inhibiteur mitotique dans les cellules d'un tissu a été décrit par Bullough [2, 3]. Selon lui, les cellules d'un tissu synthétisent et relâchent dans les liquides extracellulaires un facteur antimitotique. Depuis ce temps, diverses chalones ont été décrites soit celles provenant du tissu lymphoïde [4], des fibroblastes [5], du foie [6, 7, 8], du rein [9], des mélanocytes [10], des granulocytes [11], des érythrocytes [12], etc. En fait, il semble qu'on puisse trouver ce genre d'inhibiteur partout où il est possible de le chercher [13].

La perspective de l'usage de tels inhibiteurs dans le traitement du cancer semble attrayante dans le cadre des expériences faites sur des tumeurs transplantées et de petites tumeurs *in vitro* [8]. Il semble que quelques tumeurs contiennent des substances semblables aux chalones et que le taux de prolifération dans certaines tumeurs peut y être influencé. Le tissu cancéreux continue en effet à produire la même chalone que le tissu dont il dérive et à y être sensible mais à un niveau moins élevé [14].

Alors que l'existence de la chalone épidermique, lymphocytaire et fibroblastique semble de plus en plus acceptée, il n'en est pas de même pour la chalone hépatique. Divers facteurs nous semblent responsables de cet état de choses, notamment les méthodes d'obtention des surnageants hépatiques, l'hétérogénéité des types cellulaires du foie, le choix des tests biologiques pour vérifier l'activité inhibitrice ainsi que le rôle de désintoxication joué par le foie.

Saetren en 1956 [6] avait été l'un des premiers auteurs à montrer que l'injection d'un homogénat de foie à des rats hépatectomisés et néphrectomisés entraînait, 18 h plus tard, une diminution du nombre de mitoses dans les hépatocytes. Reprenant ce travail, le docteur W.G. Verly de l'Université de Montréal réussissait récemment à isoler un facteur provoquant une diminution marquée de l'incorporation de

Institut du cancer de Montréal, Centre hospitalier Notre-Dame et Département d'anatomie, Université de Montréal, Montréal, Canada.

[1] Ce travail a été réalisé grâce à des octrois de l'Institut national du cancer du Canada, le ministère des Affaires sociales et le Conseil de la recherche médicale du Québec, la Fondation J.H. Biermans et les Fondations J. Rhéaume.

[2] Agrégé de recherche, Institut du cancer de Montréal et département d'anatomie, Université de Montréal.

Toute demande de tirés à part doit être adressée au docteur A. Simard, Institut du cancer de Montréal, Hôpital Notre-Dame, 1560 est, Sherbrooke, Montréal, Canada H2L 4K8.

Abréviations : données dans le texte.

thymidine tritiée (TDR-H^3) dans des tranches de foie en régénération incubées *in vitro*. Ce facteur purifié était par contre inactif sur l'incorporation de TDR-H^3 dans des tranches de rate ou de rein [8].

Nous avons dans les années 1972 et 1973 collaboré avec l'équipe du docteur Verly pour vérifier si les résultats obtenus *in vitro* s'avéraient véridiques *in vivo* et nous avons publié les résultats de cette étude en 1974. Sans reprendre cette publication dans tous ses détails, rappelons quand même que par méthode radioautographique nous avions évalué le degré d'inhibition résultant de l'injection de chalones hépatiques purifiées à des rats Wistar mâles et adultes. Nous avions injecté la chalone à la 21e heure après hépatectomie soit au maximum de la synthèse de l'acide déoxyribonucléique (DNA) tandis que la thymidine tritiée était injectée 3 heures plus tard, soit une heure avant le sacrifice. Nous avions compté le nombre de noyaux radioactifs, le nombre de grains au-dessus des noyaux et le nombre de métaphases et d'anaphases, techniques couramment utilisées dans notre laboratoire. Dans le foie en régénération de rats, nous observions une chute dans le pourcentage de noyaux marqués égale à 40% après injection de substance purifiée. Le nombre de grains par noyau demeurait sensiblement le même tandis que nous observions une augmentation du rapport métaphases sur anaphases. Dans la langue et l'intestin, le nombre de noyaux radioactifs et le nombre de grains par noyau ne semblaient pas montrer de différences significatives entre les témoins et les sujets.

D'autres auteurs par contre n'ont pu répéter les résultats de Saetren. Speilhoff [15] n'a pu démontrer la spécificité tissulaire de l'inhibition par des surnageants de foie ou de rein 10 h après leur administration à des rats âgés de 22 jours. Volm [16] d'un autre côté trouve que l'injection à des rats hépatectomisés d'un surnageant de foie de rats inhibe la prolifération des cellules hépatiques sans affecter celle des cellules rénales. Mais l'injection de surnageants de reins ou de poumons produit une action similaire, soit une inhibition de la prolifération des cellules du foie en régénération. Menzies pour sa part, rapporte qu'un surnageant de foies de rat préparé selon une méthode similaire à celle de Verly produit après injection à des embryons de poulet, une inhibition de la prolifération des hépatocytes sans que la prolifération des tissus tel l'épithélium des poumons ou de l'intestin ne soit ralentie [17]. Des inhibiteurs de la croissance hépatique ont été trouvés ailleurs que dans le foie. Leur présence est en effet rapportée dans le sérum d'animaux normaux, mais leur spécificité tissulaire n'a pas été démontrée dans tous les cas [18].

Les résultats rapportés précédemment ont été, pour la plupart, obtenus à la suite d'expériences faites au moyen d'homogénat de foies ou d'un surnageant de cet homogénat. Il peut être difficile, sinon impossible, de démontrer une spécificité tissulaire de l'inhibition produite par un tel matériel. Celui-ci est en effet préparé à partir d'une population hétérogène de cellules, dont chaque type devrait, théoriquement, synthétiser une chalone qui lui est propre. Les hépatocytes, même s'ils occupent 90% à 95% du volume du foie, ne comptent que pour 60% à 65% du nombre total de cellules, le reste comprenant les cellules du littoral, les cellules des canaux biliaires, des vaisseaux sanguins, et les cellules du tissu conjonctif [19]. Ce problème d'hétérogénéité cellulaire n'est pas inhérent au foie. Il se rencontre dans presque toutes les préparations tissulaires contenant l'inhibiteur de type chalone [20].

Un deuxième facteur, soit la présence d'une quantité importante de sang dans le foie, peut aussi influencer la spécificité tissulaire de l'inhibition. En effet, la présence de différents inhibiteurs comme la chalone des érythrocytes et des granulocytes [11, 12] et des inhibiteurs de la prolifération des hépatocytes de spécificité tissulaire inconnue [18] a été rapportée dans le sérum d'animaux. De plus, si le concept tel que décrit par Bullough s'avère exact [3], nous devrions retrouver dans le sang non seulement les inhibiteurs déjà cités, mais les chalones provenant de tous les types cellulaires. Lorsque le foie n'est pas préalablement perfusé ces différents inhibiteurs peuvent donc se retrouver dans les surnageants et concourir ainsi à une absence de spécificité.

D'autres contaminants, comme la thymidine et certains enzymes peuvent se retrouver dans les extraits tissulaires. Leur présence est importante, lorsque la technique employée pour étudier l'effet de ces extraits sur la prolifération cellulaire consiste à mesurer l'incorporation de TDR-H^3, surtout lors des expériences *in vitro*. Si par ailleurs le surnageant hépatique contient de l'arginase, d'autres difficultés peuvent alors survenir dans un test consistant à compter des cellules mises en présence de l'inhibiteur en fonction du temps. La croissance de cellules en culture peut en effet s'arrêter complètement par suite de l'absence d'arginine dans le milieu plutôt qu'à la présence d'un inhibiteur spécifique [21-23]. Cette hypothèse fut entre autres soutenue par Soroff et son équipe qui de la même façon démontrèrent l'action indirecte de l'arginase sur l'inhibition de la

croissance cellulaire *in vitro* [22]. Par contre, quelques années plus tard, Otsuka montra qu'il était possible d'inhiber la prolifération cellulaire en culture sans mettre en cause l'arginase [23].

I — ÉTUDE BIOLOGIQUE SUR LE FOIE DE RAT EN RÉGÉNÉRATION

Depuis 2 ans, nous avons repris pour notre propre compte l'isolement d'un surnageant de foie de rat et nous en avons vérifié la capacité d'inhibition sur différents tissus après injection chez l'animal. Notre but en procédant de cette façon était de poursuivre le travail entrepris avec l'équipe du docteur Verly avec qui nous avions déjà collaboré et de mettre au point une méthode nous permettant d'isoler un inhibiteur de façon rapide, doté de spécificité tissulaire en quantité suffisante pour l'expérimentation biologique. Comme nous l'avons déjà décrit, l'injection du surnageant de foie de lapin résultait en une inhibition apparente beaucoup plus grande que lorsque la chalone hépatique purifiée était utilisée. Ceci se reflétait au niveau du pourcentage de noyaux radioactifs, du nombre de grains par noyau et du nombre de DPM dans le DNA au niveau du foie, de la langue, de l'intestin, du rein et du cœur. Nous avions donc conclu que le surnageant non purifié contenait en plus de la chalone hépatique d'autres inhibiteurs ou substances non spécifiques pouvant altérer l'incorporation de thymidine tritiée. Nous avons donc perfusé le foie de rat normal adulte pour écarter les inhibiteurs et autres substances présents dans le sang et nous avons sélectionné les hépatocytes selon une méthode qui nous a servi à en mettre en culture [25]. L'obtention des hépatocytes se fait rapidement en perfusant le foie avec un mélange physiologique sans Ca contenant 0.077M de citrate de Na. Le foie est alors prélevé et homogénéisé dans une solution physiologique contenant du sucrose à une concentration finale de 0.25M. Par après, la suspension est filtrée sur deux filtres de 250 et 40 μ respectivement.

La suspension de cellules obtenue contient plus de 98% d'hépatocytes, telle que déterminée par microscopie. Le rendement de cette méthode est de 50%. Par la suite, les hépatocytes sont brisés dans un homogénéisateur de type Potter, la suspension est centrifugée à 105,000 g et le surnageant est dialysé. Cette dialyse est essentielle pour éliminer le sucrose et elle nous permet d'éliminer du même coup la thymidine qui peut être responsable d'une dilution isotopique ou d'un bloc cellulaire *in vitro* comme nous l'avons vérifié en cours d'expérience. Le surnageant est alors congelé et lyophilisé.

Lorsque ce surnageant est injecté à des rats hépatectomisés 20 heures auparavant et que les animaux sont sacrifiés 4 heures plus tard après avoir reçu préalablement de la thymidine tritiée (1 μCi/gm, 1 heure), nous observons que les résultats obtenus avec le surnageant d'hépatocytes de rat ressemblent plus à ceux de la chalone purifiée qu'à ceux du surnageant de foie de lapin. Nous résumons dans le Tableau I les pourcentages d'inhibition obtenus dans différents tissus de 14 rats hépatectomisés et injectés avec la chalone purifiée ou le surnageant de foie de lapin et 12 rats hépatectomisés et injectés avec le surnageant d'hépatocytes dialysé.

Notons dans ce tableau que l'inhibition obtenue dans le pourcentage de noyaux marqués et du nombre de grains est très forte chez les rats injectés de surnageant de foie de lapin mais que cette inhibition n'est pas spécifique du foie car la langue et l'intestin sont des tissus fortement inhibés. Par contre l'injection de chalone purifiée semble restaurer la spécificité et cette substance ne cause plus cette chute énorme dans le nombre de grains. L'injection de surnageant d'hépatocytes entraîne 28% d'inhibition dans le foie et peu d'effet sur le nombre de grains au-dessus des noyaux, signifiant ainsi que notre surnageant bloque le passage des cellules de G_1 à S et n'agit pas pendant la phase S. De plus, le surnageant d'hépatocytes qui entraîne 47% d'inhi-

TABLEAU I

COMPARAISON ENTRE LES POURCENTAGES D'INHIBITION DANS DIFFÉRENTS TISSUS DE RATS HÉPATECTOMISÉS ET INJECTÉS AVEC LE SURNAGEANT TOTAL, LA CHALONE PURIFIÉE DU LAPIN OU LE SURNAGEANT D'HÉPATOCYTES SÉLECTIONNÉS DE RAT

Tissus	*Pourcentages de noyaux marqués*			*Nombre de grains par noyau*			*DPM/0.1 mg DNA*		
	Lapin		*Rat*	*Lapin*		*Rat*	*Lapin*		*Rat*
	Surn.	*Chal.*	*Surn.*	*Surn.*	*Chal.*	*Surn.*	*Surn.*	*Chal.*	*Surn.*
Foie	67	40	28	56	13	2	67	38	47
Langue	70	9	—	44	−19	—	28	21	27
Intestin	66	16	—	64	−11	—	66	20	− 9

bition dans la radioactivité spécifique du DNA, est sans effet sur l'intestin et, sur la langue, produit un effet comparable à celui des deux composés précédents.

D'autre part, nous avons remarqué que l'injection de notre surnageant d'hépatocytes provoquait une augmentation du rapport métaphases sur anaphases. Ce rapport passe en effet de 2.1 chez les animaux témoins en régénération à 3.5 chez les animaux ayant reçu notre surnageant d'hépatocytes. Ces valeurs se rapprochent beaucoup de ce que nous avions observé après injection de chalone purifiée de lapin, le rapport à ce moment variant de 1.8 à 3.6. Cette augmentation suggère la possibilité d'un second bloc apparaissant au stade de la métaphase.

En résumé, l'emploi d'un surnageant d'hépatocytes semble entraîner des résultats comparables à ceux de la chalone purifiée. Nous avons amélioré la question de spécificité car l'intestin ne semble pas affecté par ce surnageant tandis que la langue montre des effets comparables à ceux obtenus précédemment.

II — ÉTUDE BIOLOGIQUE CHEZ DES RATS NOURRIS AU 4-DIMÉTHYLAMINOAZOBENZÈNE (DAB)

Nous avons de plus vérifié, sur des rats nourris au DAB pendant 30 à 220 jours l'effet de ce même surnageant d'hépatocytes. Ce surnageant fut obtenu, nous vous le rappelons, après sélection des hépatocytes et dialyse de la préparation provenant de l'homogénéisation de ces hépatocytes. Le matériel ainsi obtenu fut injecté par voie intrapéritonéale à une concentration de 1.0 mg/g de pds et son effet sur l'incorporation de thymidine tritiée dans le foie et autres tissus fut mesuré par méthode histochimique (radioautographie) ainsi que biochimique. Les résultats de comptages différentiels de noyaux marqués et non marqués dans les populations cellulaires basophiles du foie des animaux expérimentaux de 30, 60, 90 et 220 jrs (nourris au DAB) montrèrent qu'à la concentration de 1.0 mg/gr. pds le surnageant causait respectivement des pourcentages d'inhibition de 54, 53, 34 et 41%. Des comptages dans les zones hyperbasophiles et néoplasiques du foie à 150 et 220 jours sont actuellement en cours.

Pour vérifier la spécificité de la préparation, l'incorporation de thymidine tritiée fut aussi mesurée dans l'intestin (duodénum), les reins et la langue des mêmes animaux expérimentaux par détermination de radioactivité spécifique. Ainsi, on trouva que, dans l'intestin et les reins, il n'y avait pas d'inhibition significative (variant de 0-18%) d'incorporation de thymidine tritiée et ce pour les animaux expérimentaux à 30, 60, 90, 150 et 220 jours. Cependant, dans la langue on observa des inhibitions de 37, 40 et 45% à 30, 90 et 220 jours respectivement alors qu'à 60 et 150 jours on ne détecte pas cette inhibition d'incorporation de TDR-H^3 dans la langue. Il est à souligner cependant que la méthode de préparation du surnageant a sûrement contribué à augmenter la spécificité de l'agent inhibiteur; en effet des résultats d'expériences antérieures faites avec un homogénat de foie total de lapin n'avaient montré aucune spécificité alors qu'ici on détecte quand même une action significative pour *tous* les groupes (30 à 220 jours) expérimentaux uniquement dans le foie. Il est plausible donc que la sélection des hépatocytes et la dialyse du surnageant soient responsables de l'élimination de certains inhibiteurs non spécifiques présents dans le surnageant de foie total .

III — ESSAI D'ISOLEMENT BIOCHIMIQUE DE L'INHIBITEUR

Nous avons fait pendant l'année 1975 des essais de purification de la substance inhibant la croissance des hépatocytes. Après sélection des hépatocytes de rats adultes, tel que décrit précédemment, les méthodes biochimiques utilisées furent celles de la précipitation sélective par le sulfate d'ammonium, ultrafiltration sur membranes PM-10 et chromatographie sur gel de Séphadex G-100.

A — *Purification de l'inhibiteur*

a) *Isolement des hépatocytes:* méthode telle que décrite précédemment et les surnageants sont congelés à —80°C.

b) *Fractionnement au sulfate d'ammonium:*

Les surnageants 105,000 g de plusieurs préparation sont décongelés et rassemblés. Les protéines des surnageants qui sont précipitées lorsque la saturation de surnageant en sulfate est portée de 50 à 75% sont redissoutes dans un volume minimal d'eau distillée. Cette solution est ensuite dialysée contre 20 volumes d'eau distillée (18 heures, 3 changements de milieux de dialyse). Une importante précipitation de protéines se produit au cours de la dialyse par suite de la très faible force ionique de l'eau distillée. Ce précipité peut être redissous en grande partie.

c) *Chromatographie sur Séphadex G-100 et ultrafiltration:*

La solution claire des protéines ayant précipité entre 50 et 75% de saturation en sulfate d'ammo-

nium est concentrée par filtration sur une membrane Diaflo PM 10 (Amicon Corp.) dans une atmosphère d'azote et à une pression de 50 psi. Le volume s'en trouve ainsi réduit par un facteur de 10-12 fois et la fraction concentrée sur le filtre est ensuite centrifugée. Le surnageant clair (7.0 ml) est déposé à la surface d'une colonne (2.5 mm x 100 mm, Pharmacia) de gel Sephadex G-100 (40-120 μ, Pharmacia) préalablement équilibré avec de l'eau distillée. L'élution des protéines se fait avec de l'eau distillée. Le volume de chaque fraction recueillie est de 4.7 ml. Les fractions constituant chaque pic important sont rassemblées en pools et lyophilisées.

La concentration des protéines est mesurée selon la méthode de Lowry [26]. L'activité inhibitrice est mesurée sur la prolifération cellulaire de cellules provenant du foie de rats mâles et adultes (HNT).

Les résultats de ce processus de purification nous ont permis de retracer, après chromatographie sur G-100, le pool contenant la majeure partie de l'activité inhibitrice et d'en mesurer l'activité spécifique.

d) *Mesure de l'inhibition de croissance:*

Nous avons utilisé pour nos essais des cellules établies en culture (HNT) qui provenaient du foie de rats mâles et adultes et que nous avons mises en marche et conservées ici à l'Institut du Cancer [27]. Ces cellules sont placées dans un milieu nutritif F 12 additionné de sérum de veau fœtal (10%) inactivé à la chaleur (Gibco) et d'antibiotiques (100 u pénicilline et 100 μg streptomycine/ml). Les cultures de cellules-mères sont gardées à 37°C. Les différents surnageants et fractions sont lyophilisés et dissous dans le milieu de croissance jusqu'à la concentration désirée. Cette solution est alors passée sur filtre stérile 0.45 μ et remplace les milieux de culture normaux 24 heures après l'inoculation des cellules dans des flacons de 25 cm^2 (Falcon Plastics, Co.) et le test se poursuit pendant 72 heures avec changements à tous les jours. Le peu de variation observé entre le nombre de cellules contenues dans les flacons d'un même groupe nous a permis de diminuer le nombre de flacons de 20 à 2 flacons par point. Chaque résultat représente donc la moyenne des comptages au Coulter Counter de cellules adhérées à 2 flacons après trypsinisation. Le pourcentage d'inhibition des fractions utilisées est obtenu à partir de la moyenne de l'augmentation du nombre de cellules à 72 heures dans les cultures expérimentales comparée à celle observée dans les témoins selon la formule suivante:

$$P = \frac{100 \times C—E}{C}$$

C: « contrôle »
E: expérimental.

L'unité d'inhibition se définit dans notre cas comme la concentration de substance nécessaire pour inhiber la croissance des cellules de 50% dans les conditions standard déjà décrites. L'inhibition causée par plusieurs concentrations inférieures et supérieures à 50% est déterminée.

La Fig. 1 montre la relation qui existe entre la quantité d'une fraction obtenue après chromatographie et l'inhibition de la croissance observée.

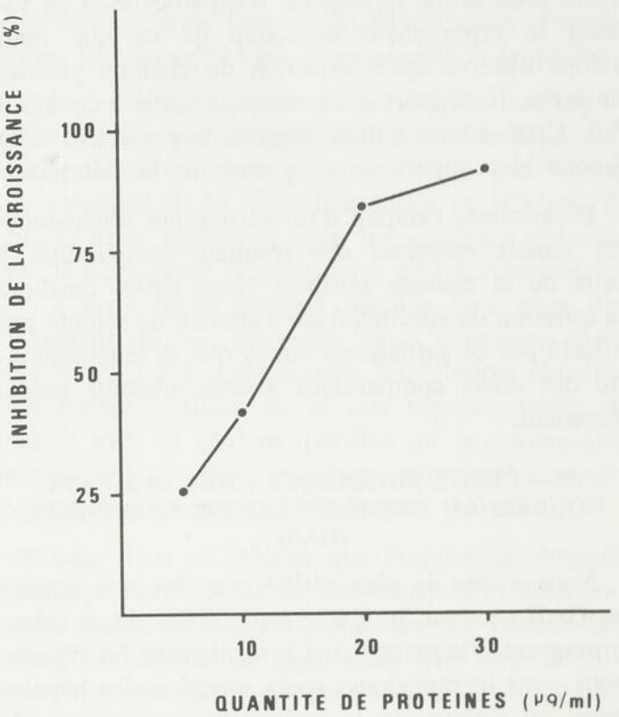


Fig. 1 — Inhibition de la prolifération des cellules HNT par la fraction P6.

e) *Synthèse du produit par les cellules adultes de certains tissus:*

Nous nous sommes donc engagés plus profondément dans cette voie et l'isolement biochimique nous permet de conclure que notre fraction P7 semble contenir un inhibiteur agissant soit avant le début de la synthèse du DNA et/ou en G_2—M.

CONCLUSION GÉNÉRALE DES TRAVAUX (1972-1975)

Dans un premier temps, nous avons donc pu démontrer que les surgageants d'hépatocytes entraînent un ralentissement de la prolifération cellulaire des hépatocytes en culture.

Nous retrouvons la même action inhibitrice *in vivo*. Lorsque injecté à faible dose, le surnageant d'hépatocytes amène une diminution de la prolifération des hépatocytes du foie en régénération, sans affecter celle des cellules de la langue, de l'intestin

et du rein. A dose plus élevée, une perte de spécificité s'observe dans la langue uniquement.

Le surnageant d'hépatocytes, à faible concentration, semble donc posséder certaines des caractéristiques prêtées aux chalones soit:

a) Capacité d'inhiber la prolifération cellulaire de façon spécifique et propre à certains tissus.

b) Réversibilité d'action et absence apparente de cytotoxicité.

Nous nous proposons dans les années à venir de poursuivre l'étude biologique de l'inhibiteur de la prolifération des hépatocytes et de pousser plus à fond la purification biochimique de cet inhibiteur. A court terme, nous approfondirons l'effet de l'inhibiteur sur le cycle cellulaire en utilisant des cellules en culture, des rats normaux en régénération ainsi que des animaux nourris au DAB. A plus long terme, nous poursuivrons l'isolement de l'inhibiteur par les méthodes déjà décrites soit le fractionnement au sulfate d'ammonium, la filtration sur membranes Diaflo, la chromatographie sur gel de Séphadex et/ou par chromatographie échangeuse d'ions.

Résumé

Des inhibiteurs mitotiques endogènes ont été mis en évidence dans plusieurs tissus et se caractérisent:

1 — par leur action sur la prolifération cellulaire *in vitro* et *in vivo* particulièrement en phase G_1—S et/ou G_2—M;

2 — par leur absence de cytotoxicité et;

3 — par leur spécificité tissulaire indépendante de l'espèce.

Plusieurs de ces inhibiteurs existent présentement tels ceux de l'épiderme, des mélanocytes, des granulocytes, des lymphocytes et des fibroblastes. De plus, des régressions tumorales ont été observées chez des animaux injectés avec de tels composés et il semble que ces inhibiteurs puissent arrêter la prolifération de la croissance tumorale et permettre ainsi aux mécanismes de rejet normaux d'entrer en action.

Dans le foie, différents inhibiteurs ont été isolés et en ce qui nous concerne, notre composé semble agir surtout en G_2—M en plus d'agir en G_1—S. Il s'agit d'une molécule à poids moléculaire supérieur à 10,000, provenant d'hépatocytes sélectionnés après perfusion *in situ* du foie de rat adulte. L'homogénat obtenu est alors centrifugé à 105,000 g, dialysé et lyophilisé. Ce composé est doté de spécificité tissulaire et produit une accumulation de mitoses à l'étape de la métaphase dans le foie de rat en régénération.

Summary

Endogenous mitotic inhibitors have been discovered in many tissues and show the following features:

1—Inhibition of cellular proliferation *in vitro* and *in vivo* especially at the G_1-S and/or G_2-M of the cell cycle.

2—Absence of cytotoxicity.

3—Tissular specificity with no relation to the species.

Many of those inhibitors exist and are found mainly in the epidermis, melanocytes, granulocytes, lymphocytes and fibroblasts. Tumor regressions have been observed in animals injected with such compounds and it appears that they can stop tumor growth for a length of time permitting the normal mechanisms of rejection to operate.

In the liver, different inhibitors have been isolated and our own compound act mainly in G_2-M and G_1-S. It is a substance with a molecular weight greater than 10,000 coming from selected hepatocytes obtained after perfusion of adult rat liver *in situ*. The homogenate is centrifugated at 105,000 g, dialysed and lyophilised. This compound shows good tissue specificity and leads to a block of mitosis at the metaphase step in regenerating rat liver.

REMERCIEMENTS

Nous remercions sincèrement Mmes Aline Farner et Danielle Savard-Trouvé pour leur aide technique très précieuse de même que plusieurs étudiants de la faculté de médecine de l'Université de Montréal qui ont collaboré avec nous au cours de stages d'été soit Mme Louise Corneille-Elie et MM. J.-P. Thompson et J.-M. Leclerc.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weiss, P. et Kavanau, J.P.: *J. Gen. Physiol.*, **41**: 1, 1957.
2. Bullough, W.S. et Laurence, E.B.: *Exptl. Cell. Res.*, **33**: 176, 1964.
3. Bullough, W.S.: *Natl. Cancer Inst. U.S.A. Monograph*, **38**: 99, 1973.
4. Garcia-Giralt, E., Morales, V.H., Lasalvia, E. et Mathe, G.: *J. Immunol.*, **109**: 878, 1972.
5. Houck, J.C., Iransquin, H. et Leirin, S.: *Science*, **173**: 1139, 1971.
6. Saetren, H.: *Exptl. Cell Res.*, **11**: 229, 1956.
7. Stich, H.F. et Florian, M.L.: *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **36**: 855, 1958.
8. Verly, W.G., Deschamps, Y., Pushpathadam, J. et Desrosiers, M.: *Canad. J. Biochem.*, **49**: 1376, 1971.
9. Chopra, D.P. et Simnett, J.D.: *Exptl. Cell Res.*, **58**: 319, 1969.
10. Dewey, D.L.: *Natl. Cancer Inst. U.S.A. Monograph*, **38**: 213, 1973.
11. Paukovits, W.: *Cell Tissue Kinetics*, **4**: 539, 1971.
12. Kivilaakso, E. et Rotomaa, T.: *Cell Tissue Kinetics*, **4**: 1, 1971.
13. Bullough, W.S. et Deol, J.V.: *Brit. J. Dermatol.*, **59**: 84, 1972.
14. Simard, A., Corneille, L., Deschamps, Y. et Verly, W.G.: *PNAS*, **71**: 1763, 1974.
15. Speilhoff, R.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **138**: 43, 1971.
16. Volm, M., Ho, A.D., Mattern, J. et Wayss, K.: *Exptl. Pathol.*, **8**: 341, 1973.
17. Menzies, R.A. et Kerrigan, J.M.: *Exptl. Cell Res.*, **86**: 440, 1974.
18. Nadal, C.: *Cell Tissue Kinetics*, **6**: 437, 1973.
19. Daoust, R. et Cantero, A.: *Cancer Res.*, **19**: 757, 1959.
20. Iversen, O.H.: *Cancer Res.*, **19**: 757, 1959.
21. Lieberman, I. et Ove, P.: *BBA*, **38**: 153, 1960.
22. Freed, J.J. et Sorof, S.: *BBRC*, **22**: 1, 1966.
23. Otsuka, H.: *Cancer Res.*, **29**: 265, 1969.
24. Lavigne, J.: Mémoire de maitrise, Université Montréal, 1975.
25. de Lamirande, G. et Simard, A.: *Rev. Canad. Biol.*, **34**: 111, 1975.
26. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. et Randall, R.J.: *J. Biol. Chem.*, **193**: 265, 1951.
27. Simard, A. et de Lamirande, G.: *J. Cell Biol.*, **67**: 400a, 1975.

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LES ÉPITHÉLIOMAS DU RECTUM ET DU CÔLON

Elie TAWIL, F.R.C.P.(C)
et Jean-P. MERCIER, F.R.C.P.(C), D.M.R.T. (LON)

PRÉAMBULE

L'incidence des épithéliomas du rectum et du côlon se rapproche actuellement de celle des épithéliomas pulmonaires : 53.3/100,000 de population par année versus 56.8/100,000. Cependant, la mortalité par épithélioma pulmonaire est presque le double de celle des épithéliomas du rectum et côlon, 36.3/100,000 de population comparée à 19.2/100,000. Le taux de survie à 5 ans est de 36% [1]. On ne peut s'attendre à une amélioration du taux de survie par la chirurgie malgré les progrès de la technique et de la qualité chirurgicales. Il faudrait de toute évidence explorer d'autres modalités de traitement.

Le but de cet exposé est de préciser la place de la radiothérapie externe dans le traitement des épithéliomas du rectum et du côlon ainsi que de démontrer que l'association radio-chirurgicale peut améliorer le taux de survie.

DISCUSSION

La radiorésistance des épithéliomas glandulaires du tube digestif est une notion bien répandue et ancrée dans l'esprit des médecins.

Cette réputation de radiorésistance est basée sur deux faits. Le premier est la loi de Bergonié et Tribondeau [2] qui a été rapportée en 1906 du temps des études classiques des pionniers de la radiobiologie. Cette loi stipulait : « Les rayons X agissent avec d'autant plus d'intensité sur les cellules, que l'activité reproductrice des cellules est plus grande, que leur devenir kariokinétique est plus long, que leur morphologie et leurs fonctions sont moins définiment fixées ». Or, on sait que ces tumeurs sont souvent bien différenciées et que leur capacité de reproduction est lente. Cependant, ces tumeurs répondent bien mais lentement à la radiothérapie ce qui donne l'impression que ces tumeurs sont radio-résistantes. La tumeur peut persister plusieurs mois, un an ou plus tout en régressant lentement, souvent complètement et une cure locale de la maladie s'ensuivre [3, 4].

Le deuxième fait est basé sur les mauvais résultats obtenus avec l'orthovoltage tant du point de vue réponse que de la morbidité. Or, on sait maintenant que le rendement en profondeur de l'orthovoltage est insuffisant pour détruire la tumeur et donner des réponses satisfaisantes. Il ne faut pas négliger aussi la morbidité qui dépassait souvent les réponses objectives. Ceci a évidemment changé avec l'utilisation du supervoltage, tel que cobalt, avec les avantages d'un rayonnement à forte pénétration en profondeur, l'effet protecteur de la peau, la diminution de l'absorption dans l'os et la tolérance accrue.

Les résultats dans la littérature ne justifient pas le pessimisme qu'on attribue à la radiothérapie dans le traitement des épithéliomas du rectum et du côlon. Nous allons élaborer sur ces résultats en classifiant la place de la radiothérapie en 5 catégories :

1. Radiothérapie palliative.
2. Radiothérapie suivie de "Second Look".
3. Radiothérapie préopératoire.
4. Radiothérapie curative.
5. Radiothérapie postopératoire.

1. RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE

Elle est indiquée pour les tumeurs non réséccables, récidivantes et inopérables pour des raisons médicales. Les douleurs radiculaires causées par une infiltration néoplasique des gaines nerveuses, les atteintes osseuses par contiguité sont habituellement bien soulagées par la radiothérapie, ce qui permet d'éviter au malade, qui est souvent dans un état précaire, un traitement chirurgical de la douleur.

Il faudrait souligner ici que la radiothérapie ne remplace pas le traitement chirurgical nécessaire pour une tumeur réséccable.

Lafee et coll. [5] rapportent l'expérience de Yale sur 102 patients traités au cobalt à des doses de 4500 rads en 5 semaines. Les réponses objectives

Département de radiothérapie, hôpital Maisonneuve-Rosemont.
Professeur adjoint de clinique, département de radiologie, Université de Montréal.

et subjectives étaient de l'ordre de 80% et une survie à 5 ans de 5%. La colostomie a été évitée dans 70% des cas. La durée de survie de ces 102 patients à 6, 12, 24 et 60 mois était respectivement 66%, 38%, 24% et 4.8%. Dans la même série 33 patients ont subi une chirurgie palliative et leur survie à 6, 12, 24 et 60 mois était respectivement 42%, 24%, 6% et 3%. La durée des réponses objectives n'est pas mentionnée.

Wang et coll. [6] du Massachusett's General rapportent des réponses objectives et subjectives de 84% et une survie à 5 ans de 10% quand la tumeur est localisée au bassin à des doses de 4000 à 5000 rads en 5 semaines. Le nombre de réponses objectives et subjectives à 6, 12 et au-dessus de 12 mois était de 30, 19 et 12 sur 69 patients. À noter que 6 patients sur 58 chez qui la tumeur était non réseccable et localisée au bassin ont survécu 5 ans et plus sans signe de récidive de la maladie.

Le groupe du Memorial de New York [7, 8] donne des doses plus modestes de l'ordre de 2000 à 3000 rads à répéter au besoin. Ils rapportent des réponses objectives et subjectives de plus de 50% dans les tumeurs généralisées et plus de 80% dans les tumeurs localisées. La survie moyenne chez les patients avec une bonne réponse était de 18 mois et 30 mois chez qui la réponse était excellente. Les critères de bonne réponse étaient les suivants : régression objective de tumeur palpable, soulagement de la douleur et amélioration de l'état général.

Rider [3] de Toronto rapporte une survie de 29% à 5 ans chez 65 patients atteints d'un épithélioma du rectum au-dessous de la réflection péritonéale traités par radiothérapie, comparé à 13% dans le groupe chirurgical qui comprend 70 patients. Au-dessus de la réflection péritonéale, la survie à 5 ans par radiothérapie est de 10% (229 patients), ce qui est comparable aux patients qui ont subi la résection abdomino-périnéale de Miles. L'auteur a donné un titre provoquant à son exposé « L'opération de Miles est-elle nécessaire ? »

Les statistiques de taux de guérison du cancer du rectum devraient être bien analysées car plusieurs d'entre elles représentent des patients sélectionnés référés aux grands centres médicaux. Le rapport de Slaney's [9] représente une bonne évaluation de la question. Cette analyse comporte 5800 cas de cancer du rectum rapportés au Registre régional du cancer de Birmingham au Royaume-Uni, s'échelonnant sur une période de 12 ans d'une population d'environ 5 millions. La survie non corrigée à 5 ans est de 22% pour tous les cas. Le taux de guérison à 5 ans chez 3000 patients qui ont subi une chirurgie radicale est de 40%.

Cutler [10] a rapporté les résultats de survie à 5 ans de 12,000 cas de cancer du rectum de plusieurs centres américains traités par chirurgie qui sont semblables à ceux de Slaney.

Les statistiques nationales aux États-Unis de la survie à 5 ans des épithéliomas du rectum et côlon sont de 36% [1]. Nous n'avons cependant pas retrouvé séparément la survie des épithéliomas du rectum.

2. RADIOTHÉRAPIE SUIVIE DE CHIRURGIE, TYPE "SECOND LOOK"

Certaines tumeurs du rectum ou du côlon non réseccables à cause de leur fixité aux structures avoisinantes en l'absence de métastases à distance, peuvent bénéficier de cette approche.

Lafee et col. [5] rapportent 16 malades qui ont reçu 5000 rads pour des tumeurs non réseccables suivis d'exploration chirurgicale, chez qui 9 tumeurs furent réséquées parmi lesquels 3 malades sont vivants après 5 ans sans signe de récidive.

Allen et Fletcher [11] rapportent une série de 10 patients au stade C de Duke's qui ont bénéficié de cette approche et dont les survies se situent de 9 à 57 mois sans signe de récidive.

3. RADIOTHÉRAPIE PRÉOPÉRATOIRE

La survie dans les épithéliomas du rectosigmoïde traités par chirurgie semble avoir atteint un plateau depuis 25 ans [12]. La survie à 5 ans de 5800 cas révisés par Malt et Nundy est de 22%. Ces résultats pourraient être améliorés en explorant d'autres modalités de traitement adjuvants tels que la chimiothérapie et la radiothérapie. La radiothérapie préopératoire a été explorée par des études « randomisées » aux hôpitaux des vétérans aux États-Unis et d'autres centres mènent des études actuellement dans ce domaine.

On peut craindre que la radiothérapie préopératoire puisse retarder le geste chirurgical, augmenter la morbidité en augmentant le saignement lors de la chirurgie ou retarder la guérison de la plaie ou intervenir dans la relation hôte-tumeur. Aucune de ces difficultés n'a cependant été rencontrée chez les patients dans les diverses études rapportées.

Le but initial de la radiothérapie préopératoire est de réduire les récidives locales ainsi que de réduire le volume de la tumeur pour en faciliter la résection. La première étude de ce genre fut faite au Memorial de New York et fut rapportée en 1960 [13]. Elle démontre une meilleure survie dans le

groupe irradié comparée au groupe témoin, 37% versus 23% respectivement. La survie était améliorée essentiellement dans le groupe des malades ayant des ganglions positifs. Une deuxième étude faite au supervoltage rapportée en 1966 n'a cependant pas démontré d'avantage à l'addition de la radiothérapie préopératoire [14]. Cette dernière étude a été critiquée à cause du fait que les doses de radiothérapie et la méthode d'application ont été variables [15].

Roswit et coll. [16] des hôpitaux des vétérans ont rapporté dans une étude « randomisée » de 700 patients, une amélioration de la survie de 5 ans avec la radiothérapie préopératoire, 40.4% versus 27.5% dans le groupe témoin. On note aussi une réduction des métastases ganglionnaires dans le groupe irradié 27% versus 40% dans le groupe témoin. Il est intéressant de noter que la morbidité n'est pas plus élevée dans le groupe irradié. Le protocole opératoire préconisait la résection abdomino-périnéale du rectum dans les lésions situées au-dessous de la réflection péritonéale et la colectomie pour les lésions situées au-dessus de la réflection péritonéale. Withers et ses collaborateurs [17] étudient actuellement la valeur de la radiothérapie préopératoire suivie de résection antérieure du rectum quand la tumeur est haut située. La dose préconisée dans l'étude des hôpitaux des vétérans est modeste de l'ordre de 2000 à 3000 rads en 2 à 3 semaines. Actuellement, les hôpitaux des vétérans étudient un nouveau protocole pour comparer 2000 rads en 2 semaines au niveau du bassin versus 3150 rads en 24 jours, le volume inclut le bassin et la région para-aortique jusqu'au niveau de la deuxième vertèbre lombaire.

D'autres auteurs recommandent une radiothérapie préopératoire à des doses plus élevées de 4000 à 5000 rads[17, 18, 19] sans morbidité accrue. Cependant, il n'y a pas eu d'étude comparative démontrant la supériorité des doses de 4000 rads et plus versus des doses modestes de 2000 rads. L'étude des hôpitaux des vétérans comme nous l'avons vu plus haut, évalue actuellement 2000 rads versus 3150 rads. Dans les séries où la radiothérapie était utilisée dans un but palliatif, les meilleurs résultats, tant du point de vue nombre de réponses et durée de ces réponses, étaient obtenus avec des doses de l'ordre de 4000 à 5000 rads [3, 5, 6, 11]. Nous favorisons donc actuellement cette dose.

La radiothérapie préopératoire n'est pas recommandée au niveau du côlon à cause du risque élevé de morbidité au niveau de l'intestin et des autres organes, tels que les reins.

4. RADIOTHÉRAPIE CURATIVE

La radiothérapie de contact constitue un moyen d'irradiation capable de contrôler un nombre élevé de cancers limités du rectum, sans risque opératoire ni colostomie. Il s'agit d'une irradiation endo-cavitaire à l'aile d'un appareil de rayons X de 50Kv sous forme d'un sigmoïdoscope dont la lumière est appliquée directement sur la lésion. L'appareil est tenu à la main et dirigé avec une vision directe. Le traitement dure de 1 à 2 minutes donnant un débit de 1500 à 3000 rads à la surface. Le rendement en profondeur est de 25% à 1 cm et de 10% à 2 cm. Le champ est circulaire de 3 cm de diamètre. On peut utiliser 2 champs contigus pour couvrir une lésion plus grande que 3 cm. Le traitement est étalé sur un laps de temps de l'ordre de 4 à 6 semaines avec 3 à 5 applications donnant une dose tumeur de 10,000 à 15,000 rads. Le fractionnement permet de suivre la régression tumorale et à chaque séance d'adapter la technique au volume et à la morphologie changeante de la lésion.

C'est seulement dans le cadre d'une sélection rigoureuse que peut être envisagée une thérapeutique locale comme la radiothérapie de contact. Le professeur Papillon de Lyon a rapporté des survies de 5 ans de 78% chez 133 patients [20, 21] traités par cette technique dont 9% sont décédés de cancer. Les indications de cette technique sont les suivantes: une tumeur rectale qui ne dépasse pas 5 x 3 cm de diamètre, une tumeur relativement bien différenciée, le site de la tumeur jusqu'à 12 cm de la marge anale pour une tumeur polypoïde et entre 2 et 9 cm de l'anus pour les tumeurs ulcérées, la tumeur doit être mobile à la palpation sans fixité.

Une des objections de la radiothérapie de contact est la possibilité de métastases ganglionnaires. Or, on sait que l'essaimage lymphatique se fait par les ganglions satellites avant de se manifester à distance. Ces ganglions sont à 1 à 2 cm autour de la tumeur. Un examen rectal assez méticuleux pour déceler une induration autour de la lésion primitive s'impose. Si les ganglions satellites sont palpables, la résection chirurgicale est d'emblée indiquée.

Les autres contre-indications de la thérapie de contact sont les suivantes: une tumeur profondément infiltrante et fixée, une tumeur qui envahit toute la circonférence de la lumière rectale, lésions multifocales et les tumeurs mal différenciées.

Cette méthode à la fois curative et conservatrice, mérite sa place aux côtés de la chirurgie radicale dont les chances demeurent intactes en cas d'échecs. De plus, il faut noter qu'avec cette technique la paroi

rectale demeure souple sans sténose de la lumière rectale.

La radiothérapie de contact est actuellement utilisée dans plusieurs centres aux États-Unis avec des résultats qui se comparent favorablement à ceux de Papillon [4, 17, 22].

5. RADIOTHÉRAPIE POSTOPÉRATOIRE

Y a-t-il de la place pour la radiothérapie postopératoire ? Pratt [23] rapporte que tous les patients qui ont subi une résection chirurgicale et qui ont 16 métastases ganglionnaires ou plus, décèdent de leur maladie. L'expérience de la Clinique Lahey [24] confirme la valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire. Il n'y a aucune survie de 5 ans quand 8 ganglions ou plus sont atteints. Or, on sait que les récidives sont souvent locales et que la radiothérapie peut stériliser les métastases ganglionnaires comme nous l'avons constaté dans l'étude des hôpitaux des vétérans.

Nous croyons que la radiothérapie postopératoire est indiquée chez les patients qui n'ont pas reçu de radiothérapie préopératoire avec un risque élevé de récidive locale : le stade C, de Duke's avec des métastases ganglionnaires à 8 ganglions ou plus avec ou sans envahissement de la capsule ainsi que dans les tumeurs indifférenciées. À noter qu'il n'y a aucune étude comparative de la radiothérapie préopératoire versus radiothérapie postopératoire.

Les patients qui présentent une récidive du cancer du rectum et du côlon sont souvent inopérables. Cette situation est assez tragique car toutes les modalités de traitement ne sont que palliatives. Les efforts devraient être dirigés, à notre avis, à prévenir les récidives plutôt qu'à tenter de contrôler une tumeur récidivante.

Nous favorisons la radiothérapie préopératoire pour les raisons que nous avons discutées plus haut. Nous pensons que les récidives peuvent être réduites avec un traitement combiné de radiothérapie préopératoire suivie de chirurgie dans les épithéliomas du rectosigmoïde.

CONCLUSION

La radiosensibilité relative des épithéliomas du rectum et du côlon a été démontrée par les résultats rapportés. La place de la radiothérapie externe dans le traitement de ces tumeurs mérite d'être réévaluée. La radiothérapie devrait être envisagée dans les indications suivantes :

1. À titre préopératoire dans les lésions du rectosigmoïde.

2. De façon plus systématique chaque fois que l'intervention chirurgicale est refusée.

3. De façon plus agressive quand la résection chirurgicale est incomplète.

4. Dans le groupe à risque élevé, ceci inclut le stade C de Duke's, avec des métastases ganglionnaires à 8 ganglions ou plus, quand la tumeur dépasse la capsule ganglionnaire et tout particulièrement si la tumeur est très indifférenciée.

5. Les récidives pelviennes ou périnéales inopérables.

La discussion du traitement palliatif et conservateur ne signifie pas qu'il faille diminuer d'ardeur dans le traitement chirurgical des épithéliomas du rectum et du côlon.

Nous pensons que le traitement conservateur a une place importante dans le traitement des épithéliomas du rectum et du côlon pour éviter des gestes chirurgicaux non nécessaires tels que la résection abdomino-périnéale pour des petites tumeurs bien circonscrites, la chirurgie de la douleur sans avoir eu recours à la radiothérapie au préalable et la colostomie préventive.

La palliation par radiothérapie peut soulager la douleur, soulager ou prévenir une occlusion intestinale, prolonger une vie utile et enfin relever le moral du malade à travers la période difficile qu'il traverse.

Il faut bien souligner en terminant que ces indications de radiothérapie n'excluent pas l'addition de la chimiothérapie et ou de l'immunothérapie adjuvantes.

Résumé

La notion de radiorésistance des épithéliomas du rectum et du côlon est rapportée et mise en doute. Les résultats de la radiothérapie sont discutés à l'intérieur de cinq groupes : la radiothérapie palliative, la radiothérapie préopératoire, la radiothérapie curative, la radiothérapie suivie de chirurgie type "second look" et la radiothérapie postopératoire. La radiosensibilité relative des épithéliomas du rectum et du côlon a été démontrée par les résultats rapportés par plusieurs auteurs. Les principales indications de radiothérapie sont proposées.

Summary

The radioresistance of Carcinoma of the rectum and colon is reported and its validity is questioned. The results of radiotherapy are discussed within five separate groups: palliative irradiation, radiotherapy followed by "second look", preoperative irradiation, curative radiotherapy and postoperative radiotherapy. The relative radiosensitivity of

Carconima of the rectum and colon has been demonstrated by the results reported by different authors. The main indications of radiotherapy are proposed.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient madame Claudette Villeneuve pour sa collaboration et la dactylographie du texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Seidman, H., Silverberg, E. et Holleb, A.: Cancer Statistics. *Ca-Cancer J. Clin.*, **26:** 2-29, 1976.
2. Bergonié, J. et Tribondeau, L.: Action des Rayons X sur le testicule. *Arch. electric. med.*, **14:** 779, 874 et 911, 1906.
3. Rider, W.D.: Is the Miles Operation really necessary for the treatment of rectal cancer. *J.C.A.R.*, **26:** 167-175, 1975.
4. Sischy, Ben et Remington, J.H.: Malignant tumours of the rectum. *Clinics in Gastroenterol.*, **4:** 571-581, 1975.
5. Lafee, N.V., Kligerman, M. et Knowlton, M.: Evaluation of palliative irradiation in rectal carcinoma. *Radiology*, **104:** 673, 677, 1972.
6. Wang, C.C. et Schultz, M.D.: The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the sigmoid, recto-sigmoid and rectum. *Radiology*, **79:** 1-5, 1962.
7. Whiteley, H.W. et coll.: Palliative radiation therapy in patients with cancer of the colon and rectum. *Cancer*, **25:** 343, 346, 1970.
8. Quan, S.H.Q.: A surgeon looks at radiotherapy in cancer of the colon and rectum. *Cancer*, **31:** 1-5, 1973.
9. Slaney, G.: Results of treatment of Carcinoma of the Colon and Rectum. Modern Trends in Surgery. Irvine (Ed.). Butterworths and Co. Ltd., 1971.
10. Cutler, S.H.: Trends in Cancers of the Digective Tract. *Surgery*, **65:** 740-752, 1969.
11. Allen, C.V. et Fletcher, W.S.: Observations on preoperative irradiation of rectosigmoid carcinoma. *Am. J. Roentgenol.*, **108**, 136, 1970.
12. Malt, R.A. et Nundy, S.: Rectal carcinoma. *Surgical Clinics of North America*, **54:** 741-750, 1974.
13. Quan, S.H., Deddish, M.R. et Shearns, M.W. Jr: The effect of preoperative roentgen therapy upon the 10 and 5 year results of the surgical treatment of cancer of the rectum. *Surg. Gynec. Obstet.*, **111:** 507-508, 1960.
14. Quan, S.H.: Preoperative radiation for carcinoma of the rectum. *New York J. Med.*, **66:** 2243-2247, 1966.
15. Kligerman, M.M.: Irradiation of the primary lesion of the rectum and rectosigmoid. *J.A.M.A.*, **231:** 1381-1384, 1975.
16. Roswit, B., Higgins, G.A. et coll.: Preoperative irradiation of operable adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid colon. *Radiology*, **108:** 389-395, 1973.
17. Suit, H.: Adenocarcinoma of the rectum. Role of radiation therapy. *Surgical Clinics North Am.*, **54:** 733-740, 1974.
18. Fletcher, W.S. et coll.: Preoperative irradiation for carcinoma of the colon and rectum. *Am. J. of Surgery*, **109:** 76, 1965.
19. Kligerman, M.M. et Urdaneta-Lafee, N.: Observation of fifteen inoperable non resectable case of rectal cancer given pre-operative irradiation. *Am. J. Roentgnol.*, **120:** 624-626, 1974.
20. Papillon, J.: Endocavitary irradiation of early rectal cancer for cure. A series of 123 cases. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **66:** 1179-1181, 1973.
21. Papillon, J.: Endocavitary irradiation of early rectal cancer for cure. *Cancer*, **36:** 696-701, 1975.
22. Turnbull, R.B.: Carcinoma of the rectum. Non resective treatment. *Dis. Co. et Rect.*, **17:** 588-590 et 602-611, 1974.
23. Pratt, J.: Carcinoma of the rectum: Biologic characteristics. *Dis. co. & rect.* **17:** 591-597, 1974.
24. Corman, M.L. et coll.: Colorectal carcinoma at the Lahey Clinic 1962-1966. *Lahey Clinic Bull.*, **23:** 41-47, 1975.

informatique

TRAITEMENT DE L'INFORMATION AU NIVEAU DES RÉCEPTEURS BIOLOGIQUES

Simon GAGNÉ [1]

INTRODUCTION

Une question d'intérêt toujours croissant et qui fait l'objet d'études de plus en plus importantes consiste à déterminer la part du traitement de l'information qui se situe directement au niveau des transducteurs biologiques par rapport au traitement général de l'information de l'ensemble du biosystème.

Le présent exposé décrit sommairement de façon quantitative le mécanisme de l'inhibition latérale. Ce traitement de l'information situé au niveau même des photorécepteurs est intimement lié à la transduction lumineuse. Les conséquences de ce traitement de l'information périphérique par rapport à celui subséquemment produit au niveau du système nerveux central y sont discutées.

L'approche vers une compréhension quantitative des processus nerveux peut être divisée en divers niveaux de complexités, qui sont:

1° étude des processus chimiques et physiques qui prennent place dans la cellule même;

2° étude des propriétés fondamentales d'un neurone considéré comme un tout;

3° étude d'un grand nombre d'unités interconnectées et interagissant l'une sur l'autre à l'intérieur d'un groupe de neurones.

Un point important à noter concernant ce dernier niveau est le fait que des groupes de neurones interagissant les uns avec les autres sont (potentiellement) capables de performances intégratrices qui peuvent être reliées directement aux fonctions les plus complexes du système nerveux central (Ex. perception, comportement de tout l'organisme).

L'inhibition latérale se situe au troisième niveau de complexité car elle fait appel à un certain nombre d'unités structurales interagissant les unes avec les autres. L'étude quantitative de ce traitement de l'information permet de conclure que les propriétés du système nerveux ne peuvent pas être expliquées

[1] Centre de recherche en bionique et département de génie électrique, Université Laval, Québec.

par la seule connaissance du fonctionnement de chaque cellule individuelle.

Cette constatation donne lieu à une comparaison intéressante (toute proportion gardée) entre le système nerveux et l'appareillage électronique. La connaissance approfondie des unités constituant un amplificateur (résistances, condensateurs, transistors, etc.) n'est pas suffisante à la compréhension de son fonctionnement. De même à un niveau de complexité plus élaboré le fonctionnement d'un téléviseur ou d'un ordinateur ne peuvent être compris sans la connaissance de la nature et des modes d'interaction entre leurs éléments constituants (amplificateurs, oscillateurs, etc.).

Deux techniques expérimentales sont utilisées pour établir les lois des interactions neuronales dans un groupe donné ou parmi plusieurs groupes de neurones afin de les formuler en termes mathématiques.

La première approche consiste en la mesure de l'activité électrique d'une cellule ou de plusieurs cellules agissant l'une sur l'autre dans un même groupe ou dans plusieurs groupes. La plupart du temps il s'avère difficile de contrôler l'activité de chaque cellule agissant sur la cellule considérée et de préciser le rôle de chacune d'elles dans le groupe, à cause du grand nombre de neurones. Toutefois cette méthode ne donne de bons résultats que lorsque les neurones sont membres d'un groupe homogène fonctionnel. Cette dernière particularité se retrouve le plus souvent dans certaines classes d'animaux inférieurs. L'ensemble photorécepteur de l'œil composé du limule, qui fait l'objet du présent exposé, possède cette homogénéité fonctionnelle qui permet son étude par cette approche.

La deuxième méthode consiste en une évaluation quantitative du comportement de tout l'organisme soumis à des conditions environnantes contrôlées. À partir des réponses d'un organisme à un stimulus spécifique, on peut obtenir des évidences indirectes de l'organisation fonctionnelle des groupes neuronaux participant à une performance donnée. Cette approche indirecte conduit à un modèle technique et mathématique comportant une entrée et une sortie. Le modèle entrée-sortie ressemble à la relation stimulus-réaction observée dans l'expérience.

INHIBITION NEURONALE DANS L'ŒIL COMPOSÉ DU LIMULE

L'inhibition latérale dans l'œil composé du limule constitue une des interactions nerveuses qui a été la plus étudiée et par conséquent la connaissance quantitative de ses mécanismes est bien connue. Le très grand intérêt de cette étude se justifie du fait que le phénomène de l'inhibition latérale n'est pas un mécanisme propre à la vision. Il se retrouve en audition, en somesthésie et possiblement au niveau de toute transduction biologique. Le mécanisme en cause est fondamental et est d'une très grande importance pour la compréhension des systèmes neuronaux.

Constitué de quelque mille ommatidies (petits yeux), l'œil composé du limule possède une symétrie de structure remarquable qui a facilité son étude. L'ommatidie peut être considérée comme l'unité fonctionnelle de l'œil. Cette unité structurale, comme le montre la Fig. 1, est composée d'une lentille, de

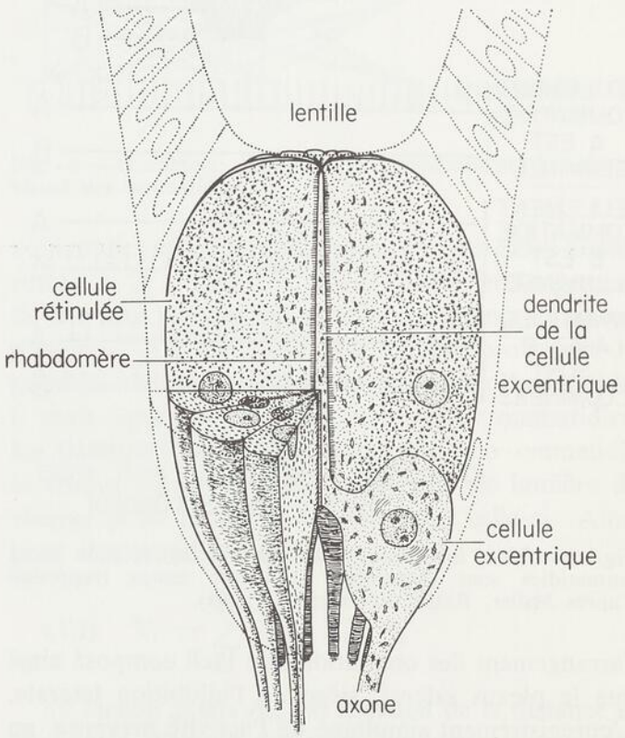


Fig. 1 — Structure d'une ommatidie de l'œil composé du limule (reproduit d'après Miller, Ratliff et Hartline, 1961).

cellules rétinulées et d'une cellule excentrique ou bipolaire. Les cellules rétinulées qui entourent le dendrite de la cellule excentrique sont en nombre variable, entre 12 et 20, et sont le lieu d'origine de la transduction lumineuse Les impulsions nerveuses prennent naissance au niveau de l'anoxe de la cellule excentrique (Dodge, Shapley, Knight, 1970).

Lorsqu'une ommatidie est illuminée un potentiel générateur apparaît dans la partie distale de la cellule excentrique. La composante statique de ce potentiel qui lie l'amplitude de la réponse en régime permanent à une lumière d'intensité constante est approximativement logarithmique.

L'enregistrement de l'activité de la cellule excentrique, sous forme d'impulsions électriques, au ni-

veau de l'axone montre que la fréquence moyenne de celles-ci est directement proportionnelle à la valeur du potentiel générateur.

Le dessin de la figure 2 fait voir schématiquement

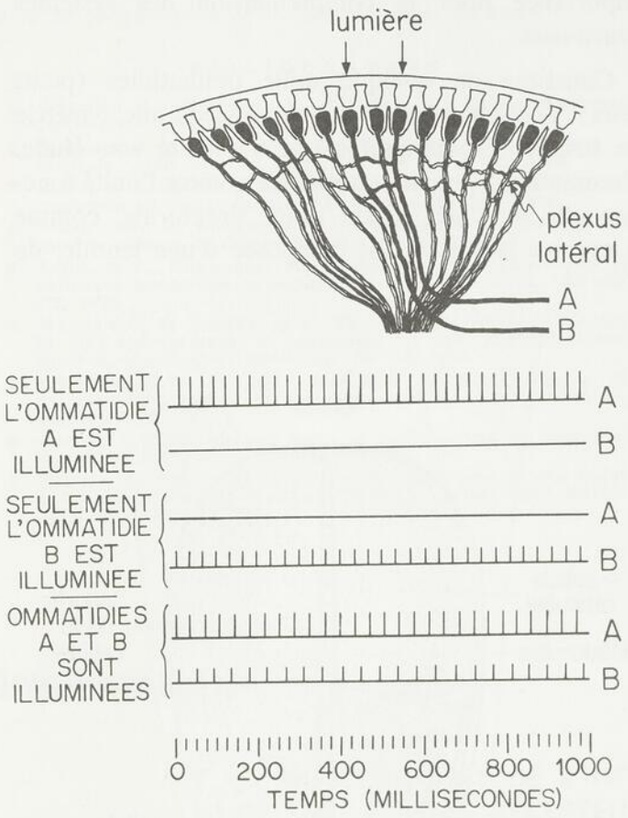


Fig. 2 — Une inhibition mutuelle résulte lorsque deux ommatidies sont illuminées en même temps (reproduit d'après Miller, Ratliff et Hartline, 1961).

l'arrangement des ommatidies de l'œil composé ainsi que le plexus latéral, siège de l'inhibition latérale. L'enregistrement simultané de l'activité nerveuse, au niveau des axones, provenant des ommatidies A et B montre que l'activité en A est nulle lorsque seule l'ommatidie B est illuminée et vice versa l'activité en B est nulle, si l'ommatidie A seulement est illuminée. De plus, lorsque les deux ommatidies sont illuminées en même temps on remarque que l'activit épropre de chacune d'elles diminue. Toutefois, la diminution d'activité n'est manifeste que si l'activité de l'ommatidie (inhibitrice) dépasse un certain seuil et que les unités étudiées sont proches l'une de l'autre.

Un modèle simple qui puisse tenir compte de ces faits expérimentaux est composé de deux unités quelconques, indices i et k dans la figure 3, et ont respectivement comme valeurs d'activité à l'entrée: Y_i et Y_k (Varju, 1965). L'activité correspondante à la sortie est: Z_i et Z_k. Le coefficient d'inhibition de l'unité i (B_{ik}) dépend de l'activité de sortie (Z_k) de l'unité k et réciproquement le coefficient d'inhibition (B_{ki}) de l'unité k dépend de l'activité de sortie (Z_i) de l'unité i.

Mathématiquement on peut écrire (Hartline, Ratliff, 1958):

$$(1)\ Z_i = Y_i - B_{ik}\ (Z_k - Z_k^*)$$
$$(2)\ Z_k = Y_k - B_{ki}\ (Z_i - Z_i^*)$$

Les activités Z_k^* et Z_i^* représentent les valeurs-seuils qu'il faut dépasser pour que l'inhibition se manifeste. Par conséquent, les coefficients d'inhibition des relations (1) et (2) prennent la valeur zéro lorsque les valeurs-seuils ne sont pas dépassées. Notons également que les coefficients d'inhibition sont symétriques: $B_{ik} = B_{ki}$.

Le modèle simplifié de la Figure 3 peut être généralisé si on considère l'effet de « n » unités structurales (ou ommatidies) sur l'activité de l'unité « i ».

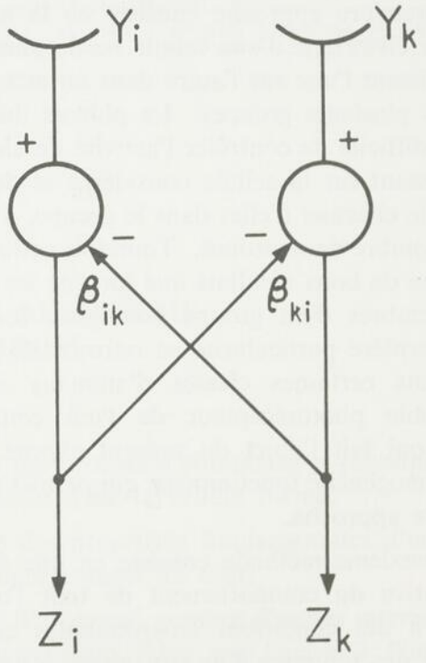


Fig. 3 — Modèle de l'inhibition latérale composé de deux unités structurales. Y_i et Y_k représentent les activités électriques non inhibées, fréquence moyenne du train de spikes, au niveau de la cellule excentrique. L'activité électrique, au niveau de l'axone qui est également mesurée par la fréquence moyenne du train de spikes à ce niveau est représentée par les valeurs Z_i et Z_k. Les coefficients d'inhibition B_{ik} et B_{ki} (nombre pur) représentent la proportion d'activité venant de l'ommatidie voisine qui diminuera l'activité propre de l'ommatidie considérée.

On aura:

$$(3)\ Z_i = Y_i - \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq i}}^{n} B_{ik}\ (Z_k - Z_k^*)$$

La restriction $k \neq i$ tient compte du fait que l'unité i ne s'inhibe pas elle-même en régime perma-

nent, cette restriction ne tient pas dans une étude de la dynamique de la réponse (Dodge, Shapley, Knight, 1970).

La relation (3) peut s'écrire de la façon suivante:

$$(4)\quad Y_i = \sum_{k=1}^{n} B_{ik}\ (Z_k)$$

Les valeurs-seuils sont omises afin de faciliter l'analyse et le terme Z_i est inclus dans la sommation tout en notant que la valeur du coefficient B_{il} est égale à 1.

Une relation semblable à l'équation (4) peut être écrite pour chacune des ommatidies de l'œil composé. Les activités Y peuvent être représentées par le vecteur-colonne suivant:

$$(5)\quad Y = \begin{Vmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ . \\ . \\ Y_n \end{Vmatrix}$$

De même les activités de sortie Z sont représentées par le vecteur-colonne:

$$(6)\quad Z = \begin{Vmatrix} Z_1 \\ Z_2 \\ . \\ . \\ Z_n \end{Vmatrix}$$

Les valeurs des coefficients d'inhibition sont donnés par la matrice:

$$(7)\quad B = \begin{Vmatrix} 1 & B_{12} & B_{13} \ldots B_{1n} \\ B_{21} & 1 & B_{23} \ldots B_{2n} \\ . & . & . \quad . \quad . \\ . & . & . \quad . \quad . \\ \ldots & \ldots & \ldots \\ . & . & . \quad . \quad . \\ . & . & . \quad . \quad . \\ B_{n1} & B_{n2} & B_{n3} \ldots 1 \end{Vmatrix}$$

Les N équations peuvent donc être condensées en une seule, qui est:

$$(8)\quad BZ = Y$$

Il est important de réaliser que cette équation a été obtenue à la suite de deux généralisations successives:

1° en considérant toutes les inhibitions agissant sur une unité structurale;

2° en représentant l'activité totale de toutes les ommatidies sous forme matricielle.

La sortie du système, qui est donnée par le vecteur-colonne Z, s'obtient en multipliant l'équation (8) par B^{-1}. Cette opération est permise seulement si l'inverse de la matrice B existe. Alors on aura:

$$(9)\quad Z = B^{-1} Y$$

Les valeurs des coefficients d'inhibition ont été mesurées expérimentalement et les activités Y se trouvent en analysant la distribution de la lumière (points lumineux) dans le champ visuel de l'œil. Lors de cette analyse, il faut tenir compte du fait que le champ visuel des ommatidies se recoupe considérablement comme le démontre la Fig. 4. Les

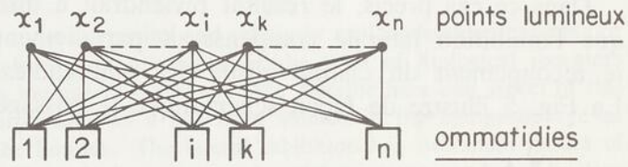


Fig. 4 — Graphique montrant le recoupement du champ visuel des ommatidies.

ommatidies sont ici représentées par des cases numérotées, 1, 2, ... i, k, ... n, et sur chaque prolongement de leur axe optique on a placé des points lumineux d'intensité X_1, X_2 ... X_n. La lumière provenant du point X_i n'est pas uniquement perçue par l'ommatidie i, mais également par les n-1 autres ommatidies. La quantité de lumière reçue par une ommatidie se trouve en additionnant la portion de lumière de chaque point lumineux entrant dans celle-ci. Ainsi pour l'ommatidie i on aura:

$$(10)\quad Y_i = \sum_{k=1}^{n} A_{ik}\ X_k$$

Le facteur poids A_{ik} est fonction de la distance et de l'angle d'entrée du point lumineux k par rapport à l'ommatidie i. Pour chacune des n ommatidies on trouve une équation de type (10) qu'on peut écrire sous la forme matricielle suivante:

$$(11)\quad \begin{Vmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ . \\ . \\ Y_n \end{Vmatrix} = \begin{Vmatrix} 1 & A_{12} & A_{13} \ldots A_{1n} \\ A_{21} & & A_{23} \ldots A_{2n} \\ . & & . \quad . \quad . \\ . & & . \quad . \quad . \\ A_{n1} & A_{n2} & A_{n3} \ldots 1 \end{Vmatrix} \begin{Vmatrix} X_1 \\ X_2 \\ . \\ . \\ X_n \end{Vmatrix}$$

Et sous forme plus concise:

$$(12)\quad Y = AX$$

Dans cette analyse on suppose que la fluctuation spatiale des intensités lumineuses demeure petite de façon à ce que l'approximation linéaire entre la relation logarithmique liant l'intensité lumineuse et l'activité non inhibée de chaque unité tienne.

Si on remplace la valeur trouvée pour Y (équation (12)) dans l'équation (9) on a:

(13) $Z = B^{-1} AX$

Cette relation nous permet de connaître l'activité nerveuse dans une section du nerf optique connaissant la distribution de l'intensité lumineuse dans le champ visuel de l'œil et les coefficients d'inhibition. Une conséquence très intéressante de cette dernière relation apparaît lorsque le produit $B^{-1} A = 1$. Alors, on a:

(14) $Z = X$

Dans ce cas précis, le résultat reviendrait à dire que l'inhibition latérale compenserait parfaitement le recoupement du champ visuel des ommatidies. La Fig. 5 illustre de façon schématique le passage

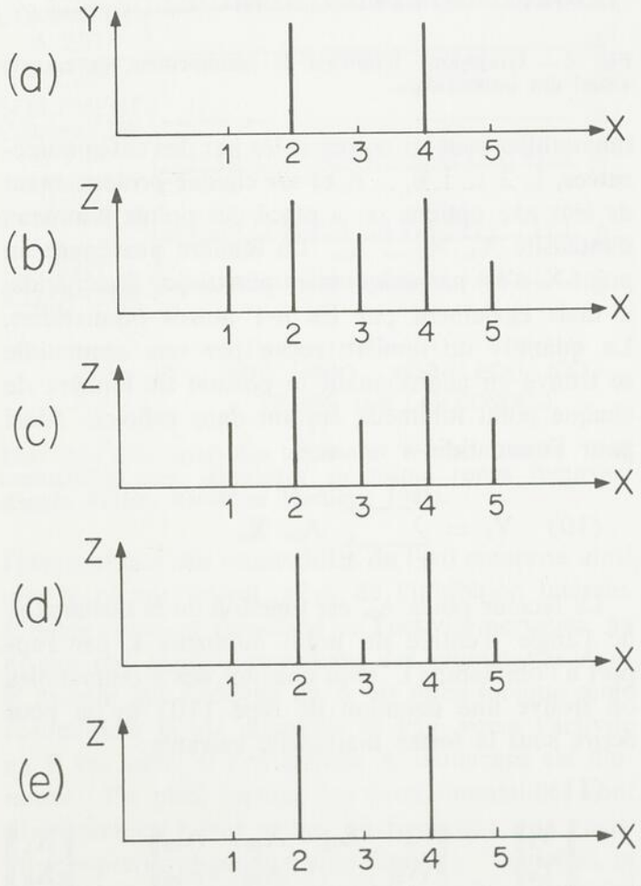


Fig. 5 — Courbes montrant l'activité au niveau du nerf optique selon différentes valeurs des coefficients d'inhibition pour un modèle composé de 5 ommatidies.

de l'équation (13) à l'équation (14). On suppose ici un œil composé de 5 ommatidies. Dans le champ visuel et en prolongement des axes optiques des ommatidies 2 et 4 (coordonnée X) on a deux points lumineux d'intensité Y (Fig. 5a). À cause du recoupement du champ visuel des ommatidies, l'activité électrique (Z) au niveau de la cellule excentrique en l'absence d'inhibition serait comme le montre la Fig. 5b. On remarque que les ommatidies 1, 3 et 5 n'ont pas une activité nulle car elles reçoivent de la lumière des points lumineux placés dans le prolongement des axes optiques des ommatidies 2 et 4. Les trois courbes suivantes, Fig. 5c, 5d et 5e, montrent les activités relatives dans chaque ommatidie selon différentes valeurs croissantes des coefficients d'inhibition. La courbe 5e fait voir le cas très intéressant ou l'activité au niveau des ommatidies 1, 3 et 5 est nulle, i.e. lorsque le produit $B^{-1} A = 1$.

Toutefois, on a démontré expérimentalement que l'inhibition latérale ne compense pas parfaitement le recoupement du champ visuel (Ratliff, 1965). De fait, et c'est là tout l'intérêt du système, il y a surcompensation du recoupement du champ visuel, ceci veut dire que: $B^{-1} A > 1$. Ce résultat expérimental est très important et peut expliquer un grand nombre de résultats d'expériences en psychophysique. Cette surcompensation permet entre autres d'expliquer le phénomène des bandes de Mach (Ratliff, 1965). Ces bandes peuvent être mises en évidence de diverses façons. Une façon simple consiste à faire tourner une étoile comme celle de la Figure 6 à une

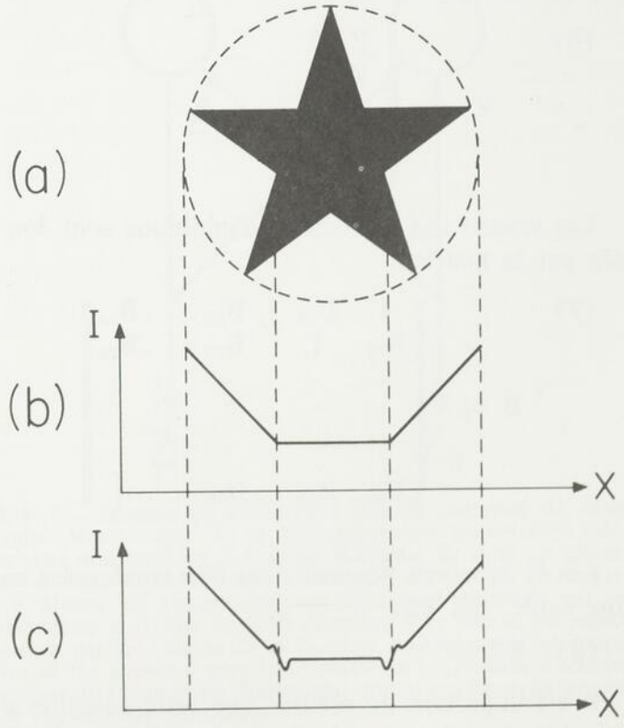


Fig. 6 — Différences entre la courbe de luminosité perçue (Fig. 6c) et la luminosité qu'on devrait théoriquement percevoir (courbe Fig. 5b) lorsque l'étoile tourne rapidement.

vitesse supérieure à la fréquence de fusion (fréquence où disparaît toute variation alternative de luminosité de l'objet). Logiquement on peut s'attendre à obtenir une courbe de luminosité en fonction de la longueur x, comme celle montrée à la Fig. 6b (ceci

peut être vérifié mathématiquement). Expérimentalement toutefois, c'est une courbe comme celle montrée à la figure 6c qui est vue. On remarque des variations de luminosité aux points de changement de pente qui font que les variations d'intensité sont accentuées (Fig. 6c). L'inhibition latérale a donc comme effet d'augmenter le contraste.

Bien que le recoupement du champ visuel soit théoriquement nul pour un œil camérulaire, l'image qui se forme sur la rétine est passablement brouillée à cause de la diffusion de la lumière par le système dioptrique de l'œil. Le mécanisme de l'inhibition latérale a été clairement démontré pour un tel œil et les résultats exposés ici s'appliquent tout aussi bien à celui-ci qu'à un œil à facettes.

Finalement, mentionnons que des études sur des modèles électroniques d'inhibition latérale ont démontré (Reichardt et MacGinitie, 1962) que celle-ci peut constituer, déjà au niveau des photorécepteurs, un mécanisme pour la reconnaissance de formes. Toutefois, aucune évidence expérimentale n'a encore confirmé que la perception de forme chez le limule ou d'autres organismes fait appel à ce mécanisme de façon significative au niveau des récepteurs, bien sûr, l'augmentation de contraste à ce niveau constitue un prétraitement de l'information mais ne serait pas un mécanisme de reconnaissance de forme comme tel.

Résumé

Le présent exposé décrit de façon quantitative un aspect de l'inhibition latérale. Ce traitement de l'information situé au niveau même des récepteurs biologiques, a pu être découvert et étudié grâce principalement à une préparation de choix: l'œil composé du limule. D'une part, l'inhibition latérale compense pour la déformation de l'image produite par le système dioptrique et le recoupement du champ visuel. En quelque sorte, ce traitement de l'information redonne au stimulus sa vraie forme. D'autre part, l'inhibition latérale accentue les contrastes d'une image en produisant une surcompensation aux points de variations de luminosité.

Summary

An interesting and relatively well understood example of information processing at the level of biological receptors is the lateral inhibition. We describe here one aspect of this processing as it has been studied in the composite eye of the limulus. The lateral inhibition has two main modes of action. It first corrects for deformations produced by lens and the overlapping of the visual field of the ommatidies. The correct image is in a way restored. Secondly it produces an overcompensation at the points of luminosity variations. This result in an accentuation of the contrastes in the image.

BIBLIOGRAPHIE

Dodge, F.A., Shapley, R.M. et Knight, B.W.: Linear systems analysis of the Limulus retina. *Behavioral Science*, **15**: 24-36, 1970.

Hartline, H.K. et Ratliff, F.: Spacial summation of inhibitory influences in the eye of Limulus and the mutual interaction of receptor units. *J. Gen. Physiol.*, **41**: 1049-1066, 1958.

Miller, W.H., Ratliff, F. et Hartline, H.K.: How cells receive stimuli. Chap. 22 de "The Living Cell", Freeman, W.H. Co., 1961.

Ratliff, F.: Mach bands: Quantitative studies on neural networks in the retina. Holden-Day Inc., San Francisco, 1965.

Reichardt, W., MacGinitie: Zur theorie der lateralen inhibition. *Kybernetik*, **1**: 155-165, 1962.

Varju, D.: Central organization of neural systems: Examples of the quantitative analysis of central nervous processes. *Agard*, **1**: 23-42, 1965 (Lectures series No. XX Bionics).

NODULES THYROÏDIENS AUTONOMES : ÉVALUATION BIOLOGIQUE AVANT ET APRÈS EXCISION [1]

Jana HAVRANKOVA [2], Maurice LANGLOIS [3] et Raphaël BÉLANGER [4]

INTRODUCTION

Les nodules thyroïdiens autonomes présentent certains problèmes diagnostiques et thérapeutiques [1]. De fait, il est souvent difficile de faire la distinction entre un nodule hyperfonctionnel, également appelé toxique, et un nodule fonctionnel non toxique. Cliniquement, le nodule toxique peut ne pas s'accompagner d'hyperthyroïdie franche [2]. Les valeurs sériques de triiodothyronine (T_3) et de thyroxine (T_4) peuvent être normales. Seule la scintigraphie permet de soupçonner un nodule hyperfonctionnel si le parenchyme thyroïdien adjacent ne capte pas le radioiode. Toutefois, une distinction nette entre ces deux types de nodules est importante du point de vue thérapeutique.

Le test à la TRH s'étant avéré un moyen utile au diagnostic de la thyrotoxicose fruste [3, 6], nous avons pensé l'utiliser pour caractériser l'état biologique des nodules thyroïdiens autonomes.

MÉTHODES

La réponse de la thyréostimuline (TSH) à la TRH* a été étudiée chez 3 patientes porteuses d'un nodule thyroïdien fonctionnel.

La TRH a été administrée en bolus de 200 μg par voie intraveineuse et les échantillons sanguins prélevés avant et 5, 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après l'injection. La TSH a été mesurée par méthode radioimmunologique [6].

Toutes les trois patientes ont subi une résection chirurgicale de l'adénome.

Dans la période postopératoire des échantillons sanguins ont été prélevés à divers intervalles pour dosages hormonaux.

RÉSULTATS

Toutes les patientes étaient cliniquement euthyroïdiennes. Une patiente avait des valeurs sériques élevées de T_3 et de T_4; les deux autres avaient des concentrations normales de T_4 avec des valeurs de T_3 légèrement élevées. La TSH plasmatique était normale chez une patiente et basse chez les deux autres.

Les scintigraphies à l'iode radioactif montraient dans chaque cas un nodule fonctionnel, le reste du parenchyme thyroïdien n'étant pas visualisé (Fig. 1).

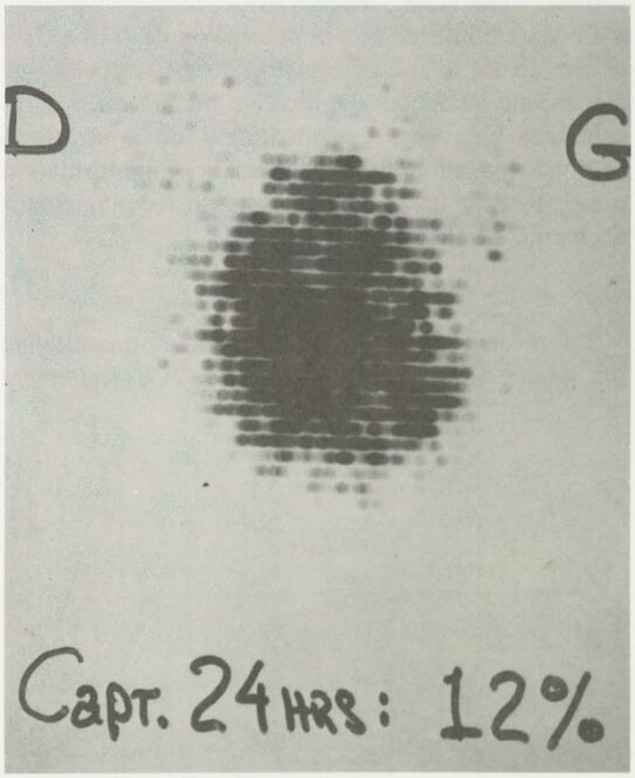


Fig. 1 — Patiente E.D., scintigraphie thyroïdienne à l'iode radioactif.

Chez une patiente après stimulation à la TSH bovine, le tissu thyroïdien adjacent captait l'iode radioactif (Fig. 2). Chez cette patiente la captation d'iode radioactif n'était pas supprimée après 7 jours de triiodothyronine à 75 μg par jour.

Un test de stimulation à la TRH a été fait pour chaque patiente durant la période préopératoire.

[1] Ce travail a été subventionné par un octroi du Conseil de recherche médicale du Canada (M 3493).

[2] Résidente en endocrinologie, C.H.U., Sherbrooke.

[3] Professeur agrégé, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

[4] Professeur adjoint, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke.

* Thyrotropin-Releasing Hormone fourni gracieusement par les laboratoires Abbott, Montréal, Québec.

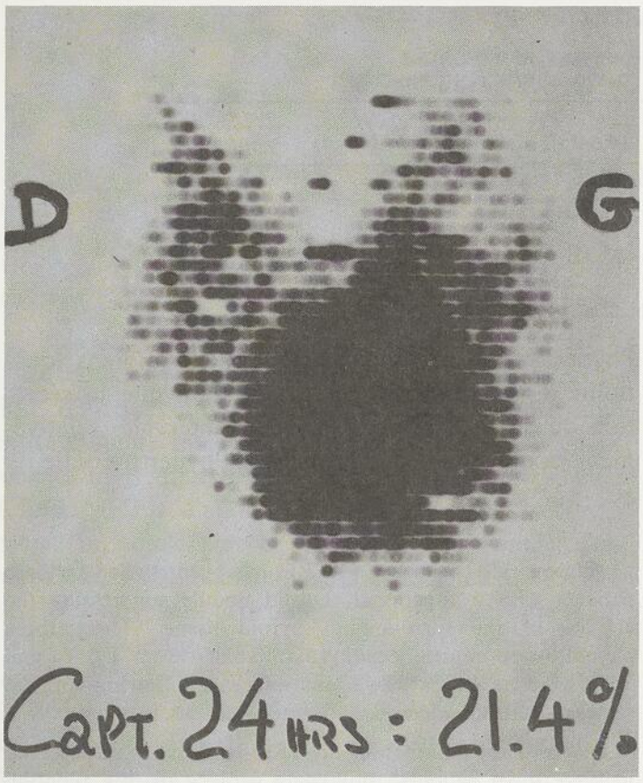


Fig. 2 — Patiente E.D., scintigraphie thyroïdienne préopératoire après administration intramusculaire de TSH bovine.

Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'élévation de la TSH plasmatique (Fig. 3). La résection chirurgicale du nodule fonctionnel a été pratiquée, dans les trois cas, il s'agissait d'adénomes folliculaires.

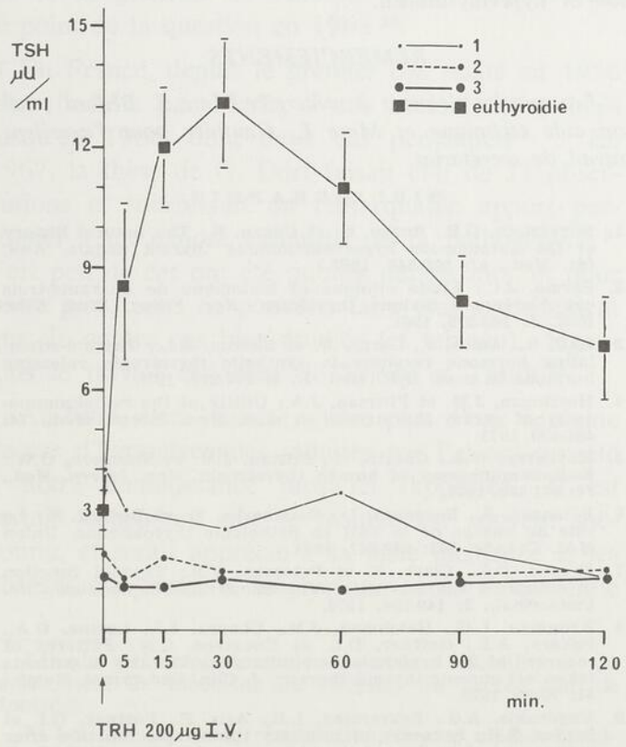


Fig. 3 — TSH sérique après administration intraveineuse de 200 µg de TRH dans 3 cas d'adénomes autonomes. La courbe supérieure représente la moyenne et l'erreur-type des réponses normales.

La Fig. 4 illustre l'évolution biologique postopératoire de la patiente P.W. Six jours après l'intervention, la T_4 s'abaisse d'une façon importante, cependant la TSH plasmatique reste basse. Un mois

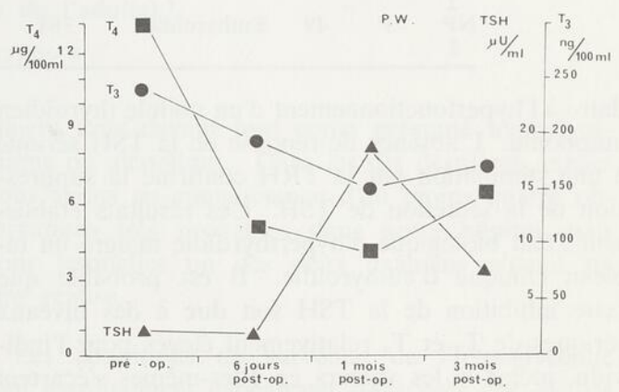


Fig. 4 — Evolution biologique après excision de l'adénome autonome de la patiente P.W.

après l'excision du nodule la T_3 et la T_4 sériques diminuent davantage et la TSH est nettement augmentée. Deux mois plus tard la T_3 et la T_4 sériques s'élèvent à des niveaux normaux, mais ces valeurs sont inférieures à celles de la période préopératoire. La TSH sérique est retournée à des taux normaux.

La Fig. 5 illustre l'évolution biologique de la patiente N.P. On note chez cette patiente un abaissement de la T_3 et T_4 sériques avec une augmentation

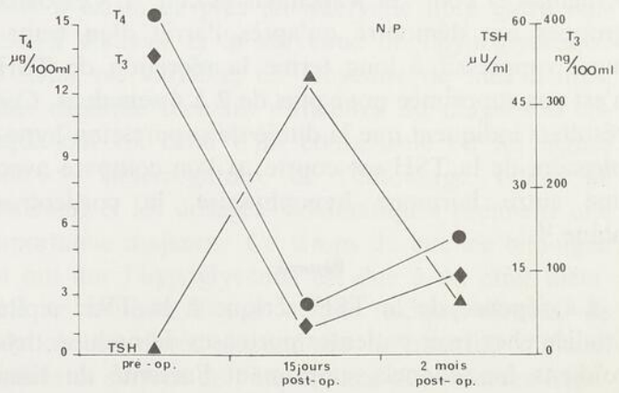


Fig. 5 — Evolution biologique après excision de l'adénome autonome de la patiente N.P.

transitoire de la concentration plasmatique de TSH deux semaines après l'intervention. Deux mois après l'intervention toutes les valeurs sont normales.

DISCUSSION

L'absence de captation d'iode radioactif par le tissu thyroïdien adjacent au nodule fonctionnel suggère une suppression de la sécrétion de TSH secon-

TABLEAU I

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
DE 3 PATIENTS AVEC NODULES THYROÏDIENS FONCTIONNELS

	Sexe	*Age*	*Clinique*	*T_3 (75-210 ng %)*	*T_4 (4.6-13.1 µg%)*	*TSH (3-9 µU/ml)*	*^{131}I-% de captation*
ED 1	F	50	Euthyroïdie	305	13.5	4	12.0
PW 2	F	42	Euthyroïdie	234	12.8	1.8	16.6
NP 3	F	49	Euthyroïdie	368	15.4	1.5	30.9

daire à l'hyperfonctionnement d'un nodule thyroïdien autonome. L'absence de réponse de la TSH sérique à une stimulation par la TRH confirme la suppression de la sécrétion de TSH. Ces résultats établissent l'état biologique d'hyperthyroïdie malgré un tableau clinique d'euthyroïdie. Il est probable que cette inhibition de la TSH soit due à des niveaux sériques de T_3 et T_4 relativement élevés pour l'individu, même si les valeurs en elles-mêmes s'écartent peu des valeurs normales. Puisque ces patients sont cliniquement euthyroïdiens, nous croyons que le test à la TRH constitue un bon moyen de déceler la thyrotoxicité subclinique [7] et d'accélérer ainsi la décision thérapeutique.

L'évolution biologique de deux de ces malades offre un second point d'intérêt. Durant la période préopératoire la suppression de la sécrétion de TSH a été bien établie. Nos résultats démontrent qu'après l'excision des adénomes le retour de la sécrétion de TSH se fait dans un intervalle relativement court. Ces observations confirment les données récentes de Krugman et coll. [8] et Vagenakis et coll. [9]. Ces deux groupes ont démontré qu'après l'arrêt d'un traitement suppressif à long terme la sécrétion de TSH n'est pas supprimée pour plus de 2 à 4 semaines. Ces résultats indiquent que la durée de suppression hypophysaire de la TSH est courte, si l'on compare avec une autre hormone hypophysaire, la corticotrophine [10].

Résumé

La réponse de la TSH sérique à la TRH a été étudiée chez trois patientes porteuses de nodules thyroïdiens fonctionnels supprimant l'activité du tissu thyroïdien adjacent. Les trois patientes étaient cliniquement euthyroïdiennes. L'évolution biologique a été étudiée après résection des adénomes.

Aucune augmentation de la TSH plasmatique après stimulation à la TRH n'a été observée chez ces trois patientes. Après résection de l'adénome la fonction thyroïdienne s'abaisse et la TSH sérique s'élève temporairement pour retourner à la normale dans les 2 à 4 semaines suivant l'intervention.

Cette étude suggère que le test à la TRH est un moyen simple et efficace pour établir l'autonomie et l'hyperfonctionnement des nodules thyroïdiens fonctionnels. Ces résultats indiquent aussi que la sécrétion de la TSH reprend dans un intervalle relativement court après correction de l'hyperthyroïdie.

Summary

Plasma TSH response to TRH has been studied in three patients with a functional thyroid nodule suppressing the activity of the surrounding thyroid tissue. These three patients were clinically euthyroid. Their serum T_4, T_3 and TSH were measured at various intervals following surgical removal of the adenoma.

After TRH stimulation no TSH response was observed in these three patients. Following surgery thyroid function decreased and plasma TSH increased temporarily before returning to normal values within 2 to 4 weeks.

This study suggests that TRH test is a simple and useful mean for establishing the autonomy and toxicity of functional thyroid nodules. These results also indicate that TSH secretion is relatively prompt to recover after correction of hyperthyroidism.

REMERCIEMENTS

Les auteurs tiennent à remercier Mme S. Bédard pour son aide technique et Mme L. Gauthier pour l'excellent travail de secrétariat.

BIBLIOGRAPHIE

1. Silverstein, G.E., Burke, G. et Cogan, R.: The natural history of the autonomous hyperfunctionning thyroid nodule. *Ann. Int. Med.*, **67**: 539-548, 1967.
2. Savoie, J.C.: Etude clinique et biologique de quarante-trois cas d'adénome toxique thyroïdien. *Rev. Franç. Etud. Clin. Biol.*, **6**: 263-275, 1961.
3. Hall, R., Amos, J., Garry, R. et Buxton, R.L.: Thyroid-stimulating hormone response to synthetic thyrotropin releasing hormone in man. *Brit. Med. J.*, **2**: 274-277, 1970.
4. Hershman, J.M. et Pittman, J.A.: Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. *Ann. Intern. Med.*, **74**: 481-490, 1971.
5. Mayberry, W.E., Gharib, H., Bilstad, J.M. et Sizemore, G.W.: Radioimmunoassay of human thyrotropin. *Ann. Intern. Med.*, **74**: 471-480, 1971.
6. Bélanger, R., Bergeron, D., Bellabarba, D. et Bédard, S.: Le rôle du dosage de la TSH en pathologie thyroïdienne. *Union Méd. Canada*, **103**: 643-647, 1974.
7. Evered, D.C., Clark, F. et Petersen, V.B.: Thyroid function in euthyroid subjects with autonomous thyroid nodules. *Clin. Endocrinol.*, **3**: 149-154, 1974.
8. Krugman, L.G., Hershman, J.M., Chopra, I.J., Levine, G.A., Pekary, A.E., Geffner, D.L. et Chuateco, G.N.: Patterns of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients taken off chronic thyroid therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **41**: 70-80, 1975.
9. Vagenakis, A.G., Braverman, L.E., Aziz, F., Portnay, G.I. et Ingbar, S.H.: Recovery of pituitary thyrotropic function after withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy. *N. Engl. J. Med.*, **293**: 681-684, 1975.
10. Graber, A.L., Ney, R.L., Nicholson, W.E., Island, D.P. et Liddle, G.W.: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **25**: 11-25, 1965.

LE COMA HYPOGLYCÉMIQUE PROVOQUÉ PAR ABSORPTION D'ALCOOL ÉTHYLIQUE

(À propos de 4 cas de l'adulte) [1]

Philippe AUZÉPY [2]

Le coma hypoglycémique provoqué par absorption d'alcool éthylique réalise chez l'adulte une entité clinique dont la connaissance est relativement récente mais dont les éléments sont désormais bien définis. Il fut d'abord signalé pendant la seconde guerre mondiale aux U.S.A., puis deux études importantes, l'une brésilienne de Neves, en 1949 (21 cas) et l'autre sud-africaine de Neame et Joubert en 1961 (22 adultes bantous) précisèrent certains traits fondamentaux de l'affection, en particulier la notion de dénutrition et de jeûne préalables, la disparition du glycogène hépatique [22]. En 1963, Freinkel et Arky en rapportent 9 observations [11, 13] et à partir de cette date, effectuent une série de travaux expérimentaux [3, 11, 12] qui, joints à ceux de Lochner et Madison [17, 19] ont contribué de façon fondamentale à la compréhension physiopathologique du rôle de l'alcool dans le déclenchement de l'hypoglycémie. La revue générale de Madison faisait parfaitement le point de la question en 1968 [16].

En France, depuis le premier cas relaté en 1956 chez l'adulte par Merle, 7 cas avaient été publiés jusqu'en 1966, dont deux cas personnels [6, 7]. En 1967, la thèse de G. Dorf faisait état de 11 observations et fournissait un remarquable apport personnel à un exposé exhaustif de la pathogénie [8, 9]. Fort peu de cas ont été publiés depuis lors, et pour notre part, nous ne pouvons faire état actuellement que de quatre cas bien étudiés (cf tableau). Signalons le travail canadien de Verdy et Thuot [23].

Au total, chez l'adulte, guère plus d'une centaine de cas d'hypoglycémies induites par l'alcool ont été à notre connaissance jusqu'ici rapportés. Il est certain cependant que le trouble est souvent méconnu, et serait apprécié à sa juste incidence si les dosages conjoints de la glycémie et de l'alcoolémie étaient faits devant tout coma présumé hypoglycémique ou alcoolique. Dans les dix dernières années nous avons eu connaissance d'au moins quatre observations très probables dans notre hôpital mais pour lesquelles un des deux examens n'avait pu être réalisé.

Les conditions de survenue de l'hypoglycémie sont extrêmement évocatrices dans près des ¾ des observations qui englobent la totalité des cas français. Il s'agit de grands alcooliques invétérés, mais indemnes de cirrhose, dont la dénutrition est constante ; les malades de Dorf vivaient avec un apport quotidien d'environ 1 000 calories, presque exclusivement glucidique. Cette dénutrition est due généralement à des conditions de vie misérables. L'apparition du coma glycémique nécessite que le patient arrête de se nourrir tandis qu'il continue à absorber au moins la quantité habituelle, sinon plus, de boissons alcoolisées ; ainsi le sujet est-il toujours en état de jeûne depuis au moins 24 heures. Mais il existe de plus un intervalle libre entre l'ingestion d'alcool et la survenue de l'hypoglycémie : ce délai est variable, en moyenne de huit heures, mais explique bien les difficultés du diagnostic clinique qui est celui d'un coma isolé où les signes indirects (interrogatoire de l'entourage, odeur de l'haleine) et les dosages systématiques prennent une importance majeure. Ce temps de latence témoigne du fait que l'hypoglycémie est due à un effet métabolique, et non à une action toxique directe, de l'alcool ; sa durée dépend de la quantité d'alcool ingérée et surtout de l'importance des réserves hépatiques en glycogène. On comprend dès lors que certains sujets aient une susceptibilité accrue s'ils sont gastrectomisés (notre deuxième observation), hypothyroïdiens ou insuffisants surrénaux [2, 3, 4].

Cependant, l'alcool peut provoquer une hypoglycémie chez des sujets bien nourris, alcooliques occasionnels : cette éventualité est rare et correspond en particulier aux malades de Freinkel et Arky [11, 13]. À cette catégorie se rattachent les intoxications accidentelles de l'enfant.

---

[1] Etude présentée lors des Journées scientifiques du département de médecine de l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

[2] Chef du service de réanimation, Centre médico-hospitalier Le Kremlin-Bicêtre (France).

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Professeur Philippe Auzépy, Centre médical Le Kremlin-Bicêtre, 94270 Paris (France).

TABLEAU I

RÉSUMÉ DES CAS PERSONNELS

Patients	*Age*	*Antécédents*	*Dénutrition*	*Durée du jeûne préalable*	*Etat clinique à l'entrée*	*Glycémie (auto-analyseur) à l'entrée*	*Alcoolémie à l'entrée*	*CO2 total plasmatique à l'entrée*
K...	50	2 comas identiques	+	48 h	Coma III Hypertonie Babinski bilatéral Convulsions	0,32 g ‰	?	24 vol. %
L...	55	Gastrectomie	+++ Hypoprotidémie Ostéomalacie	72 h	Coma III Hypertonie	0,20 g ‰	0,64 g ‰ (dern. ingest. 18 h avant)	36 vol. %
N...	42	Vagabond	+++ Polynévrite	48 h	Etat confusionnel Agitations Trismus	0,40 g ‰	?	?
La...	71	Vagabond	Protides: 54 g ‰	> 24 h	Coma III Hypertonie Trismus Hypothermie à 25°	0,25 g ‰	1 g ‰	47 vol. %

Les signes cliniques sont assez variables :

La plupart du temps le malade est dans un coma profond : s'il existe une hypertonie musculaire avec exagération des réflexes ostéotendineux (60% des cas), un signe de Babinski en règle bilatéral (25% des cas), un trismus (nos cas 3 et 4 ; ce signe est toutefois rarement mentionné), le diagnostic de coma hypoglycémique est vite évoqué, bien que soient absents les symptômes dits de réponse adrénergique à l'hypoglycémie (sueurs, tachycardie, hypertension) ; la température corporelle est fréquemment basse, voire très basse (observation 4). Une crise convulsive peut précéder ou accompagner cet état (12 observations de la littérature, et notre cas 1). Il n'y a pas de signes de déshydratation.

Le coma est plus rarement hypotonique. Enfin, très rarement, le malade présente un état d'agitation psychomotrice suggérant un delirium tremens (quatre cas de Dorf, notre troisième observation).

Le diagnostic exact repose sur le dosage de la glycémie suivie d'injection du sérum glucosé hypertonique qui entraîne presque toujours le réveil immédiat du malade. La glycémie est toujours franchement abaissée, mais il est difficile de comparer des résultats provenant de méthodes variées et parfois non mentionnées ; son taux est, dans la quasi totalité des observations, inférieur à 0,5 g%. Cette hypoglycémie s'accompagne habituellement d'une cétonurie, sans glycosurie. Le CO2 total plasmatique a rarement été dosé ; il est très inconstamment abaissé malgré le jeûne.

L'alcoolémie dosée simultanément est modérément élevée, mais toujours à des taux insuffisants pour justifier un trouble de la conscience ; de plus, il n'y a pas de parallélisme entre les taux respectifs de l'alcoolémie et de la glycémie. Madison relève dans la littérature jusqu'en 1965, 30 dosages simultanés et 20 fois l'alcoolémie est inférieure à 1,2 g% [18]. Dorf, sur 5 dosages, relève cependant trois alcoolémies entre 2,3 et 4 g%.

Dans quelques cas privilégiés, la ponction biopsie du foie faite au cours du coma, et avant toute thérapeutique glucosée, a pu mettre en évidence un signe fondamental : l'absence ou la grande diminution de la charge glycogénique du foie, traduite par l'aspect pâle et délavé des coupes colorées par le Carmin-Best, (3 cas de Neame et Joubert, notre observation 2). La même constatation a été faite en cas d'évolution mortelle immédiate (2 cas de Bottura et Neves, 1 cas de Neame et Joubert) ou après une amélioration très transitoire (nos cas 1 et 4), voire quelques jours après le retour à un état de conscience normal (notre observation 3). De plus, une stéatose plus ou moins importante est fréquemment notée (3 cas sur 6 de Freinkel et coll. [13], nos 4 cas, le cas de Kahil [16], observation 3 de Dorf) sans cirrhose ou avec une fibrose très discrète.

L'évolution immédiate est habituellement favorable, grâce au traitement, et le réveil est obtenu par l'injection de sérum glucosé hypertonique (80% des cas). Un réveil spontané est cependant possible dans les formes mineures (cinq cas de Dorf). Dans deux observations, des doses massives de sérum glucosé perfusées de façon prolongée furent nécessaires pour faire émerger le patient d'un coma à rechute (Marks et Medd, Cas 1 de Dorf).

L'évolution mortelle est heureusement très rare : elle a pu être provoquée soit par un traitement inapproprié comportant de l'insuline (deux cas de Bot-

TABLEAU I

RÉSUMÉ DES CAS PERSONNELS (suite)

Pyruvicémie à l'entrée	*Lactacidémie à l'entrée*	*Cétonurie à l'entrée*	*Action du soluté glucosé hypertonique*	*Evolution*	*Etat du foie* *Stéatose*	*Cirrhose*	*Charge glycogénique (Carmin-Best)*
?	?	+	+ immédiate	Décès 5e jour	+++	0	0
0,62 mg %	?	+	+ immédiate	Guérison	+ (P.B.)	0 (P.B.)	0
0,79 mg %	?	+	?	Guérison	+++ (P.B.)	Fibrose débutante (P.B.)	0
0,70 mg %	301 mg ‰	+	tardive	Décès brutal 4e jour	++	Fibrose débutante	0

tura et Neves), soit par absence de traitement (un cas de Neame et Joubert), soit par l'apparition d'une encéphalopathie carentielle (notre observation 1), soit du fait de la gravité de l'hypothermie elle-même (notre cas 4).

L'évolution ultérieure dépend de la volonté d'abstinence du malade et de ses possibilités alimentaires; habituellement il s'agit cependant d'un épisode bénin et sans lendemain.

Mais des comas récidivants ou des rechutes survenant toujours à l'occasion d'un jeûne aggravé par l'intempérance du sujet peuvent jalonner l'existence du patient. Notre premier malade avait présenté deux comas identiques dans l'année précédente, les deux cas de Maugard récidivent respectivement deux et quatre ans plus tard [21]. Quatre comas répétés à plusieurs jours de distance, chez la malade de Kahil et coll., ont conduit à l'intervention avec le diagnostic d'adénome langerhansien, suggéré par un test au Tolbutamide très anormal [16], le premier patient de Demoura subit également une intervention exploratrice en raison de quatre comas hypoglycémiques survenus en un an et demi [5].

À courte distance de l'hypoglycémie alcoolique, la majorité de ces malades (y compris deux des nôtres) ont subi une exploration biologique détaillée, portant en particulier sur la glycorégulation. La glycémie reste en général à un chiffre définitivement normal, sauf si l'on soumet le patient au jeûne ; dans ce cas, la glycémie baisse en règle au-dessous de 0,6% [11].

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est fréquemment de type diabétique ; à longue distance cette anomalie, qui ne peut s'expliquer par l'action du jeûne, a tendance à s'amender. L'hyperglycémie provoquée par voie veineuse est normale, car la réponse insulinique de ces malades n'est pas modifiée.

L'hyperglycémie provoquée par l'injection de Glucagon aurait surtout un intérêt théorique au moment même du coma, car la négativité de l'épreuve serait une preuve indirecte de la déplétion en glycogène du foie ; en réalité tous les auteurs l'ont faite à distance du coma, et les résultats sont généralement normaux.

Les épreuves d'hypoglycémie provoquée sont surtout remarquables par la fréquence de la lenteur de la réponse correctrice ; Hazard et coll. ont relevé l'élimination anormalement basse d'acide vanilmandélique urinaire pendant et après ces épreuves, traduisant l'absence de la décharge adrénalinique normale [14].

L'étude biologique des fonctions hépatiques donne des résultats normaux, en particulier en ce qui concerne la rétention de la B.S.P.

Le mécanisme de ces hypoglycémies alcooliques a donné lieu à une série de travaux qui ont prouvé que l'alcool *supprimait la néoglycogénèse hépatique* [10, 13, 11, 12, 17, 19], ce que suggérait la diminution de la charge glycogénique sur les lames obtenues par ponction biopsie du foie :

A — Freinkel et ses collaborateurs ont étudié les effets de l'alcoolémie provoquée chez leurs neuf sujets ayant présenté une hypoglycémie alcoolique, et à distance de celle-ci. La perfusion de 118 g d'alcool éthylique en huit heures entraîne, après une nuit de jeûne, une chute de la glycémie à la fin de la perfusion, qui dépasse 0,5 g% chez cinq malades. L'hypoglycémie maximale se produit pour

un taux d'alcoolémie modéré, de l'ordre de 1 g%, bien inférieur à la concentration nécessaire pour réaliser un coma alcoolique vrai. Cette hypoglycémie n'est cependant pas réalisée chez la totalité des malades : dans nos observations 2 et 3 l'alcoolémie provoquée réalisée dans les mêmes conditions n'a pas été suivie de modifications significatives, et il en fut de même dans un cas de Field. Le test est bien supporté, et ne s'accompagne d'aucune modification des transaminases et de l'amylase.

Un point plus important a été précisé par Freinkel et coll. : cette hypoglycémie se produit constamment, mais cette fois immédiatement et de façon plus intense, si l'on fait jeûner préalablement ces malades pendant trois jours.

Elle n'est pas corrigée par le Glucagon, elle est atténuée par l'administration préalable de Cortisone. Elle est corrigée par injection intraveineuse de fructose.

Le dosage concomitant de l'insulinémie ne montre aucune élévation de cette dernière, ce qui élimine une action de l'alcool sur la sécrétion pancréatique.

Dans des travaux ultérieurs, Arky et Freinkel ont démontré que l'hypoglycémie apparaissait constamment chez des volontaires sains ayant accepté de jeûner préalablement pendant trois jours. À ce moment, ces sujets présentaient une nette élévation de leurs acides gras non estérifiés du plasma, traduisant une utilisation préférentielle des graisses [3]. En revanche, en cas de diabète insulinoprive, cette hypoglycémie est obtenue après une nuit de jeûne [2]. Ainsi le pouvoir hypoglycémiant de l'alcool est une donnée constante.

B — Les travaux expérimentaux de Madison ont précisé, chez le chien jeûnant depuis 48 heures, et porteur d'une anastomose portocave chronique termino-latérale, les conditions de cette hypoglycémie grâce à la détermination simultanée de la production du glucose par le foie (produit du débit sanguin hépatique par la différence des glycémies artério-veineuses) et de l'utilisation périphérique du glucose. L'alcoolémie provoquée par voie veineuse entraîne une forte diminution progressive de la première et une inhibition modérée mais immédiate de la deuxième. La glycémie artérielle est la résultante de cette double action. On commence à saisir pourquoi certains sujets peuvent être réfractaires à l'hypoglycémie alcoolique, pour peu que la balance de ces effets ne soit pas égale [17].

C — *In vitro*, Field et coll. avaient montré dès 1963, sur des préparations isolées de foie de rat mises en présence de petites quantités d'alcool éthylique, une nette diminution de la synthèse de glycogène à partir du glucose ; la conversion du pyruvate 14 C en glucose était réduite [10]. Freinkel et coll. avec des protocoles voisins confirmaient ces faits en 1965 et montraient que dans certaines conditions la production de glucose à partir d'alanine 14 C était déprimée ainsi que la production de 14 C02. Ces faits semblaient en rapport avec des modifications du rapport diphosphopyridine nucléotide réduit/diphosphopyridine nucléotide. Ces données exigent, avant d'aller plus loin, un bref rappel du catabolisme de l'alcool.

* * *

OXYDATION HÉPATIQUE DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE [18]

Le foie est le lieu essentiel de l'oxydation de l'alcool. Le premier temps est la transformation dans le cytoplasme de l'alcool en acétaldéhyde, grâce à la déshydrogénase alcoolique en présence de nicotinamide adénine dinucléotide (N.A.D.). Ce N.A.D. est réduit en N.A.D. H2, qui ne peut franchir la barrière nitochondriale pour bénéficier d'une réoxydation par le flavoprotéine cytochrome, principal agent intramitochondrial d'oxydation. Le deuxième temps du catabolisme de l'alcool est la transformation de l'acétaldéhyde en acétate grâce à l'acétaldéhyde déshydrogénase, toujours en présence de N.A.D. réduit en N.A.D. H2; cet acétate s'unira au coenzyme A pour donner l'acétylco A qui suivra la voie habituelle du pool commun, en particulier vers le cycle de Krebs.

Pour obtenir la réoxydation de NADH2 extra mitochondrial en NAD, quatre réactions enzymatiques sont utilisables:

1) réduction du pyruvate en lactate;

2) réduction du 1.3 diphosphoglycérate en triphosphoglycéraldéhyde;

3) réduction de phosphodihydroxyacétone en L. alpha glycérophosphate;

4) réduction de l'acétoacétate en béta-hydroxybutyrate.

Or les mitochondries peuvent accepter et réoxyder les deuxièmes termes des réactions 3 et 4 en phosphodihydroxyacétone et acétoacétate qui traversent la membrane mitochondriale et peuvent assurer la régénération de NADH2 extramitochondrial.

En dépit de ces possibilités de réoxydation du NADH2, le catabolisme de l'alcool dans le foie entraîne une élévation du rapport $\frac{\text{NADH2}}{\text{NAD}}$ qui est de deux à quatre fois supérieur aux

chiffres normaux; or cette élévation est encore supérieure dans les foies des animaux soumis au jeûne, car le jeûne entraîne lui aussi et à lui seul une augmentation du rapport $\frac{NADH2}{NAD.}$

* * *

De nombreux arguments tendent à démontrer que l'élévation de ce rapport est responsable du blocage de la néoglucogénèse hépatique; le cycle de Krebs est ralenti, puisque le NAD est indispensable à la plupart des réactions de ce cycle, en particulier le passage de l'alpha cétoglutarate au succinate, et du malate à l'oxaloacétate. Les expériences *in vitro* citées plus haut sont autant de preuves de la dépression de ce cycle citrique; en outre, Madison et ses collaborateurs ont montré que chez le chien subissant une perfusion d'alcool, l'hypoglycémie n'est pas corrigée par adjonction d'alphacétoglutarate ou de glutamate; de plus l'alcool inhibe la déshydrogénase glutamique, perturbant la désamination du glutamate en alphacétoglutarate. À l'inverse l'adjonction de bleu de méthylène qui oxyde le NADH2 prévient la chute du débit glucosé hépatique et même améliore ce dernier lorsqu'elle est faite après la perfusion d'alcool [18, 19]. L'augmentation de la production d'acide lactique à partir de l'acide pyruvique empêche la transformation de ce dernier en phosphoénulpyruvate, premier stade de la néoglycogénèse.

Le glycérol produit dans le tissu adipeux est utilisé comme source de glucose dans le jeûne normal, mais l'augmentation du rapport $\frac{NADH2}{NAD}$ provoqué par l'alcool bloque le métabolisme du glycérol et entraîne une accumulation d'alphaglycérophosphate.

La seule voie qui reste ouverte à l'acétylcoA produit par l'oxydation de l'alcool est celle de la synthèse des acides gras; ceci explique la fréquence avec laquelle on retrouve une stéatose hépatique dans les hypoglycémies alcooliques.

Au total, l'alcool bloque la néoglucogénèse d'origine protidique et lipidique; lorsque le sujet est normalement nourri, son foie a une charge glycogénique maximale, et il est réfractaire à l'hypoglycémie alcoolique. À l'inverse, si le sujet a longuement jeûné, il va vivre de l'utilisation de ses graisses de réserve; l'oxydation de l'alcool va inverser le courant de la lipolyse, les réserves du foie en glycogène sont basses et la formation du glycogène à partir des corps à trois atomes de carbone devient impossible au stade précédant le renouvellement du glucose 6 phosphate intrahépatique; l'hypoglycémie alcoolique peut alors survenir [1, 11, 13, 18, 19]. Par contre, les obèses sont réfractaires à celle-ci, même avec des doses considérables d'alcool, et cela parce qu'ils ont de meilleures réserves glycogéniques et qu'ils ont recours plus longtemps que les sujets normaux à la néoglucogénèse protidique et glucidique; en effet leur taux plasmatique d'acides gras non estérifiés et de somathormone s'élève moins pendant le jeûne que celui des sujets témoins, qui utilisent plus rapidement leurs graisses de réserve [1, 3].

Tout ceci n'explique cependant pas la rareté de l'hypoglycémie induite par l'alcool chez l'éthylique, d'autant plus que l'oxydation de l'éthanol par l'alcoolodéhydrogénase n'est guère rapide, de l'ordre de 80 mg/Kg/heure.

Trémolières et ses coll. ont démontré dans la dernière décennie l'existence de systèmes péroxydasiques parallèles, assurant une oxydation beaucoup plus rapide de l'alcool.

Les travaux de Dorf ont suggéré que des voies métaboliques accessoires mettaient à l'abri de l'hypoglycémie alcoolique la plupart des éthyliques. Il a, en particulier, comparé cinq sujets ayant présenté de tels accidents à six qui leur étaient comparables par l'importance de la dénutrition, du jeûne et de l'ingestion alcoolique, mais qui en étaient restés indemnes. Or ces « témoins » présentaient tous des activités plasmatiques péroxydasiques ou ribonucléasiques importantes qui s'élevaient sous alcoolémie provoquée, sans apparition d'hypoglycémie. Les cinq malades ne présentaient pas d'activité paroxydasique, sauf un qui n'avait manifesté qu'une hypoglycémie modérée (0,60 g %) [8, 9].

Le traitement de l'hypoglycémie alcoolique doit être précoce: dès les prélèvements effectués, il faut injecter 50 ml de sérum glucosé hypertonique à 30%. Si le réveil n'est pas immédiat, il est nécessaire d'installer une perfusion de sérum glucosé à 10%.

Si le réveil est obtenu, il n'est pas inutile de laisser une perfusion de sérum glucosé isotonique qui servira de véhicule au chlorure de potassium (6 à 8 g/24 heures). L'insuline est bien entendu formellement contre-indiquée.

Enfin, l'injection de bleu de méthylène devrait être bénéfique, si l'on en juge par les résultats expérimentaux de Madison [19].

Résumé

Le coma hypoglycémique provoqué par l'alcool éthylique est une entité clinique bien définie, souvent méconnue et qui pourrait être plus souvent dépisté si des dosages simultanés de la glycémie et d'alcoolémie étaient faits dans tout présumé coma hypoglycémique ou alcoolique.

Le coma apparaît habituellement chez des sujets en dénutrition et qui ont jeûné depuis 24 à 48 heures tout en ayant absorbé des quantités variables d'alcool. L'état d'inconscience est profond avec habituellement hypertonie musculaire, mais sans diaphorèse, tachycardie et hypertension. Les dosages de la glycémie et de l'alcoolémie signent le diagnostic et le traitement aux solutés glucosés, entraînent le réveil rapide du patient. La biopsie du foie témoigne d'un vidage du glycogène avec légère stéatose et fibrose hépatique, mais sans cirrhose.

Le mécanisme de ces hypoglycémies semble être la suppression de la néoglycogénèse hépatique d'origine protidique et lipidique. L'insulinémie normale ne favoriserait pas une action de l'alcool sur la sécrétion pancréatique comme étiologie de ces hypoglycémies. Des travaux récents suggèrent l'existence de voies métaboliques accessoires, permettant l'oxydation rapide de l'alcool. Ces systèmes « peroxydasiques parallèles » assureraient une protection supplémentaire aux alcooliques dénutris et ceux qui en sont relativement démunis seraient d'autant plus exposés aux hypoglycémies alcooliques.

Summary

Hypoglycemic coma caused by ethyl alcohol is a well defined clinical entity, often unrecognized but which can be easily detected by determining blood sugar and blood alcohol levels simultaneously in all cases of suspected hypoglycemic or alcoholic coma.

Coma usually occurs in undernourished subjects, after a 24 to 48 hours fast, who have inbibed varying amounts of alcohol. A state of deep unconsciousness is commonly accompanied by muscular hypertonia but without diaphoresis, tachycardia or hypertension. Blood sugar and blood alcohol levels are the clues to diagnosis and treatment with a glucose solution rapidly reawakens the subject. Liver biopsy shows an absence of glucogen, with slight fatty infiltration and hepatic fibrosis but without cirrhosis.

The mecanism of hypoglycemia appears to be the suppression of hepatic neoglycogenesis from proteins and lipids. The normal blood insulin levels which are found suggest that alcohol does not act through an increased pancreatic secretion in order to explain the hypoglycemia. Recent work suggests the presence of accessory metabolic pathways which permit the rapid oxidation of alcohol. Such parallel peroxidasic systems would assure added protection to undernourished alcoholics but those subjects who are relatively deficient would be more exposed to alcoholic hypoglycemias.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arky, R.A., Abramson, E.A. et Freinkel, N.: Alcohol hypoglycemia. VII. Further studies on the refractoriness of obese subjects. *Metabolism*, **17:** 977, 1968.
2. Arky, R.A. et Freinkel, N.: Alcohol hypoglycemia. *Arch. Int. Med.*, **114:** 501, 1964.
3. Arky, R.A. et Freinkel, N.: Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity. *New Eng. J. Med.*, **274:** 426, 1966.
4. Arky, R.A., Veverbrants, E. et Abramson, E.A.: Irreversible hypoglycemia. A complication of alcohol and insulin. *J.A.M.A.*, **206:** 575, 1968.
5. Demoura, M.C., Correla, J.P. et Madeira, F.: Clinical alcohol hypoglycemia. *Ann. Int. Med.*, **66:** 893, 1967.
6. Deparis, M., Leduc, R., Manigand, G., Auzépy, Ph. et Delluc, G.: Le coma hypoglycémique provoqué par absorption d'alcohol chez l'adulte. Remarques cliniques et pathogéniques à propos d'une observation. *Rev. Alcool.*, **12:** 104, 1966.
7. Deparis, M., Manigand, G., Auzépy, Ph., Levillain, R. et Chelloul, A.: L'hypoglycémie alcoolique. *Rev. Int. Hépat.*, **16:** 1111, 1966.
8. Dorf, G.: L'hypoglycémie induite par l'alcool chez l'adulte (hypoglycémie postalcoolique). A propos de 11 observations. Thèse de médecine — Paris, 1967.
9. Dorf, G., Tutin, M., Riquois, Y. et Bour, H.: L'hypoglycémie postalcoolique de l'adulte. Considérations cliniques, biologiques et physiopathologiques à propos de six observations. *Presse Méd.*, **75:** 1831, 1967.
10. Field, J.B., Williams, H.E. et Mortimore, G.E.: Studies on the mechanisms of ethanol induced hypoglycemia. *J. Clin. Invest.*, **42:** 497, 1963.
11. Freinkel, N., Arky, R.A., Singer, D.L., Cohen, A.K., Bleicher, S.J., Anderson, J.B., Silbert, C.K. et Foster, A.E.: Alcohol hypoglycemia. IV: Current concepts of its pathogenesis. *Diabetes*, **14:** 350, 1965.
12. Freinkel, N., Cohen, A.K., Arky, R.A. et Foster, A.E.: Alcohol hypoglycemia. II: A postulated mechanism of action based on experiments with rat liver slices. *J. Clin. Endocr.*, **25: 76,** 1965.
13. Freinkel, N., Singer, D.L., Arky, R.A., Bleicher, S.J., Anderson, J.B. et Silbert, C.K.: Alcohol hypoglycemia. I: Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and the experimental reproduction of the syndrome with pure ethanol. *J. Clin. Invest.*, **42:** 1112, 1963.
14. Hazard, J., Kleinknecht, D., Imbert, J.C., Husson, R. et Domart, A.: Hypoglycémie et intoxication éthylique aiguë *Path. Biol.*, **14:** 736, 1966.
15. Hed, R. et Nygren, A.: Alcohol induced hypoglycemia in chronic alcoholic with liver disease. *Acta Med. Scand.*, **183:** 507, 1968.
16. Kahlil, M.E., Brown, H. et Bobson, H.L.: Post alcoholic hypoglycemia versus islet cell tumor. *Gastroenterol.*, **46: 467,** 1964.
17. Lochner, A., Wulff, J. et Madison, L.L.: Ethanol induced hypoglycemia. I: The acute effects of ethanol on hepatic glucose output and peripheral glucose utilization in fasted dogs. *Metabolism*, **16:** 1, 1967.
18. Madison, L.D.: Ethanol induced hypoglycemia. Advances in metabolic disorders, 1968, **3,** 85. Acad. Press edit., London.
19. Madison, L.L., Lochner, A. et Wulff, J.: Ethanol induced hypoglycemia. II: Metabolism of suppression of hepatic gluconeogenesis. *Diabetes*, **16:** 252, 1967.
20. Mainguy, J.: L'hypoglycémie alcoolique (remarques cliniques et rappel physiopathologique à propos de trois observations). Trèse de médecine, Paris, 1969.
21. Maugard, A.: Variations de la glycémie chez les alcooliques. Thèse de médecine, Paris, 1963.
22. Neame, P.B. et Joubert, S.M.: Post alcoholic hypoglycemia and toxic hepatitis. *Lancet*, **2:** 893, 1961.
23. Verdy, M. et Thuot, R.: Effet de l'éthanol sur la glycémie des diabétiques. *Union Méd. Canada*, **98:** 1299, 1969.

LE SYNDROME DE LA « MARIONNETTE JOYEUSE »

Fahed HALAL [1] et Jean CHAGNON [2]

INTRODUCTION

Depuis la description en 1965, par Angelman [1], du syndrome de « puppet children », il n'y eut que quelques rares descriptions similaires; on en compte onze (11) au total. Il nous a paru alors opportun de rapporter une autre observation d'« enfant marionnette », cadrant parfaitement avec la description de ce syndrome: retard mental, épilepsie, démarche ataxique, hypotonie, microcéphalie avec dépression horizontale à l'occiput, anomalies oculaires et protusion de la langue; le dernier signe caractéristique retrouvé est le rire facile et fréquent, en spasmes, qui a permis à Bower et Jeavons [2] de donner à ces enfants — et à juste titre — l'appellation de marionnettes heureuses (happy puppets) (Fig. 1).

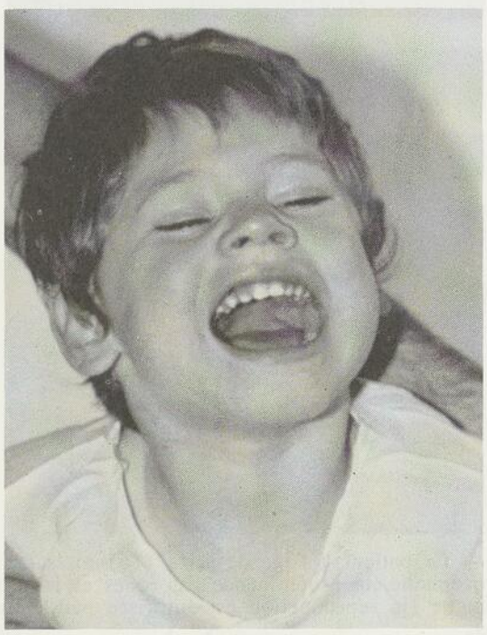


Fig. 1 — Le patient âgé de quatre (4) ans à l'occasion d'un rire spasmodique (la reproduction est autorisée par la mère de l'enfant).

Observation

Histoire du patient

Il s'agit du dernier-né d'une famille de cinq (5) enfants, le père et la mère étant âgés respectivement de trente (30) et vingt-huit (28) ans. Il n'y a pas d'histoire de retard mental ni d'épilepsie et le seul point positif des antécédents familiaux est le décès d'une sœur par méningite à six (6) mois. La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident, le poids à la naissance était de 2,724 grammes (6 lbs); la période néonatale a été marquée par quelques troubles respiratoires fugaces. Quinze (15) jours avant la première hospitalisation, la mère rapporte que son enfant avait commencé à présenter des crises d'extension de la nuque accompagnées parfois de raideur des membres inférieurs.

À l'examen (à 4 mois) on est en présence d'un bébé irritable qui bouge également ses quatre (4) membres avec un Moro toujours présent et vif. Il est incapable de soulever sa tête ou son tronc du plan du lit en position ventrale. Il réagit à la lumière et au bruit, mais ne suit pas des yeux; le périmètre crânien est de 39 cm et le poids de 5 kg. Durant son séjour à l'hôpital, on note des épisodes très fréquents de myoclonie des membres supérieurs avec révulsion des globes oculaires, ainsi que des crises très brèves (quelques secondes) de contraction des muscles extenseurs de la nuque. Les fundis vus sous anesthésie générale montrent une atrophie optique bilatérale (docteur Roch Gagnon). Un premier E.E.G. objective un processus épileptique extrêmement actif prédominant à droite. L'E.E.G. de contrôle, quelques jours plus tard, est presque identique si ce n'est la légère diminution de l'activité épileptique. Le reste de l'investigation est normal : chromatographie des acides aminés urinaires, mucopolysaccharides dans les urines, inclusions cytomégaliques, réaction de Sabin et Feldman pour toxoplasmose, glycémie, calcémie, bilan phosphocalcique, transaminases, F.S.C., ponction lombaire. Le P.E.G. montre des ventricules latéraux grandement dilatés dans toutes leurs portions: le ventricule gauche est plus grand que le ventricule droit, un troisième ventricule très dilaté et un quatrième ventricule dilaté. L'impression diagnostique à ce moment-là était celle de séquelles d'encéphalopathie néonatale. Le patient a son congé et reçoit du phénobarbital 5 mg/kg/24 h.

Il est revu à l'âge de seize (16) mois pour pneumonie et anémie ferriprive. Il est incapable de

[1] Résident en pédiatrie, hôpital Notre-Dame et hôpital Sainte-Justine (1974-75).
[2] Pédiatre, hôpital Notre-Dame.

s'asseoir et de marcher, peu intéressé à l'entourage, hypotonique et il ne dit pas mot. Son périmètre crânien est de 42 cm (microcéphalie) (50e percentile de 4 mois). Son poids est de 9 kg 500, sa taille 75 cm. La fontanelle antérieure est déjà fermée, les réflexes ostéo-tendineux faibles; on signale la présence d'un nystagmus horizontal intermittent et de strabisme convergent bilatéral possible. L'E.E.G. ne montre aucune activité épileptique; un rythme de 3-5 cycles/sec. s'inscrit de façon diffuse avec une activité de fond irrégulière de 6-7 cycles/sec. au niveau des régions postérieures.

À deux ans, son périmètre crânien est resté stable à 42 cm depuis sa dernière visite. Il ne s'asseoit ni ne marche à quatre ans et on ne constate aucun progrès psychomoteur. Cependant, en plus du tableau clinique décrit à l'âge de seize mois, on note: une hypersalivation, des mouvements désordonnés, saccadés et parfois répétitifs des quatre membres, ainsi que des rires spasmodiques spontanés ou facilement déclenchés par des stimulis de faible intensité (Fig. 1). L'E.E.G. montre, tout au plus, une légère dysfonction lente diffuse pouvant témoigner d'une instabilité des centres régulateurs sous-corticaux.

ÉTIOLOGIE

« Pour créer une marionnette, il faut: imaginer, dessiner, tailler, couper, modeler, sculpter, broder, peindre. » (Jules Romain). Il n'en est pas de même de la marionnette d'Angelman dont l'étiologie reste tout à fait obscure. Aucune anomalie de la grossesse, de l'accouchement ou de la période néonatale ne peut être impliquée (Tableau I), et la tentative de Berg et Pakula [3] d'en faire une maladie génétique possible reste sans confirmation. La sœur aînée du malade, décrit par ces auteurs présentait de l'épilepsie, mais elle était tout à fait normale par ailleurs et, sauf un cas de mongolisme dans la nombreuse fratrie (dix) du premier cas, aucun autre enfant n'était considéré comme anormal (Tableau I).

CLINIQUE ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le retard moteur, assez évident dès les premiers mois de la vie de l'enfant, est l'un des signes amenant les parents à consulter, le second étant les convulsions. Le retard psychomoteur est important (Tableau II); la majorité des patients ne marchent pas seuls et, s'ils le font, n'exécutent que quelques pas ataxiques rappelant la marche des marionnettes. Tous les malades décrits — sans exception — ne parlent pas et leur vocabulaire consiste uniquement en mono ou bisyllabes prononcées sans la moindre signification.

Les convulsions apparaissent, en général, à la fin de la première année ou un peu après (Tableau III) et notre malade serait le premier de la série à les manifester dès la période néonatale. La moitié à présenté des spasmes infantiles ou l'équivalent, mais sans évidence d'hypsarithmie à l'E.E.G. Les autres modes de présentation sont des myoclonies, des crises localisées ou généralisées. L'hypotonie et les mouvements saccadés des membres supérieurs complètent le tableau neurologique.

L'atrophie optique bilatérale avec cécité, qu'on retrouve chez notre patient, est peu commune; seuls le premier malade d'Angelman et le nôtre en sont atteints (Tableau IV). S'agit-il d'une manifestation extrême du syndrome? Cette atrophie optique était précoce dans le cas présent (4 mois) comparativement à l'autre (18 mois).

La proéminence des joues et la protusion de la langue, parfois à un degré inhabituel, sont deux autres signes souvent observés ; nous en verrons plus loin l'explication (Fig. 2).



Fig. 2 — Le patient à l'âge de seize (16) mois. A noter: la microcéphalie, la proéminence des joues et la protusion de la langue (la reproduction est autorisée par la mère de l'enfant).

Quant au rire en spasmes, il peut précéder ou suivre de près une convulsion ou en être tout à fait indépendant. Si le rire est absent, le sourire abondant ne manque pas et, chez notre patient, est tel qu'une infirmière le décrivait comme un enfant qui « pleure en riant » (Fig. 3).

La microcéphalie est présente chez les deux tiers des cas et la brachycéphalie chez un tiers. Même chez les normocéphales, l'angle basal est très diminué (Tableau V), résultat d'une inclinaison verticale

TABLEAU I

HISTOIRE DES CAS

Auteurs :	Angelman, 1965			Bower et Jeavons, 1967		Berg et Pakula, 1972	Mayo, Nelson, Townsend, février 1973			Moore et Jeavons, avril 1973		*Cas présent*
Cas :	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*
Age lorsque rapporté (années)	5½	5	6	7	7	6½	5½	2	2 9/12	9	4	4
Fratrie	10	2	2	1	3	1	2	0	2	1	2 demi-frères	4
Histoire familiale	1 mongole	nil	nil	mort néo-natale lésion cérébrale à la naissance	grand mal sœur aînée	nil	nil	nil	nil	nil	petit mal chez 2 cousins maternel	1 sœur décédée de méningite à 6 mois
Grossesse	?	?	hydramnios	?	?	normale	normale	contact, rubéole à 12 sem.	normale	normale	vomissements incoercibles	normale
Durée de la grossesse	?	?	?	terme	terme	terme	44/52	40/52	36/52	?	?	terme
Accouchement	normal	?	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal	normal
Poids de naissance en grammes	2350	2950	2830	3968	4053	3345	2970	2960	2960	3600	2350	2724
Sexe	F	F	M	F	M	F	F	F	M	M	M	M
Période néonatale	normale	succion faible, régurgite	dort beaucoup	?	?	irritable, boit lentement	normale	normale	difficultés alimentaires	pneumonie; boit lentement	boit lentement, régurgite	convulsions
Age des parents à la naissance	?	?	?	?	?	père: 30 mère: 28	?	?	?	?	?	père: 30 mère: 28

? = non mentionné.

TABLEAU II

DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

Auteurs	Angelman, 1965			Bower et Jeavons, 1967		Berg et Pakula, 1972	Mayo, Nelson, Townsend, février 1973			Moore et Jeavons, avril 1973		*Cas présent*
Cas	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*
A souri à l'âge de (mois)	?	?	?	4½		?	3	2	1½	5	3	4
S'est assis à l'âge de (mois)	24	12	18-24	9	12	?	12	12	non	8	17	uou
A marché à l'âge de (années)	non	5 avec aide	6 avec aide	?	2	4	non	non	non	fait quelques pas à 9 ans	non	non
Parole	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.	abs.
Retard mental	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.	sév.

? = non mentionné
abs. = absence
sév. = sévère

TABLEAU III

HISTOIRE ET SIGNES NEUROLOGIQUES

Auteurs	Angelman, 1965			Bower et Jeavons, 1967		Berg et Pakula, 1972	Mayo, Nelson, Townsend, février 1973			Moore et Jeavons, avril 1973		*Cas présent*
Cas	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*
Début des convulsions (mois)	18	36	30	10	22	24	12	21	12	30	42	4
Spasmes infantiles	oui	non	oui	oui	oui	oui	?	?	?	non	non	oui
Autres convulsions	gén.	gén.	gén.	foc. + gén.	foc. + gén.	gén.	myoclonies	twitching	?	gén.	myoclonies + gén.	myoclonies + gén.
Hypotonie	oui	oui	oui	oui	?	oui	non	oui	non	oui	oui	oui
Réflexes	aug.	aug.	aug.	nor.	nor.	nor.	?	?	?	nor.	nor.	nor. à faibles
Marche	non	ata.	ata.	ata.	ata.	ata.	non	non		ata.	ata.	non
Mouvements saccadés membres supérieurs	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui

? = non mentionné
gén. = généralisées
foc. = focales
aug. = augmentés
nor. = normaux
ata. = ataxique

marquée de la base du crâne qui fait que la selle turcique, au lieu de regarder vers le haut comme il se doit, regarde vers l'occiput. Il en résulte une croissance du crâne diminuée en antéropostérieur mais normale ou augmentée en hauteur. Notre petit patient avait déjà, à l'âge de quatre mois, un angle basal de 120° (la normale étant de 135° à 137°) malgré une configuration et un périmètre crâniens acceptables pour l'âge. Cette inclinaison de la base du crâne, associée chez certains à une hypoplasie du maxillaire supérieur, expliquerait la facilité apec laquelle ces enfants sortent leur langue, de conclure Angelman. Il reste à noter qu'en aucun cas, il n'y eut présence de crâniosynostose aux radiographies simples du crâne. La pneumo-encéphalographie objective une dilatation des ventricules latéraux témoignant d'une certaine atrophie corticale, avec parfois dilatation associée du troisième ou du quatrième ventricule, ou des deux, comme dans le cas présent.

L'électroencéphalogramme, dans ce syndrome, mérite une attention particulière: la plupart des E.E.G., ou presque tous, montrent des pointes-ondes de haute amplitude, bilatérales, symétriques et synchrones, la composante lente étant à 2 cycles/sec., légèrement en deçà de la fréquence habituelle du petit mal. Les décharges sont très abondantes, occupent le plus souvent plus de cinquante pour cent (50%) du temps de l'enregistrement, quatre-vingt quinze pour cent (95%) dans l'un des cas de Bower et Jeavons [2]. Ces pointes-ondes à 2 cycles/

TABLEAU IV

SIGNES PHYSIQUES

Auteurs	Angelman 1965			Bower et Jeavons 1967		Berg et Paku!a 1972	Mayo, Nelson, Townsend février 1973			Moore et Jeavons avril 1973		*Cas présent*
Cas	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*
Blond	?	?	?	?	?	?	+	+	+	?	?	+
Microcéphalie	+	+	+	−	−	+	+	+	+	−	−	+
Dépression occipitale	+	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	−
Yeux bleus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	?	+
Pigment à la choroïde	↙	↙	↙	↙	↙	normal	normal	↙	normal	normal	↗ à la macula	↙
Atrophie optique	bilatérale	partielle	partielle	−	−	−	−	−	−	−	−	bilatérale
Aveugle	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±
Sourd	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±
Joues proéminentes	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	+
Langue sortie	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	±	+
Rire	+	+	+	+	+	+	+	sourires fréquents	sourires fréquents	+	−	+

+ = présent
− = absent
? = non mentionné
↙ = diminué
↗ = augmenté

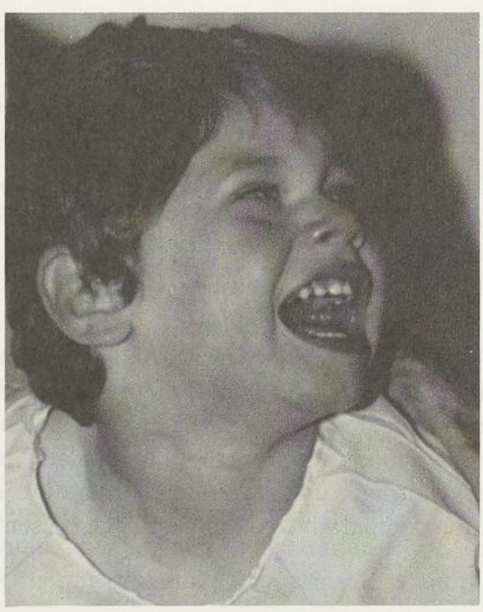


Fig. 3 — Le patient à l'âge de quatre (4) ans. Rire spasmodique provoqué par un stimulus douloureux (la reproduction est autorisée par la mère de l'enfant).

sec. se rencontrent dans d'autres formes d'épilepsie, selon Moore et Jeavons [5]: les spasmes infantiles, le syndrome de Lennox et l'épilepsie myoclonique de l'enfant en sont des exemples; mais dans ces derniers les décharges ne sont pas monorythmiques.

Une dernière caractéristique serait la présence d'ondes thêta, symétriques surtout entre quatre et six Hz. On sait que cela n'est pas inhabituel chez l'enfant mais l'incidence de ce rythme thêta, d'après Nelson et Mayo [4], semble être particulièrement élevée chez les enfants marionnettes; de plus, ce rythme est moins influencé par le changement du niveau de conscience ou par les circonstances environnantes. Quant à l'étiologie du rire en spasmes, rappelons que des pointes-ondes sont apparues durant ces épisodes chez un des patients d'Angelman. Les E.E.G. de notre malade ne font pas exception:

a) on note, aux premiers, un processus épileptique très actif, sous forme de pointes rapides ou de pointes lentes, isolées ou couplées à une onde lente irrégulière de voltage moyen ou élevé à la fréquence de 2.5 à 5 cycles/sec.;

b) à l'éveil, ces E.E.G. révèlent une activité de fond consistant en ondes lentes thêta à 4-6 cycles/sec., entremêlées avec des ondes plus lentes de 1.5-2 cycles/sec.;

c) graduellement et, sous thérapie anticonvulsivante, se manifeste une amélioration de l'électrogénèse.

TABLEAU V

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Auteurs	Angelman 1965			Bower et Jeavons 1967		Berg et Pakula 1972	Mayo, Nelson, Townsend février 1973			Moore et Jeavons avril 1973		*Cas présent*
Cas	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*	*1*	*2*	*3*	*1*	*2*	*1*
Chromosomes	normaux	normaux	normaux	normaux	?	normaux	normaux	normaux	normaux	normaux	?	normaux
Aminoacidurie	positive	normale	légère	normale	normale	normale	normale	?	normale	normale	normale	normale
E.E.G.	p.o. 3-4 c.s.	p.o. 2-3 c.s.	p.o. 2-3 c.s.	p.o. 2-3 c.s.	p.o. 2.3 c.s.	p.o.	p.o. 3-4 c.s.	p.o. 2½-3 c.s.	p.o. 2-3 c.s.	p.o. 2 c.s.	p.o. 2-3 c.s.	p.o. 2.5-5 c.s.
Radiographie du crâne	brac.	brac.	brac.	mésocéphalie	mésocéphalie	brachycéphalie	?	?	?	mésaticéphalie	mésaticéphalie	microbrachycéphalie
Angle basal (normal = 135°)	?	?	?	122	121	132	?	?	?	129	125	120
P.E.G.	dil. des v.l. et du III	dil. du IV ventr.	dil. des v.l. et du IV	?	?	dilatation des ventricules latéraux	?	?	?	?	?	ventricules latéraux très dilatés III[e] et IV[e] ventricules dilatés

? = non mentionné
brac. = brachycéphalie
p.o. = pointe-onde
v.l. = ventricules latéraux

TRAITEMENT

Il n'en est pas de spécifique, sauf celui des convulsions; mais, le plus souvent, leur contrôle est difficile et nécessite l'usage de plusieurs anticonvulsivants. Chez le malade ici rapporté, la réponse au phénobarbital fut dramatique et l'enfant présente occasionnellement une crise généralisée, au maximum deux (2) fois l'an.

DIAGNOSTIC

Il est surtout clinique: l'association de retard psychomoteur grave, d'épilepsie, d'ataxie, d'hypotonie, d'un faciès caractéristique avec joues proéminentes et protusion de la langue, d'un rire facile en spasmes, d'une dépression occipitale et d'un E.E.G. avec pointes-ondes bilatérales symétriques de haute amplitude de 2-3 cycles/sec. évoque le diagnostic.

L'atrophie optique, la pigmentation anormale de la choroïde, la microcéphalie et l'inclinaison de la base du crâne sont des signes moins constants.

PRONOSTIC

Les enfants marionnettes, en raison de leur retard mental important, ne peuvent être socialement indépendants et nécessitent une aide constante de leur entourage. Une étude histologique et enzymatique du tissu nerveux de ces sujets ajouterait possiblement plus de lumière sur l'étiologie de ce syndrome rare.

Un mot d'espoir de Jules Romains qui reste un mot! « le jour où les marionnettes auront repris parmi nous la place qui leur est due, les gens qui n'y pensaient plus seront bien étonnés de voir ce dont elles sont capables. »

En ce jour les marionnettes joyeuses seraient « peut-être » vraiment heureuses!

Résumé

Un nouveau cas présentant un syndrome de « marionnette joyeuse » fait l'objet de cet article. Il s'agit de la douzième (12[e]) description mondiale et de la *première* en français d'un malade présentant ce syndrome; une revue de la littérature et une évaluation comparative complètent cette présentation.

Summary

There is presented a new case of this syndrome called "Happy Puppet Children". This represents the twelfth case in the whole medical litterature and the *first* one to be reported in French. Although a classical case, it is being accompanied by a complete review of the universal literature.

ADDENDUM

Les auteurs soulignent que, durant la rédaction de cet article, la littérature anglo-saxonne a rappor-

té trois autres cas de « marionnettes joyeuses » [1]. On en retient que l'association « cheveux blonds — yeux bleus » n'est pas essentiellement partie du syndrome. Ainsi, « l'enfant marionnette » peut arborer cheveux et yeux bruns, selon son origine ethnique et présenter comme anomalie oculaire associée, une cataracte bilatérale [2].

[1] M. Elian "Fourteen happy puppets, two new cases and a review". *Clinical Pediatrics*, **14:** 902-907, 1975.

[2] J.V. Massey et F.H. Roy: "Ocular manifestations of the happy puppet syndrome". *Journal Ped. Ophtalmo.*, **10:** 282-284, 1973.

BIBLIOGRAPHIE

1. Angelman, H.: "Puppet" Children. A report on three cases. *Developmental Medicine and Child Neurology*, **7:** 681-688, 1965.
2. Bower, B.D. et Jeavons, P.M.: The "Happy Puppet" Syndrome. *Archives of Diseases in Chilhood*, **42:** 298-302, 1967.
3. Berg, J.M. et Pakula, Z.: Angelman's "Happy Puppet" Syndrome. *American Journal of Diseases of Children*, **123:** 72-74, 1972.
4. Mayo, O., Nelson, M.M., Townsend, H.R.A.: "Three More Happy Puppets". *Developmental Medicine and Child Neurology*, **15:** 63-74, 1973.
5. Moore, J.R. et Jeavons, P.M.: "The Happy Puppet Syndrome". Two new cases and a review of five previous cases. *Neuropediatric*, **4:** 172-179, 1973.

ÉVOLUTION À LONG TERME DES INSUFFISANCES MITRALES PURES OPÉRÉES *

O. BICAL, G. P. DONZEAU-GOUGE, P. GRONDIN [1] et G. LEPAGE [2]

INTRODUCTION

Depuis les travaux de Merendino [8] 1959, Kay [4] 1962, Wooler [13] 1962, Reed [10] 1965, Carpentier [1, 2] 1969, 1971, différentes techniques s'offrent au chirurgien pour la correction des régurgitations mitrales à côté des interventions radicales de mise en place de prothèse. Le choix entre de telles interventions conservatrices et le remplacement valvulaire reste à l'heure actuelle difficile. En effet, les inconvénients d'une plastie reconstructrice (insuffisance mitrale résiduelle ou récurrente) sont à considérer en rapport avec ceux du remplacement valvulaire prothétique qui associe les complications du traitement anticoagulant à vie à celles de l'introduction d'un matériel inerte intracardiaque. À la suite des publications de Wooler [9], Reed [11], Manhas [7] et Hanania [3], il apparaît nettement que les meilleures indications d'annuloplastie et valvuloplastie sont l'insuffisance mitrale pure sans calcification ni sténose.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dans cette étude rétrospective, nous avons donc sélectionné de façon rigoureuse à partir des données hémodynamiques et des constatations opératoires, les patients qui présentaient une insuffisance mitrale (IM) à la fois pure et isolée (malade ne présentant aucune atteinte coronarienne et aucune autre maladie valvulaire). De 1964 à 1975, 1,227 patients ont été opérés à l'Institut de Cardiologie de Montréal de leur lésion mitrale isolée. Ces patients se répartissent ainsi:

— 342 maladies mitrales toutes corrigées par remplacement valvulaire;

— 847 rétrécissements mitraux dont 768 corrigés par commissurotomie ouverte ou fermée et 79 par remplacement valvulaire;

— enfin 38 insuffisances mitrales pures — 32 ont subi un remplacement valvulaire, les 6 autres ont eu une annuloplastie.

Le faible pourcentage des insuffisances mitrales (3%) par rapport aux pourcentages plus élevés des maladies mitrales (28%) et surtout des rétrécissements mitraux (69%) souligne l'importance de la lésion mitrale sténosante isolée ou mixte par rapport aux régurgitations. La sélection de ces 38 patients a été des plus rigoureuses et des plus précises de façon à rester le plus près possible de notre but: l'étude des IM pures et isolées.

Les 38 patients, 23 hommes et 15 femmes, ont un âge compris entre 16 et 74 ans avec une moyenne de 46 ans.

L'étiologie et les lésions anatomiques trouvées sont colligées dans le Tableau I:

— 24 régurgitations rhumatismales (63%) se répartissant en 10 dilatations de l'anneau (D.A.), 6 ruptures de cordage (R.C.), et 8 élongations de cordage;

* Travail supporté en partie par la Fondation Jean-Louis Lévesque et favorisé par les Echanges France-Québec (coopération technique).

[1] Membre du département de chirurgie, Institut de cardiologie de Montréal.

[2] Chef du département de chirurgie, Institut de cardiologie de Montréal.

Tirés à part: Gilles Lepage, M.D., Institut de Cardiologie de Montréal, 5000 est, rue Bélanger, Montréal H1T 1C8, Québec, Canada.

TABLEAU I

Lésion anato. \ Cause =	RAA	M. Osler	Inconnue	Total
D.A.	10	–	6	16
R.C.	6	1	6	13
Autres lésions = Élong. cordage Perfor. valve	8	1	–	9
Total	24	2	12	38

IM pure isolée 1964 – 1975 I.C.M.

— 2 maladies d'Osler (5%) avec dans un cas une rupture de cordage, dans l'autre une perforation de valve;

— enfin chez 12 patients (32%), l'étiologie n'a pu être affirmée de façon certaine (6 dilatations de l'anneau, 6 ruptures de cordage).

Ainsi les lésions anatomiques sont pour les 38 patients: 16 dilatations de l'anneau, 13 ruptures de cordage et 9 élongations ou perforation de valve.

L'intervention pratiquée a été chez 32 patients la mise en place d'une prothèse mitrale, chez 6 patients une annuloplastie. Le type de prothèse insérée se répartit ainsi:

— 23 valves de Starr-Edward
— 5 valves de Lillehei-Kaster
— 2 valves de Beall
— 1 valve de Braunwald-Cutter
— 1 valve de Hancock

Parmi les annuloplasties, 4 anneaux de Carpentier ont été placés alors que 2 annuloplasties atypiques ont été réalisées:

— l'une par suture de la commissure postérieure;

— l'autre par plastie du feuillet mural à l'aide de 4 points sur la commissure postérieure et de 2 points sur la commissure antérieure.

RÉSULTATS

La mortalité opératoire ($\leq$ 30 jours) a été de 4 patients soit 10.5%. Cependant, sur une première période de 1964 à 1967, la mortalité a été de 25% (soit 3 décès sur 12 patients opérés) alors que pour la période de 1968 à 1975, elle n'a été que de 3.8% (1 patient sur 26 patients opérés).

Les causes de ces 4 décès ont été:

— 2 chocs cardiogéniques (l'un au 1er jour, l'autre au 2e jour postopératoire). L'autopsie n'a rien montré pour le premier alors qu'elle a mis en évidence un infarctus récent massif pour le second;

— 1 décès d'insuffisance rénale aiguë au 3e jour chez un patient de 60 ans;

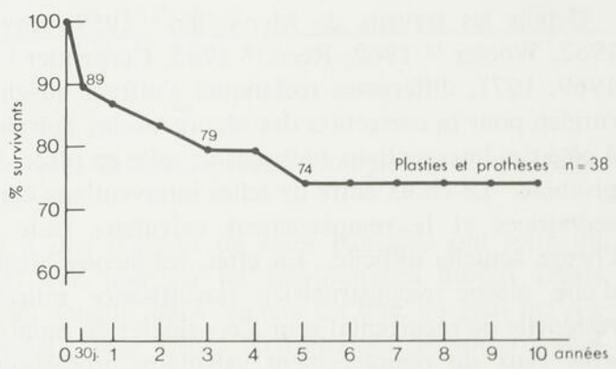
— enfin, 1 décès au 23e jour par embolie pulmonaire avec insuffisance myocardique sous traitement anticoagulant; l'autopsie a mis en évidence un volumineux embol pulmonaire ainsi qu'un infarctus du myocarde récent.

Mortalité tardive

Sur les 34 survivants à l'intervention, 28 sont actuellement en vie avec une survie moyenne de 53 mois pour des extrêmes de 4 mois à 122 mois, alors que 4 patients (10.5%) sont décédés. Un patient décédé de cause accidentelle (accident ferroviaire) n'a pas été retenu. Enfin, 1 patient a été perdu de vue. La courbe actuarielle calculée d'après la méthode de Cutler et Ederer (Fig. 1) montre une survie de 79% à 3 ans, 74% à 5 ans.

Fig. 1

Courbe actuarielle des I M pures isolées opérées



Les causes des 4 décès sont:

— 2 insuffisances cardiaques aiguës: l'une survenue 2 ans et 11 mois après l'intervention chez un patient de 21 ans jusque là asymptomatique qui a brutalement fait un œdème aigu du poumon fatal à la suite de 2 heures de danse; l'autre 1 an et 10 mois après l'intervention alors que le patient avait présenté 10 mois auparavant un infarctus du myocarde.

— 1 patient est décédé d'endocardite avec accident vasculaire cérébral 4 ans et 2 mois après l'intervention alors qu'il était asymptomatique.

— Enfin 1 patient est décédé 2 mois après l'intervention d'un syndrome de Mendelson survenu au cours d'un changement de boîtier de pacemaker.

Facteurs préopératoires pouvant influencer la survie

Nous avons cherché des éléments cliniques, paracliniques, anatomiques voire chirurgicaux pouvant

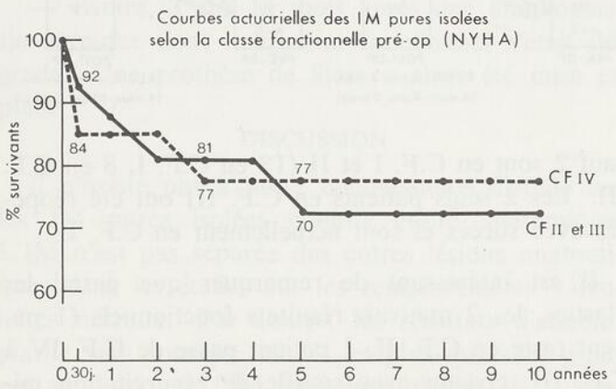
influencer l'évolution à long terme des IM pures isolées opérées.

Pour ce faire, nous avons établi des courbes actuarielles et pratiqué des tests statistiques utilisant le test de X^2.

1. *Influence de l'état clinique préopératoire (classe fonctionnelle (CF) N.Y.H.A.)*

La Fig. 2 montre la courbe actuarielle des 13 patients en CF IV et celle des 25 patients en CF II et III.

Fig. 2



La mortalité opératoire est de 8% pour les patients CF II et III contre 16% pour les patients CF IV — différence non significative.

Quant à l'évolution à long terme, elle ne diffère pas suivant la CF préopératoire puisque environ 75% des patients dans l'une ou l'autre classe survivent à 5 ans.

2. *Influence du rythme cardiaque préopératoire*

La Fig. 3 montre qu'aucun patient en rythme sinusal avant l'intervention n'est décédé. Par contre, 60% des patients en fibrillation auriculaire survivent à 5 ans. Ces résultats non significatifs du fait du petit nombre de patients décédés sont malgré tout intéressants. Ils pourraient s'expliquer par une atteinte plus ancienne chez les patients en FA et donc par une dégradation cardiaque plus marquée.

3. *Influence de l'état hémodynamique préopératoire* (Fig. 4 et 5)

Les courbes actuarielles selon la pression télédiastolique du ventricule gauche (PTVG) préopératoire montrent une survie à 5 ans de 91% pour les patients ayant une PTVG < 12 mmHg et de 73% pour ceux dont la PTVG était $\geqslant 12$ mmHg.

Fig. 3

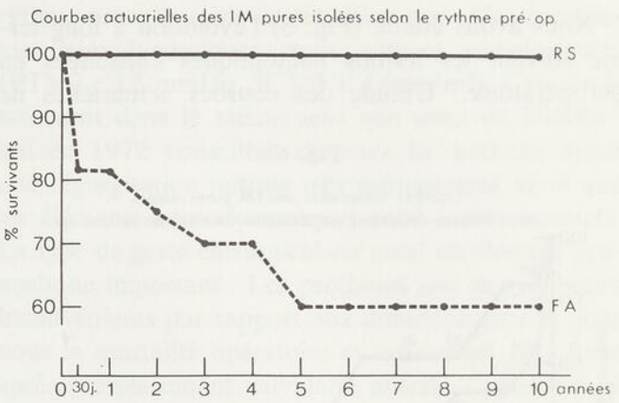


Fig. 4

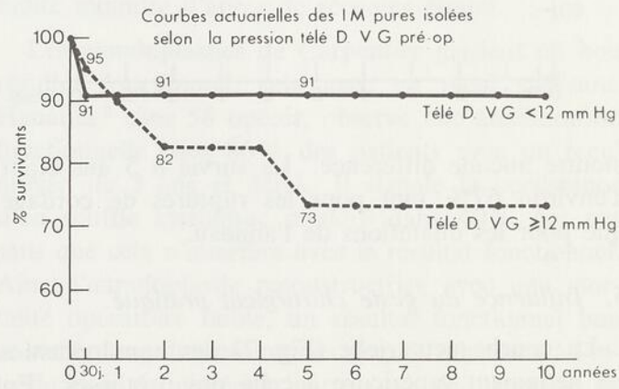
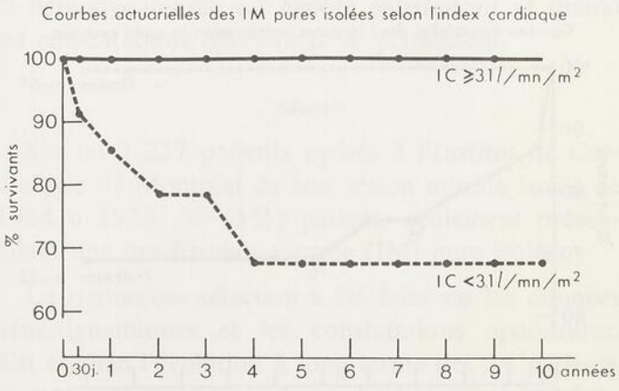


Fig. 5



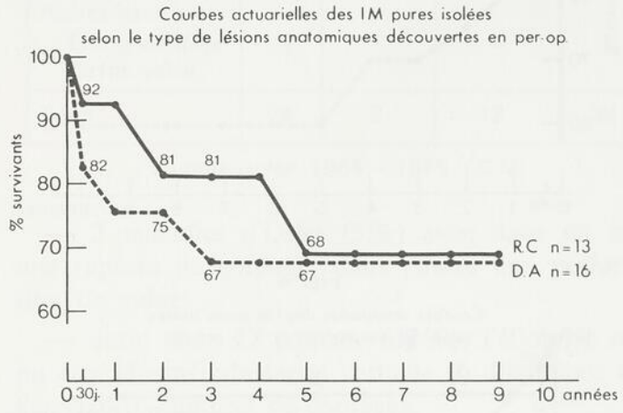
De même les patients dont l'index cardiaque (IC) est $\geqslant 3.1$ 1/mn/m² ont une survie à 5 ans très supérieure à celle des patients dont l'IC est < 3.1 1/mn/m².

Ces résultats non significatifs en raison du faible nombre de patients montrent néanmoins que la mortalité tardive semble être influencée par l'état cardiaque préopératoire. Pour une fonction cardiaque encore satisfaisante (PTVG < 12 mmHg et IC $\geqslant 3.1$ 1/mn/m²) la mortalité tardive est beaucoup plus faible que pour une fonction cardiaque déjà très altérée.

4. *Influence des lésions anatomiques*

Nous avons étudié (Fig. 6) l'évolution à long terme suivant les lésions anatomiques constatées en peropératoire. L'étude des courbes actuarielles ne

Fig. 6

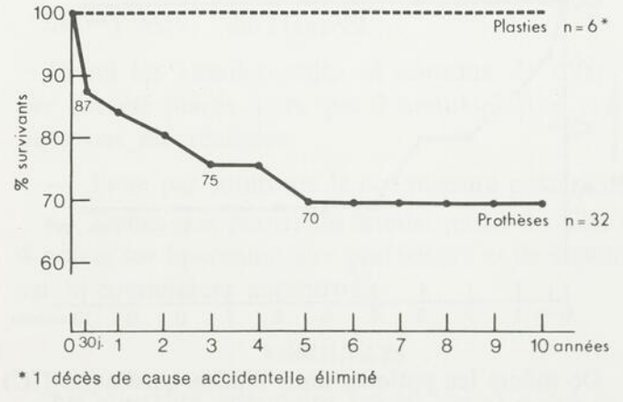


montre aucune différence. La survie à 5 ans étant d'environ 67% tant pour les ruptures de cordage que pour les dilatations de l'anneau.

5. *Influence du geste chirurgical pratiqué*

La courbe actuarielle (Fig. 7) des annuloplasties est nettement supérieure à celle des prothèses. En effet, nous n'avons enregistré aucun décès de cause

Fig. 7



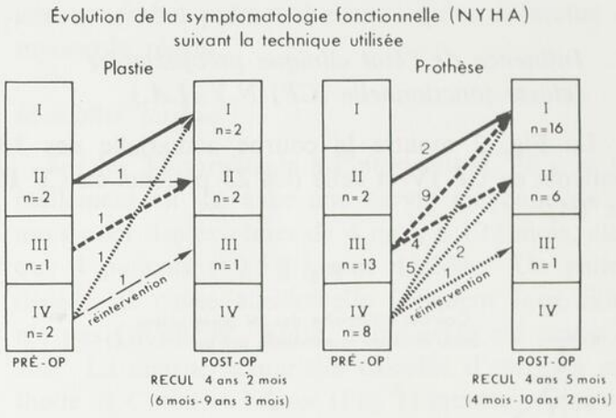
* 1 décès de cause accidentelle éliminé

cardiaque après plastie; par contre, les 8 décès précoces et tardifs étaient des patients ayant subi un remplacement valvulaire.

État des survivants

Parmi les survivants à l'intervention, 28 patients ont été réexaminés à l'Institut de Cardiologie de Montréal en novembre 1975: 1 patient a été perdu de vue. L'état fonctionnel de ces 28 patients: 5 patients avec plastie et 23 patients avec prothèse valvulaire est indiqué dans le Tableau II. Le recul pour les plasties est de 6 mois à 111 mois, pour les prothèses de 4 mois à 122 mois. Tous les patients

TABLEAU II



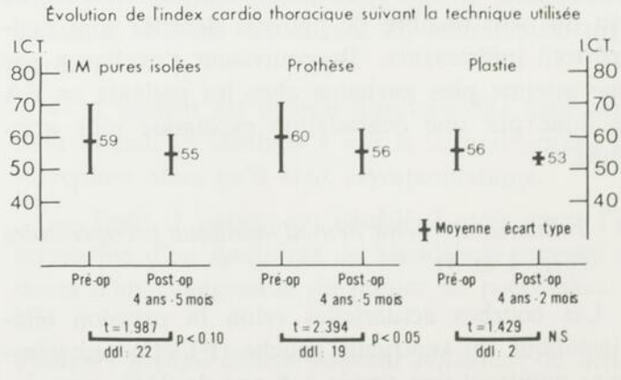
sauf 2 sont en C.F. I et II (18 en C.F. I, 8 en C.F. II). Les 2 seuls patients en C.F. III ont été réopérés avec succès et sont actuellement en C.F. I.

Il est intéressant de remarquer que parmi les plasties, les 2 mauvais résultats fonctionnels (1 patient reste en C.F. II, 1 patient passe de C.F. IV à C.F. III, chacun avec souffle de régurgitation mitrale important) ont tous les 2 subi une annuloplastie atypique. Par contre, toutes les annuloplasties de Carpentier ont un excellent résultat fonctionnel bien que chez 2 patients sur 3, nous ayons constaté la présence d'un souffle de régurgitation mitrale 3/6.

Pour les prothèses, tous les résultats sont actuellement satisfaisants, cependant 1 malade susmentionné a été réopéré pour fuite périvalvulaire.

L'évolution des index cardio-thoraciques (Fig. 8) montre une diminution pour l'ensemble des patients

Fig. 8



(de 59 à 55). Cette diminution est significative ($p < 0.05$) pour les prothèses de 60 à 56.

Cependant, la diminution non significative pour les plasties (de 56 à 53) est probablement imputable à notre faible échantillon.

Complications tardives

L'étude des complications tardives chez les survivants n'a pas mis en évidence d'accident thrombo-embolique, d'hémolyse ni d'endocardite, mis à part les 2 patients décédés l'un d'endocardite, l'autre d'accident thrombo-embolique. Deux réinterventions ont été pratiquées avec succès

— l'une après 1 an 6 mois pour désinsertion de prothèse; la déhiscence a alors été suturée.

— l'autre, 3 ans 11 mois après une annuloplastie atypique dont le résultat fonctionnel s'était dégradé. Une prothèse de Starr a alors été mise en place.

DISCUSSION

Il n'existe pas à notre connaissance d'étude sur les IM pures isolées comme entité anatomique. L'IM n'est pas séparée des autres lésions anatomiques dans les études sur les remplacements valvulaires mitraux. Par contre, les résultats d'annuloplastie sont souvent scindés en plusieurs sous-groupes anatomiques: l'IM pure apparaissant alors comme la meilleure indication d'annuloplastie pour la plupart des auteurs.

Nous avons voulu isoler parmi nos 1,127 patients ayant une lésion mitrale opérée, ceux présentant une IM pure isolée. Le faible pourcentage de tels patients (3%) souligne la difficulté d'une telle étude notamment du point de vue statistique.

La mortalité opératoire est de 10.5% pour l'ensemble des malades opérés mais elle n'est que de 3.8% depuis 1968. La mortalité globale concorde avec les résultats d'autres auteurs:

Levine [6] rapporte une mortalité opératoire après remplacement valvulaire mitral de 17% pour les malades opérés de 1961 à 1965.

Hanania [3] pour les valvuloplasties mitrales isolées donne une mortalité opératoire de 7% pour la période allant de 1968 à 1975.

La mortalité tardive est faible puisque 5 ans après l'intervention 74% des patients survivent. Les autres études ont des chiffres proches: pour Levine [6], 76% des survivants à l'opération et 79% pour Starr [12].

Enfin, Hanania [3] rapporte une survie de 79.5% 5 ans après annuloplastie mitrale reconstructrice. L'étude des facteurs pouvant influencer la mortalité tardive apporte des éléments intéressants bien que non significatifs: la mortalité est plus faible quand le rythme préopératoire est sinusal et quand les constantes hémodynamiques sont encore satisfaisantes (PTVG $<$ 12 mmHg, IC $\geqslant$ 3.1 l/mn/m^2). Ces résultats vont dans le même sens que ceux de Kirklin [5] qui en 1972 conseillait d'opérer les patients ayant une régurgitation mitrale très précocement alors que les éléments hémodynamiques sont encore corrects. Le type de geste chirurgical est aussi un élément pronostique important. Les prothèses ont de nombreux inconvénients par rapport aux annuloplasties et pour nous la mortalité opératoire et tardive est plus forte après remplacement valvulaire mitral. Cependant, à l'heure actuelle, nous utilisons les prothèses de Lillehei-Kaster et de Hancok responsables d'une morbidité moindre d'après de récentes études.

Les annuloplasties de Carpentier gardent un bon résultat fonctionnel, cela avec un recul suffisant. Hanania [3] chez 58 opérés, observe une amélioration fonctionnelle chez 86% des patients avec un recul moyen de 3 ans et demi. Il signale la persistance d'un souffle systolique modéré dans 40% des cas sans que cela n'interfère avec le résultat fonctionnel. Ainsi l'annuloplastie reconstructrice avec une mortalité opératoire faible, un résultat fonctionnel bon et stable, une diminution des risques inhérents à l'introduction de matériel inerte (pas de nécessité de traitement anticoagulant) est une intervention très satisfaisante pour les IM pures quand l'état clinique et hémodynamique est encore satisfaisant et quand les constatations opératoires le permettent.

Résumé

Sur les 1,227 patients opérés à l'Institut de Cardiologie de Montréal de leur lésion mitrale isolée de 1964 à 1975, 38 (3%) patients seulement présentaient une insuffisance mitrale (IM) pure isolée.

La rigoureuse sélection a été faite sur les données hémodynamiques et les constatations opératoires. Est étudiée l'évolution à long terme des 34 patients, la mortalité opératoire étant de 4 patients: 10.5%. La courbe actuarielle montre une survie de 79% à 3 ans et de 74% à 5 ans.

Des éléments préopératoires pouvant influencer la survie sont recherchés: état clinique préopératoire, rythme cardiaque préopératoire, état hémodynamique préopératoire, lésion anatomique, geste chirurgical pratiqué (32 prothèses valvulaires, 6 annuloplasties). Aucun élément n'est statistiquement significatif du fait du petit nombre de patients; cependant la mortalité est plus faible quand le rythme préopératoire est sinusal et quand les constantes hémodynamiques sont encore satisfaisantes. L'état

des 28 survivants est très satisfaisant mis à part 2 porteurs de prothèse réopérés et les mauvais résultats fonctionnels des 2 annuloplasties atypiques. Les annuloplasties de Carpentier ont, elles, des résultats bons et stables et devraient être plus souvent utilisées pour corriger une IM pure quand les constatations opératoires le permettent.

Summary

Among the 1227 patients operated on at Montreal Heart Institute for their mitral pathology from 1964 to 1975, 38 (3%) patients only had a mitral insufficiency isolated and pure.

Strict selection has been done on hemodynamic and operative constatations. The long term evolution of the 34 patients has been studied and the early mortality was of 10.5% (4 patients). The actuarial curve shows a survival of 79% at 3 years and of 74% at 5 years.

We have researched preoperative elements able to influence survival: preoperative clinical state, preoperative cardiac rhythm, preoperative hemodynamics, anatomic lesions, surgical procedures (32 valve replacements, 6 annuloplasties). None of them showed a statistical signification because of the limited number of patients. However mortality is improved when preoperative rhythm is sinusal and when hemodynamics are still satisfying. The 28 survivors are in good condition apart from 2 patients with valve replacement reoperated upon and the bad functional results of 2 atypical annuloplasties. But we have good and stable results with Carpentier's annuloplasty and we think that this method should be used more often to correct pure mitral insufficiency when operative constatations allow it.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carpentier, A.: La valvuloplastie reconstitutive. Une nouvelle technique de valvuloplastie mitrale. *Presse Médicale*, **77**: 251, 1969.
2. Carpentier, A., Deloche, A., Dauptain, J., Soyer, R., Blondeau, P., Piwnica, A. et Dubost, C.: A new reconstructive operation for correction of mitral and tricuspid insufficiency. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, **61**: 1, 1971.
3. Hanania, G., Deloche, A., Fabiani, J.N., Carpentier, A., Baragan, J. et Gerbaux, A.: Annuloplastie mitrale reconstitutive de Carpentier. Résultats lointains. *Coeur*, **6**: 619, 1975.
4. Kay, J.H., Magidson, O. et Meihaus, J.E.: The surgical treatment of mitral insufficiency. *Am. J. Cardiol.*, **9**: 300, 1962.
5. Kirlin, J.W.: Replacement of the mitral valve for mitral incompetence. *Surgery*, **72**: 827, 1972.
6. Levine, F.H., Copeland, J.G. et Morrow, A.G.: Prosthetic replacement of the mitral valve. *Circulation*, **47**: 518, 1973.
7. Manhas, D.R., Rittenhouse, E.A., Hessel, E.A. et Merendino, K.A.: Reconstructive surgery for treatment of mitral incompetence. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, **62**: 781, 1971.
8. Merendino, K.A., Thomas, G.I., Jesseph, J.E., Herron, P.W., Winterscheid, L.C. et Vetto, R.R.: The open correction of rheumatic mitral regurgitation and/or stenosis. *Ann. Surg.*, **150**: 5, 1959.
9. Pakrashi, B.C., Mary, D.A., Elmufti, M.E., Wooler, G.H. et Ionescu, M.I.: Clinical and hemodynamic results of mitral annuloplasty. *Brit. Heart. J.*, **36**: 768, 1974.
10. Reed, G.E., Tice, D.A. et Clauss, R.H.: Asymetric exagerated mitral annuloplasty. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.*, **49**: 752, 1965.
11. Reed, G.E.: Repair of mitral regurgitation. *Am. J. Cardiol.*, **31**: 494, 1973.
12. Starr, A.: Mitral valve replacement with ball valve prosthesis. *Brit. Heart. J.*, **33**: 47, 1971.
13. Wooler, G.H., Nixon, P.G.F., Grimshaw, V.A. et Watson, D.A.: Experiences with the repair of the mitral valve in mitral incompetence. *Thorax*, **17**: 49, 1962.

LA PSYCHOCHIRURGIE ET L'ÉTHIQUE DE NOS JOURS

Paul-H. CREVIER, F.R.C.S.(c), dpl. A.B.N.S. *

I — ÉCHO ESPAGNOL ET MONDIAL

Du 7 au 22 septembre 1975, des neurochirurgiens, intéressés au traitement de la maladie mentale par voie stéréotaxique, se sont réunis à Madrid. Au cours de la deuxième partie du congrès, des travaux furent aussi présentés sur le traitement de la douleur, de l'épilepsie et de la dyskinésie par la même discipline neurochirurgicale. L'emblème de ce 4e Congrès mondial de chirurgie psychiatrique, comportait, sur un fond de vitrail aux multiples couleurs, une stylisation de l'appareil stéréotaxique qui semble le plus universellement accepté, celui du professeur Lars Leksell.

Les idées émises au cours de ce congrès m'ont incité à soumettre quelques renseignements et réflexions aux médecins du Québec, puisque notre « État » fait partie du continent nord-américain présentement balayé par un vent anti-psycho-chirurgical. L'essence des travaux présentés peut se résumer dans le Tableau ci-contre qui compare les sites cérébraux choisis par les stéréotacticiens pour le traitement des troubles du comportement par rapport à ceux des autres affections ci-haut nommées: la dyskinésie et l'hypertonie, la douleur et l'épilepsie.

Les travaux présentés à ce congrès effleurèrent à peine d'autres possibilités stéréotaxiques, qui furent plus élaborées antérieurement, par exemple, à Tokyo, en 1973: le traitement d'anévrysmes, et de malformations artério-veineuses par métaux aimantés, et le traitement, par implantation de substances radioactives, de tumeurs cérébrales sises en des endroits trop périlleux pour relever de la neurochirurgie traditionnelle.

L'une des sessions du congrès de Madrid fut consacrée aux aspects éthico-légaux de la chirurgie psychiatrique. Un participant énuméra les reproches adressés à la psychochirurgie:

A) Mutile et détruit le cerveau;

B) Émousse l'émotivité;

C) Manipule l'esprit;

D) Peut servir d'arme pour le contrôle social;

TABLEAU I

CIBLES STÉRÉOTAXIQUES CÉRÉBRALES

Maladies	*Thalamus*	*Hypothalamus postérieur*	*Sous-thalamus*	*Bras antérieur capsule interne — Cingulum région sous-caudée Fornix*	*Noyau dentelé Cortex cérébelleux*	*Noyau amygdalien*	*Mésencéphale*	*Pallidum*
Désordre de l'affectivité et du comportement	XX	X		XXX	X	XX		
Dyskinésie hypertonie	XXXX		X		X	XX		X
Douleurs organiques	XXX	X		XX			X	
Avec composante psychique	XX			XXX		X		
Epilepsie	X	X	X	X	X	X		
Avec agressivité						XXX		

E) Manque de base scientifique;

F) N'évalue pas les résultats.

* Service de neurochirurgie, hôpital Hôtel-Dieu de Montréal. Professeur adjoint, département de chirurgie, Université de Montréal.

Commentaires (canadiens) sur A) et B)

Effectivement, les stéréotacticiens désirent améliorer l'émotivité des psychonévrotiques au moyen d'un traitement neurochirurgical.

Commentaires sur C) et D)

Nous croyons que les gouvernements possèdent des moyens beaucoup plus puissants et efficaces pour orienter les foules dans le sens qu'ils désirent.

En regard de E) plus F), ce congrès madrilène a révélé: 1) que les stéréotacticiens envisagent d'abandonner la dentatotomie (section dans le noyau dentelé du cervelet), la thalamotomie (portion du noyau ventrolatéral) et la stimulation chronique du cortex cérébelleux, pour le contrôle de la spasticité rencontrée dans la paralysie cérébrale, parce que les résultats à long terme apparaissent plutôt piètres; et deuxièmement ils ont aussi constaté que la pulvinotomie (section dans le noyau pulvinar du thalamus) ne contrôle pas la douleur de façon satisfaisante. Si des neurochirurgiens ont assez de sens critique pour abandonner tel ou tel procédé qui n'a pas donné les résultats attendus pour le soulagement de la douleur et de l'hypertonie, il semble qu'ils seront capables d'agir de la même façon dans le domaine de la psychochirurgie lorsque la compilation des résultats leur permettra de faire un choix judicieux. Heureusement, une telle sélection pourra s'accomplir, car le travail continue en Europe, en Scandinavie et en Orient. Des cliniciens chercheurs ont rapporté des pourcentages élevés d'insuccès, mais ils reviendront sur le podium au prochain congrès nous faire part des résultats de leurs travaux, parce que leurs confrères, comprenant que pour trouver il faut chercher, continueront de leur adresser des malades.

II — ÉCHO AUSTRALIEN

Sans doute à cause du climat actuel d'imprévisions et d'indécisions dans les domaines éthico-légal et scientifique du monde psychochirurgical, l'Institut neuropsychiatrique de Sydney, Australie, organisa les 26 et 27 septembre 1974 un symposium intitulé [1] « Psychochirurgie et Société » pour étudier les implications sociales, les garanties virtuelles, ainsi que les indications, les succès et les limitations de la psychochirurgie. Les procès-verbaux sont sous presse, mais des organisateurs nous ont fait parvenir les faits saillants de la discussion par l'intermédiaire du Bulletin de la Société internationale de chirurgie psychiatrique.

Des chiffres accumulés, à partir de la littérature médicale publiée en anglais depuis 1960, démontrent que, lorsque des états émotionels, graves et irréductibles sont soumis à des interventions psychochirurgicales, des lésions touchant la substance frontale orbito-médiane et/ou le cingulum ont 75% de chances d'amender des états dépressifs, anxieux, et obsessifs-compulsifs; et l'amygdalotomie (section dans le noyau amygdalien du circuit limbique) ou l'hypothalamotomie, ont 53% de chances de contrôler la rage et l'agressivité excessives. Le signataire de ce reportage croit que de tels résultats méritent d'être mis en lumière et d'être pris en considération.

À propos des problèmes sexuels, on reconnaît que la psychochirurgie peut diminuer la libido, mais sa capacité de changer l'orientation sexuelle fut mise en doute. À la fin du symposium, on exprima le vœu suivant: au moyen d'une meilleure compréhension de la neuro-chimie cérébrale, la psychochirurgie pourrait être remplacée par des procédés plus subtils et moins traumatisants. En attendant, il faudrait continuer d'améliorer les techniques chirurgicales et de préciser davantage les indications opératoires des maladies susceptibles d'être amendées par cette discipline.

Comme un jugement, récemment rendu au Michigan, dans l'affaire *Kaimowitz vs le Ministère de la Santé mentale,* stipule que l'efficacité thérapeutique des lésions limbiques n'est pas prouvée et que les risques tant physiques que mentaux sont élevés, en vertu de cet arrêt, toute psychochirurgie devrait être considérée comme expérimentale et le manque de connaissance sur le sujet rend le consentement éclairé littéralement impossible.

Dans la cause Kaimowitz, la Cour fut considérablement influencée par le Code du Tribunal militaire de Nuremberg et a défini les trois composantes essentielles du consentement bien informé comme étant:

1) la compétence ou connaissance suffisante;
2) le libre agir ou la liberté d'action volontaire et spontanée;
3) et la capacité cognitive suffisante.

Cette même cour stipula que l'institutionnalisation ou l'hospitalisation en cure fermée diminue et la connaissance suffisante et l'entière liberté d'action. Plusieurs soumirent, par ailleurs, que le fait d'écarter totalement la psychochirurgie des patients hospitalisés ou enfermés, y compris les prisonniers, pourrait en lui-même constituer une atteinte aux libertés individuelles. De plus, le fait de toujours insister sur le consentement éclairé pourrait bannir plusieurs patients très malades, souvent des psycho-

tiques, pour lesquels la psychochirurgie s'avérerait salutaire.

Il ne fut pas nié qu'il existe un potentiel d'abus de la psychochirurgie par des praticiens isolés, mais plusieurs, au cours de ce symposium de Sydney, doutèrent de l'opportunité de mettre en branle une artillerie lourde législative simplement pour contrôler les actions d'un contrevenant occasionnel.

III — ÉCHO ANGLAIS

Peut-être pour contrecarrer ce jugement dans la cause *Kaimowitz* vs *le Ministère de la Santé mentale* du Michigan, le Collège Royal des psychiatres d'Angleterre a demandé au Service national de la Santé les fonds nécessaires à soumettre la psychochirurgie au test crucial [2] d'un essai contrôlé et prospectif, c'est-à-dire, d'une mise à l'épreuve avec contrôle en perspective, comptant sur la collaboration des psychiatres du Service national de la Santé, et de deux unités neurochirurgicales.

Au cours d'une période de deux ans, l'équipe de recherche du Collège psychiatrique d'Angleterre évaluerait les cas référés par les psychiatres et en choisirait deux cents aptes à être soumis au traitement psychochirurgical selon des critères bien déterminés. Puis une distribution égale serait faite au hasard vers un groupe de futurs opérés et vers un groupe de sujets-témoins, en prenant soin d'inclure un nombre équivalent de diagnostics similaires dans chacun des deux groupes.

Une nouvelle évaluation serait faite 6 et 12 mois après la répartition de tous les malades faisant partie du projet, opérés et témoins. Les résultats d'une telle étude apporteraient peut-être les renseignements scientifiques désirés par ce juge du Michigan, et permettraient au neurochirurgien d'instruire son malade au moyen de faits concrets afin que ce dernier puisse accorder un consentement éclairé et bien informé.

Ce projet a été rédigé en 15 pages dactylographiées lesquelles furent résumées pour les membres de ce congrès de stéréotacticiens à Madrid le 8 septembre 1975. On voit que ce projet fut approfondi et mûri de façon très réfléchie et astucieuse afin de ne prêter le flanc à aucune critique de la part de médecins, de politiciens ou d'une quelconque Ligue des Droits de l'homme de par l'univers. Ceux qui pourront s'en procurer le texte se paieront une pinte de « bon sens » médico-légal et linguistique. J'en tire quelques extraits propres à étayer le titre de cet article.

A — *But :* l'objectif immédiat de cette étude est de comparer le devenir clinique et social de deux groupes équivalents de patients, l'un ayant été traité par une chirurgie cérébrale, l'autre par des moyens non chirurgicaux; d'où l'on obtiendra des renseignements cliniques sur la valeur d'une telle chirurgie dans le traitement des désordres de l'affectivité, de la névrose d'angoisse et de la névrose d'obsession.

B — *Historique :* le traitement neurochirurgical de la maladie mentale fonctionnelle au moyen de lésions placées dans le lobe frontal cérébral est en usage depuis plus de 30 ans. Après une période de popularité dans les années '40 et '50, l'usage du procédé a diminué au cours des dernières années. Une morbidité postopératoire élevée, l'incapacité d'aider les schizophrènes et la découverte de drogues efficaces, constituèrent les principales raisons du changement de pratique. Un débat idéologique a de plus surgi contre l'usage de la psychochirurgie et il en est résulté dans certains pays une législation contre cette discipline. La majorité des évaluations psychochirurgicales proviennent d'études rétrospectives. Un seul essai fut accompli en vue d'une évaluation ultérieure (prospective) pour comparer les leucotomies:

a) standard médiane, (i.e. interne et bilatérale);
b) unilatérale;
c) latérale (i.e. externe et bilatérale).

Les résultats, qui ne pouvaient être soumis à des analyses statistiques, favorisaient l'opération bimédiane. Deux autres études rétrospectives favorisaient la leucotomie bimédiane dans les états agoraphobiques et obsessionnels.

La psychochirurgie n'a jamais été soumise à une étude prévoyant un contrôle ultérieur (prospectif), ce que l'opinion scientifique contemporaine considère comme essentiel pour l'évaluation de nouveaux traitements.

C — *Raisons qui militent en faveur de ce test psychochirurgical.* En Angleterre maintenant: 200 à 300 opérations psychochirurgicales sont faites chaque année. La méthode stéréotaxique favorise la localisation précise de la lésion. Les petites lésions faites par l'électrocoagulation ou la radioactivité diminuent les effets secondaires. Plus de patients pourraient en bénéficier. En considérant:

a) les résultats d'un tel projet sur l'économie du Service de santé présentement existant, que la psychochirurgie s'avère efficace ou non;
b) les progrès techniques récents de ce procédé neurochirurgical;
c) la présence des psychiatres et des malades groupés par le Service de santé;

d) la disponibilité d'un personnel de recherche entraîné;

e) l'absence d'interférence politique dans les affaires cliniques en Angleterre;

tous ces facteurs rendent favorable un projet prospectif psychochirurgical par lequel des patients choisis au hasard comme futurs opérés ou comme sujets témoins, seront ainsi traités, puis soumis à des tests de contrôle ultérieurement.

D — *Critère de sélection :*

a) *Diagnostic :*

L'étude visera à évaluer l'influence de la chirurgie sur les névroses dépressives, anxieuses et obsessionnelles. Certains patients souffrant de schizophrénie, d'anorexie nerveuse et de troubles de la personnalité bénéficient aussi de la psychochirurgie, mais leur nombre ne justifie pas leur inclusion dans l'essai.

b) *Importance des symptômes :*

Comme guide approximatif, une maladie sérieuse peut être considérée pour traitement chirurgical après 2 ans, mais plus tôt si le désarroi est très grand ou si la mort par suicide est considérée comme un risque sérieux.

c) *Exclusions :*

1) Les patients souffrant de perturbations de la personnalité, surtout les hystériques et les psychopathes.

2) Ceux qui auront été soumis à des traitements prescrits obligatoires au cours des 4 dernières semaines.

d) *Exclusions forcées :*

Les patients qui refuseront de participer au projet et ceux chez lesquels la remise ultérieure du traitement psychochirurgical serait considérée par l'unité neurochirurgicale comme un manque grave à l'éthique professionnelle, le tout basé sur l'état clinique.

E — *Les tests d'évaluations* utilisés à l'admission, 6 et 12 mois plus tard, sont d'ordre technique et leur description sera retrouvée dans le texte original du projet.

F — *Traitement :* lésions placées par techniques stéréotaxiques dans la substance blanche et visant à intercepter des connections entre les régions frontales et d'autres structures médianes ou postérieures du cerveau. Ces fibres joueraient un rôle important dans la perception de l'émotion. On en retrouve la description dans:

1) Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, *28:* 304, 1965.

2) British Journal of Psychiatry, *115:* 857, 1969.

3) Post-graduate Medical Journal, *49:* 860, 1973.

G — *Le Groupe témoin :*

Le groupe témoin idéal devrait comprendre des personnes auxquelles on aurait annoncé qu'elles seraient soumises à une chirurgie cérébrale et qui alors passeraient à travers tout le processus, sauf la lésion cérébrale: admission à l'unité psychochirurgicale, préparation pour la chirurgie, anesthésie, incision, trous de trépan; puis l'impression serait laissée au malade, ainsi qu'aux membres de la famille, que l'opération a été faite. Un tel procédé ne serait pas éthique et quelque chose de moindre doit être accepté. On dira aux patients du groupe témoin qu'il fut décidé de traiter leur condition de façon conservatrice pour quelque temps encore, et on les retournera aux soins du psychiatre traitant. Personne n'influencera les traitements que ce dernier désirera leur prodiguer.

H — *Résultats :*

I — *À court terme :*

Si la psychochirurgie est efficace, alors le groupe des opérés, lorsque comparé au groupe des témoins, devrait montrer:

a) Une mortalité moindre, par suicide ou mort accidentelle, et peut-être par des causes « psychosomatiques » de décès comme la maladie coronarienne.

b) Moins de traitements psychiatriques, l'appréciation étant basée sur les périodes de soins, les séries d'E.C.T., la fréquence des ordonnances, et les espèces de drogues prescrites.

c) Plus d'amélioration sur certains points comme les symptômes, l'inaptitude sociale, et l'effet sur la famille.

d) Plus de changements favorables au niveau des tests psychologiques.

Il est difficile de prévoir les différences ultimes entre les participants au projet et les non-participants, mais ceux qui auront été opérés, presque d'urgence, parce que leur état clinique aura été considéré comme trop grave, devraient montrer une plus grande amélioration que ceux opérés au cours de l'essai. Et on devrait s'attendre à ce que ceux qui refuseront le traitement offert évolueront le plus mal.

II — *À long terme :*

Une année d'examens de contrôle est tout ce que le projet-essai permet. Cependant, l'information col-

ligée fournit la base d'une période d'observation beaucoup plus longue en vertu de laquelle on pourrait tenter de répondre aux questions suivantes: Qu'arrive-t-il aux patients traités chirurgicalement? Est-ce que l'amélioration est maintenue? Ceux qui sont aggravés par la chirurgie récupèrent-ils? Présentent-ils un taux de mortalité plus élevé? La cause de leur mort diffère-t-elle de la moyenne? Est-ce que les lésions cérébrales se trouvent là où on désirait les placer? Existe-t-il une corrélation entre le changement clinique et le site ou la grosseur de la lésion? Qu'arrive-t-il au groupe témoin? Sont-ils tous soumis au traitement chirurgical dès que l'année d'observation est terminée? Comment peut-on comparer leur aboutissement ultime avec celui des opérés? Existe-t-il des différences après, disons, cinq ans? On ne pourra répondre à ces importantes questions que si l'étude se continue au-delà de la période mentionnée de trois ans.

III — *Appendice I :*

Consentement du patient et considérations éthiques: sous cette entête de chapitre, on retrouve le paragraphe suivant:

IV — Le traitement chirurgical ne sera appliqué que pour soulager la souffrance, jamais pour tenter de contrôler un comportement indésirable.

Les autres item de cet appendice I ont déjà été mentionnés dans le reste de ce travail.

IV — ÉCHO ÉTATS-UNIEN D'AMÉRIQUE

Dans ce projet de recherche patronné par le Collège Royal des psychiatres anglais, on a parlé des limites imposées aux psychochirurgiens dans certains pays. Le Congrès américain a décidé d'instituer une Commission d'enquête plutôt que de prohiber d'emblée cette forme de traitement aux États-Unis. Il s'agit de la Commission nationale d'enquête pour la protection des humains impliqués dans la recherche sur la biologie médicale et le comportement [3]. Elle est dirigée par le docteur Miriam F. Kelty, et fut chargée d'une étude et d'une enquête sur l'usage de la psychochirurgie aux États-Unis, durant la période de cinq ans se terminant au 31 décembre 1972. Son mandat décrété le 12 juillet 1974 par la Section 202 (c) du National Research Act, P.O. 93-348, fut le suivant: « La Commission déterminera la pertinence de l'usage de la psychochirurgie, évaluera le besoin qui en existe, et recommandera au Secrétaire des politiques définissant les circonstances (s'il en est) dans lesquelles son usage peut être approprié. Pour les besoins de ce paragraphe, le terme « psychochirurgie » signifie:

1. La chirurgie cérébrale, accomplie sur le tissu cérébral normal d'un individu, qui ne souffre d'aucune maladie physique, dans le but de changer ou de contrôler le comportement ou les émotions d'un tel individu, ou

2. La chirurgie cérébrale accomplie sur le tissu cérébral pathologique d'un individu, si le but premier de cette chirurgie est de contrôler, changer ou influencer toute perturbation du comportement ou de l'émotion. Ce terme n'inclut pas:

a) la chirurgie cérébrale destinée à guérir ou améliorer les effets de l'épilepsie et

b) les traitements par électro-chocs. »

Cette Commission d'enquête a décidé de considérer comme procédé psychochirurgical:

1. L'insertion d'électrodes dans le cerveau pour fins diagnostiques ou autres, car, disent ses membres, l'électrode par elle-même peut léser le cerveau.

2. La chirurgie de la douleur.

3. L'application de stimulation, radiation ou ultra-sons au cerveau. Elle n'inclut pas cependant la chirurgie des mouvements anormaux.

Cette Commission d'enquête n'eut pas à envoyer un questionnaire sur la nature et l'étendue de la psychochirurgie aux neurochirurgiens appartenant aux deux plus importantes sociétés neurochirurgicales américaines (American Association of Neurological Surgeons et Congress of Neurological Surgeons, 1902 membres), car l'Association des psychiatres américains l'avait déjà fait.

Sommaires des résultats: sur les 1,457 neurochirurgiens qui répondirent à l'enquête, environ 200 affirmèrent qu'ils pratiquent la psychochirurgie, incluant la chirurgie pour le soulagement de la douleur. 43% de ces derniers (donc environ 86) ont répondu qu'ils accomplissent des interventions psychochirurgicales seulement pour le soulagement de la douleur irréductible. Les réponses obtenues lors de ce questionnaire concordent avec les évaluations courantes, à savoir: durant la période des cinq années sous investigation, 500 patients annuellement ou 2,500 pour toute la période étudiée, furent soumis à des procédés psychochirurgicaux aux États-Unis.

Le Congrès américain a requis une étude des procédés psychochirurgicaux, non seulement pour en déterminer l'étendue, mais aussi la sécurité et l'efficacité. Les commissaires devront s'en remettre à une étude rétrospective sans aucune possibilité de comparaison avec un groupe de patients témoins.

Au point de vue éthique, pour protéger la vie

intime des patients, les commissaires devront se limiter aux renseignements fournis par les neurochirurgiens qui voudront bien tenter de convaincre leurs patients de participer à l'enquête. Conséquemment, l'étude prospective dans son mode de contrôle, projetés par les Anglais vient tellement à point, que l'on souhaite fortement que le gouvernement britannique l'autorise.

Par ailleurs, cette Commission américaine corrigera une lacune ressortissant du Symposium de Sydney, en ce qu'elle procédera à une révision de la littérature internationale sur le sujet.

Les psychochirurgiens souhaiteraient aussi que le Congrès américain requiert en plus la création d'une commission officielle d'enquête sur les effets cérébraux des médicaments dits « psychotropes » et sur le nombre de suicides résultant de l'absence de « procédés psychochirurgicaux ». L'auteur est vraiment surpris de constater que les proches d'un suicidé n'ont pas encore intenté de poursuites légales contre ceux qui s'opposent à, ou qui ne favorisent pas l'application des procédés psychochirurgicaux, connus, acceptés et établis pour soulager ceux qui souffrent d'une grande dépression chronique.

Résumé

L'auteur considère et commente les faits saillants, concernant la psychochirurgie et l'éthique, qui ressortent de trois événements qui captent présentement l'attention du monde psychochirurgical:

a) Le 4e Congrès mondial de chirurgie psychiatrique tenu à Madrid en septembre 1975.

b) Le symposium tenu à Sydney, Australie, en septembre 1974 sur « La psychochirurgie et la société ».

c) La Commission nationale d'enquête pour la protection des humains impliqués dans la recherche sur la biologie médicale et le comportement, étudiant l'usage de la psychochirurgie aux États-Unis d'Amérique.

Il croit que les points d'interrogation soulevés à l'occasion de ces trois événements pourraient trouver leur solution dans un 4e événement éventuel:

d) Un essai contrôlé et prospectif pour l'évaluation du traitement chirurgical de la maladie mentale fonctionnelle, plan proposé par le Collège Royal des psychiatres, en Angleterre.

Summary

The author states and comments the salient facts, concerning psychosurgery and ethics, which stand out of three events presently drawing the attention of the psychosurgical world:

a) The IVth World Congress of Psychiatric Surgery held at Madrid, Spain in September 1975;

b) The Sydney Symposium held in September 1974 on "Psychosurgery and Society";

c) The study of the use of psychosurgery in the United States of America by the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. He believes that the queries raised by those three events could find their answers in a fourth eventual happening:

d) A Prospective Controlled Trial for the Evaluation of the Surgical Treatment of Functional Mental Illness proposed by The Royal College of Psychiatrists, England.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sydney Symposium on "Psychosurgery and Society", J. Sydney Smith and L. G. Kiloh, Bulletin of the International Society of Psychiatric Surgery, Edition été 1975, No 6, pages 8-9.
2. Evaluation of the Surgical Treatment of Functional Mental Illness: Plan for a Prospective controlled Trial, presented by the Research Committee, The Royal College of Psychiatrists (England) on Monday, September 8th 1975, at the IVth World Congress of Psychiatric Surgery, and IInd Meeting of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Madrid, 7th-12th September 1975.
3. Study of the Use of Psychosurgery in the United States, Miriam F. Kelty, Ph.D., National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Westwood Building, Room 125, 5333 Westwood Avenue, Bethesda, Maryland, 20016.

LE DEUIL ET SES VICISSITUDES

François SIROIS [1]

Le processus universel et inévitable du deuil tient une place très importante pour la psychopathologie. Selon le mot de C.M. Parkes : « le deuil peut être aussi important en psychopathologie que l'inflammation l'est en pathologie » [11]. Outre son ubiquité, c'est le caractère fondamental de cette réaction et aussi l'évidence immédiate de sa cause et de ses manifestations qui permettent d'en faire un point des plus solides pour l'étude d'autres problèmes psychopathologiques connexes, dont les mécanismes sont à première vue plus obscurs.

Freud [5], on le sait, est le premier qui a saisi et exploré cette position. Il demeure important de systématiser et les manifestations cliniques et la physiologie interne du deuil.

Le deuil est un processus intrapsychique consécutif à la perte d'un objet d'attachement et par lequel le sujet réussit à se détacher progressivement de celui-ci. Nous essayerons ici d'explorer plus attentivement la nature et les vicissitudes de ce processus intrapsychique et le sort de l'objet d'attachement qui y est rattaché.

Résumons en premier lieu les manifestations cliniques qui ont fait l'objet de descriptions par Lindemann [10], Parkes [11], Wretmark [15] et Clayton [3].

Le deuil est un stress psychologique avec déterminant externe. La perte d'objet est le plus souvent subite qu'autre chose. Il s'ensuit une phase d'alarme ou de protestation. Le choc psychologique est caractérisé par une première phase de détresse et de déni : « Mon Dieu, Ah Non ! ». Le déni est transitoire et fugace, ménage la douleur qui s'exprime en insomnie, anorexie, sensation de gêne respiratoire, pleurs, irritabilité, raptus émotif. L'impact cède ensuite à une phase d'inhibition marquée : résistance ou désespoir face à la réalité. Prédominent alors la perte d'intérêt pour le monde extérieur, la préoccupation de l'image du défunt, l'humeur dépressive, et l'irritabilité, les troubles de concentration, le manque d'entrain, et la continuation de l'anorexie et troubles du sommeil. La durée de ce processus est variable ; de 4 à 6 semaines selon Lindemann, de 6 à 10 semaines suivant Clayton. Elle est normalement limitée par une phase finale de recouvrement : épuisement ou détachement qui marque le triomphe de l'adaptation à la réalité sur l'investissement de l'objet externe disparu.

Ce travail de deuil tel qu'observé dans son déroulement clinique soulève des questions importantes sur le sort réservé à l'objet après sa disparition et sa transformation par l'endeuillé. Spécialement le fait que ce travail se fait lentement et péniblement et qu'il est parfois sujet à des vicissitudes.

LE PROCESSUS DU DEUIL

Ce processus ressemble à un cycle métabolique. La phase clinique visible masque une transformation importante de l'objet au niveau intrapsychique chez l'endeuillé. Cliniquement après la phase de déni et de détresse, c'est une phase d'inhibition marquée. C'est le versant de la réalité interne de cette phase que nous allons détailler. Pour ce faire nous allons utiliser un modèle analogique : celui du métabolisme intermédiaire. Cette analogie déjà utilisée par Karl Abraham traduit toute le complexité des processus internes insaisissables à l'expérience immédiate. La nature de ce processus demeure hypothétique, mais sa validation quoique difficile doit toujours être tentée.

Dans le deuil l'objet perdu est d'abord incorporé ou ingéré. Cette introjection protège en fait contre la perte subite : la représentation triomphe de la réalité. Se l'imaginer, c'est être encore avec lui. Tout d'abord l'objet reste un corps étranger dans l'endeuillé. Il n'est pas incorporé encore et de ce fait la détresse persiste. Par la suite l'objet est proprement métabolisé en 3 phases, qui font l'essentiel du travail du deuil. L'objet est décomposé en éléments : c'est l'inventaire cathectique. L'endeuillé se nourrit de souvenirs et repasse presque tout l'éventail de ses relations vécues avec le défunt. Cette étape intense et laborieuse absorbe beaucoup d'énergie et nécessite une régression physiologique au service du MOI. C'est ce qui rend compte cliniquement de l'inhibition marquée qu'on observe chez l'endeuillé. L'absorption dans le MOI de l'objet perdu fournit aussi l'énergie pour le travail de deuil.

[1] Centre hospitalier universitaire, Université Laval, Québec.

Cette étape ramène des situations et des souvenirs écrans qui forment un panorama intérieur irrésistible et exigeant. Puis imperceptiblement s'effectue un tri de souvenirs.

À la suite, et à cause de l'ambivalence inhérente à toute relation d'objet, l'endeuillé doit procéder à un réaménagement de l'objet perdu et des investissements qui s'y rattachent. Il nous semble que ceci puisse trouver une résolution pré-ambivalente par clivage de l'objet total en objet partiel bon et mauvais. L'objet est pour ainsi dire atomisé et fissuré. Suivant la nature du clivage nous pouvons assister à l'émergence de plusieurs symptomes cliniques. Si l'introjection prédomine, le bon objet se greffe à l'idéal du MOI et le mauvais à l'exigence Surmoiique. On voit alors l'endeuillé devenir comme le défunt, poursuivre son œuvre, parachever ses entreprises, en s'efforçant d'une façon exigeante à continuer comme si l'objet était toujours présent pour travailler à ses engagements et projets. Si la projection prédomine, on assiste à une idéalisation externe du bon objet, tendance à la mythification et à la dépréciation d'objets extérieurs substituts, situation ou personnes de l'entourage.

L'équilibre délicat de ce processus repose sur la valence énergétique respective des pulsions libidinales et agressives. Il semble que pour être menée normalement à terme l'attache libidinale doit prédominer sur les pulsions agressives. Dans le cas contraire, et spécialement si le clivage avec introjection prédomine, on peut assister facilement à une vicissitude de nature mélancolique du deuil où prédominent l'autoaccusation et la culpabilité.

Le réaménagement apparaît ainsi comme une étape critique, complexe et fragile du deuil. Il peut arriver qu'une résolution pré-ambivalente ne puisse s'effectuer. Les problèmes de défusion qui surgissent ainsi nous semblent particulièrement importants chez la personnalité masochiste ou obsessionnelle. Dans le dernier cas l'ambivalence est déjà une solution confortable entre la violence de la pulsion agressive représentée comme potentiellement destructrice ou explosive pour le sujet en deuil. Le deuil est alors gelé, l'objet reste non réaménagé, plus ou moins incorporé, et le contrôle magique de l'objet s'ensuit le plus souvent. Dans le premier cas, le sujet endeuillé doit payer ou expier pour maintenir les aspects positifs de l'objet perdu. Ceci amène souvent des "acting out" expiatoires ou réparateurs, fortement culpabilisés, sur des attachements objectaux subséquents.

Si le réaménagement peut se dérouler sans heurt majeur, on aboutit à une intégration satisfaisante de l'objet : la « selfsification » de l'objet. Ceci fournit des résidus structuraux importants pour l'édification de la personnalité. L'analogie qui peut se faire ici est le deuil œdipien et la formation subséquente des structures surmoiiques. C'est ici que se fait la véritable identification, partielle ou non, à l'objet perdu. Paradoxalement l'appauvrissement du réel contribue à enrichir le MOI par une sorte de récupération narcissique de l'objet.

Par la suite, et seulement après, on peut assister à la phase finale de digestion de l'objet. L'éjection donne lieu à un résidu objectal désinvesti littéralement. L'investissement ayant été transféré à l'objet interne, intégré au moi. Le résidu objectal peut se manifester sous forme d'objet évocateur, de souvenir tangible, dont l'aspect réel est plus ou moins important. Le souvenir-objet ne donne pas lieu à un culte ni n'est l'objet de relation spéciale, il ne fait qu'évoquer l'objet réel disparu. Certaines vicissitudes de ce stade terminal sont illustrées par le rôle de l'objet chaînon étudié par Volkan [14]. L'objet chaînon est un résidu conflictualisé et fortement investi du processus de séparation de l'objet perdu. Dans le deuil obsessionnel, par la suite de la stase métabolique due à l'ambivalence, le contrôle de l'objet perdu, symbolisé par l'objet chaînon, devient primordial à cause du caractère potentiellement explosif et destructeur de l'agressivité liée à l'objet.

VICISSITUDE DU PROCESSUS

Les altérations du processus de deuil sont partagées fréquemment depuis les travaux de Lindemann et Parkes en deux classes : les deuils compliqués et les deuils pathologiques.

Les deuils compliqués sont ceux dont le déroulement s'écarte sensiblement du schéma habituel mais qui ne débouchent pas sur une maladie mentale caractéristique. Généralement ils durent plus longtemps et le résultat du travail de deuil est médiocre. Ils laissent souvent des cicatrices dans la personnalité traduites par la limitation du MOI, la restriction ou la modification du champ relationnel. Les complications les mieux identifiées du deuil sont : le deuil inhibé ou absent, le deuil tardif, le deuil prolongé ou chronique.

Le deuil inhibé ou absent se rencontre souvent chez les très jeunes ou les très vieux. Le processus s'extériorise en forme frustre soit par un état d'apathie ou d'émoussement aux réponses affectives, ou bien par la propension à vivre d'une façon plus intense le deuil des autres [4]. Chez les gens âgés, la tendance à la somatisation et à l'irritabilité peut être remarquable. On note peu de culpabilité et une ten-

dance à l'idéalisation de l'objet perdu de même que des fantasmes de réunion : « Je n'ai pas à le pleurer car je vais le rejoindre bientôt ».

Le deuil tardif se manifeste souvent dans l'apparition des symptômes polymorphes lors de réactions anniversaires. Souvent à cause de la pression de facteurs de réalité lors de la perte d'objet, l'expression affective de détresse inhérente au deuil est bloquée ou suspendue. Ceci amène comme un renforcement de la phase initiale de déni et favorise l'illusion inconsciente que l'objet n'est pas encore disparu. Ce n'est que plus tard, après souvent des mois de conduite apparemment normale, quoique souvent marquée par un certain retrait social, l'identification aux activités du décédé, et une certaine hostilité à l'entourage, que la véritable prise de conscience de la perte du décédé peut se produire. Souvent à l'occasion d'un deuil chez des parents ou chez des proches, ou à l'anniversaire du décès, ou à l'arrêt forcé (maladie) de conduites de vie défensive. Il semble alors indiqué de favoriser une reprise du processus de deuil selon la technique de Volkan (regrief work) [13].

L'observation suivante illustre cette situation :

Il s'agit d'une dame de 28 ans, veuve depuis deux ans, adressée pour insomnie, nervosité, manque d'entrain et d'intérêt, évoluant depuis plusieurs semaines. Son mari est décédé accidentellement au travail à l'automne 1972. Elle est restée avec deux enfants, un de 3 ans, l'autre de 1½ an. Il n'y a pas d'antécédents psychiatriques.

Madame indique qu'elle s'est toujours efforcée de ne jamais trop y penser, que les choses se sont relativement bien passées lors du décès. On la trouvait forte. La mort de son mari, si précoce, fut un peu une tragédie personnelle, familiale et paroisisale. Cela devint pour elle un sujet tabou d'en parler avec les gens qui l'entouraient. Au printemps 1973, elle fit une hépatite virale infectieuse. C'est à la suite de cette maladie que ses symptômes sont apparus, car elle dut prendre alors un repos prolongé. Par la suite, elle s'est occupée du commerce de son mari pendant quelque temps avant de le vendre. À l'occasion de la mort d'un de ses beaux-frères il y a un an, elle fut prise d'un sentiment d'étouffement subit et d'angoisse.

À l'entrevue, le sujet de la mort de son mari déclenche une réaction très émue qu'elle s'efforce aussitôt de contrôler. Elle dit qu'elle a peu d'occasions de pleurer, et évite les occasions de lui rappeler des souvenirs de son mari. Dans une série de cinq courtes entrevues, nous avons favorisé une réactivation du sentiment de deuil avec libération de l'expression affective qui s'y rattachait. Par la suite la patiente s'est sentie plus libre d'en parler avec sa famille, revoir des photos, repenser à des situations antérieures. Elle décida finalement de vendre sa maison, de déménager en ville, elle a repris son travail et elle organisa sa vie.

Le deuil prolongé ou chronique est souvent teinté d'une forte culpabilité. Il survient souvent chez la femme jeune ou chez l'adolescent. Il peut donner lieu à des conduites masochistes ou à des "acting-out" expiatoires ou réparateurs importants. Ainsi cette patiente qui a perdu un premier mari à 23 ans, d'un accident de la ferme, dont elle fut témoin; elle en était très éprise et amoureuse. Par la suite elle maria un alcoolique brutal qui lui fit un nombre extravagant d'enfants et l'abusa continuellement durant une vingtaine d'années, pendant lesquelles elle subit son sort avec résignation en ruminant fréquemment le bonheur passé. Elle est maintenant isolée, amère, impuissante, et cherche avec avidité une relation d'aide qu'elle peut idéaliser. On note chez cette patiente la tendance constante à préserver l'objet perdu aux dépens d'elle-même, ce qu'elle traduit dans sa relation avec le thérapeute: sa peur d'être abandonnée et surtout l'expression constante d'un fantasme que si elle allait trop bien on la laisserait à elle-même. Le deuil dans ces cas mène souvent à une momification de l'objet perdu nécessaire à cause de la dépendance excessive du MOI envers ses objets.

Les deuils pathologiques sont ceux dont le déroulement débouchent sur une condition psychiatrique identifiable. Ils sont évidemment moins fréquents et le deuil n'intervient alors que comme agent précipitant non spécifique.

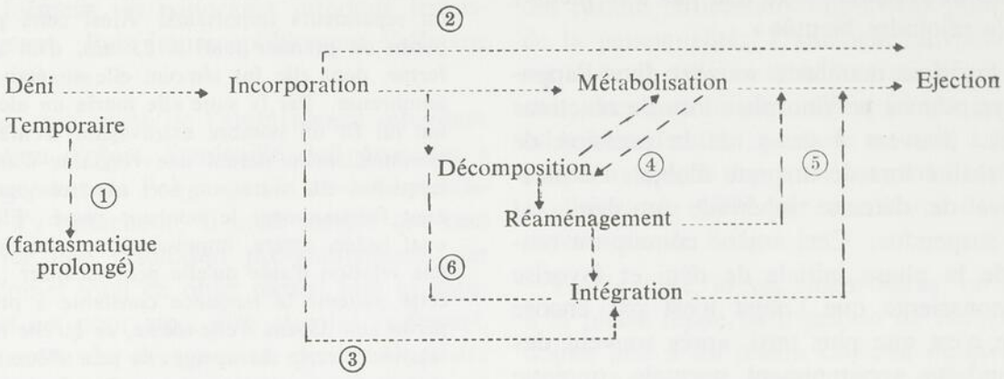
Les principaux deuils pathologiques sont le deuil maniaque, le deuil hystérique, le deuil obsessif, et le deuil mélancolique ou paranoïde. Ces états peuvent s'illustrer comme des déviations et des blocages dans la métabolisation normale de l'objet perdu, tel que présenté schématiquement dans le tableau. Ces deuils ont été particulièrement bien discutés par Michel Hanus [7], et nous ne reprendrons pas ici la discussion. Nous illustrerons simplement par trois vignettes quelques-uns de ces deuils.

Observation 2 - *Deuil hystérique :*

Patient mâle de 28 ans, marié, adressé par un omnipraticien pour l'état asthénique qui dure depuis juillet 1974, avec sensation d'étouffement. À cette date le patient nous indique qu'il apprit que la femme que fréquentait un de ses amis intimes allait abandonner celui-ci. Les deux couples étaient très liés, fréquemment ensemble pour tous leurs loisirs; cette personne était d'un naturel gai et enjoué, assez souvent chez lui le soir après souper. Il indique qu'il a pensé souvent à cette femme à son travail, qu'il l'avait un peu dans l'idée, mais qu'il n'avait aucun sentiment affectif ou sexuel envers elle.

Il n'y a pas d'antécédents psychiatriques. En parlant de sa famille, il rapporte des souvenirs d'un maître d'école sévère qui le frappait. Une fois à l'école, après avoir été frappé, il a eu la sensation d'étouffer. Il a alors abandonné l'école et il est travailleur manuel depuis. Marié depuis huit ans, sans enfant, et sa femme présentement enceinte depuis septembre 1974; il n'y a pas eu contraception. Il raconte qu'il est tracassé par son manque d'entrain et d'énergie. Subséquemment ses sensations d'étouffement disparaissent pour donner lieu à un curieux mal de tête non soulagé par aucune médication, mal qui lui donne la sensation que la tête lui fend, ou la

SCHÉMA DES VICISSITUDES DU DEUIL



1) Deuil maniaque (déni fantasmatique prolongé)
2) Deuil inhibé, retardé absent
3) Deuil hystérique (identification rapide à l'objet)
4) Deuil chronique (momification de l'objet)
5) Deuil obsessif (le réaménagement ne peut vaincre l'ambivalence, pas d'intégration)
6) Deuil mélancolique (intégration sans réaménagement) ou paranoïde.

sensation de raidir ou de se sentir mou. Il indique par la suite être impuissant avec sa femme depuis sa grossesse. Aux rares occasions où il a eu des relations sexuelles avec elle, il s'est senti mou et fatigué, il avait l'impression que la tête lui fendait. Ses malaises céphaliques surviennent au travail ou chez lui le soir après souper. En insistant sur la coïncidence entre ses troubles et le démembrement de leur couple d'amis, le patient devient anxieux, parle de ses difficultés de s'amuser comme auparavant et d'être gai. Le patient plus tard s'est rendu compte qu'il commençait à s'attacher à cette femme, malgré lui, et aurait eu fréquemment mal à la tête par la suite de cette constatation. Il mentionne de l'irritabilité lorsqu'il arrive chez lui, dit que ce n'est pas comme avant. Il finit par dire qu'elle est un peu comme sa sœur pour lui. Par la suite il perd son impuissance avec sa femme et ses relations deviennent normales.

Dans ce cas le deuil ne peut se faire car l'objet perdu a été traité comme l'objet libidinal œdipien et de ce fait l'attachement prohibé prévenait aussi la reconnaissance affective de sa perte et les réactions normales qui y sont attachées. Ainsi le patient a transféré sur sa femme cet objet, la considérant comme objet œdipien d'où son impuissance temporaire.

Observation 3 - *Deuil paranoïde :*

Patient mâle de 57 ans, veuf depuis 1½ an, adressé par son omnipraticien pour conviction délirante.

Le patient indique que son propriétaire a changé ses meubles depuis octobre 1974. Celui-ci, qui le connaît bien, lui a dit de ne pas se tracasser avec ces idées. Le patient travaille comme concierge depuis quinze ans. Il n'a pas d'antécédents psychiatriques sauf une tendance épisodique à la dépression après la mort de son père. Il vit seul depuis la mort de sa femme. Il s'est marié pour la première fois à 45 ans, à une femme de 55 ans, dont c'était aussi le premier mariage. L'accord fut assez bon, y compris l'ajustement sexuel. Après le mariage, sa femme s'est mise à avoir peur des propriétaires et avait l'impression que ceux-ci lui en voulaient. Ils seraient déménagés deux ou trois fois à cause de cette situation. Ceci persista jusqu'à la mort de sa femme en juin 1973. Celle-ci serait devenue malade en octobre 1972, et elle est décédée par la suite d'un cancer.

Dans les entrevues subséquentes le patient indique qu'il avait toujours ses meubles mais qu'ils ont été remplacés par d'autres identiques et plus anciens. Il enchaîne sur sa femme et du vide que son départ a fait dans sa vie. Il élabore très peu cependant. Il dit que depuis la mort de sa femme, la maison n'est plus la même.

Le patient a en fait retenu de sa femme l'élément le plus caractéristique, ses traits paranoïdes qui ont marqué leur vie conjugale. Il est devenu comme elle. On remarque cependant qu'il n'y a pas d'éléments paranoïdes actifs au travail ou ailleurs dans sa vie. Ainsi le deuil chez ce patient se fait par une identification à l'objet tellement peu réaménagé qu'il entraîne une distorsion importante de la réalité.

Observation 4 - *Deuil mélancolique :*

Cette dame de 68 ans, sans antécédent psychiatrique, est amenée en consultation par deux de ses filles en raison d'un état irritable et dépressif.

Elle a perdu son mari huit mois auparavant alors que celui-ci s'est infligé une blessure mortelle en travaillant chez lui. C'est sa femme qui a découvert la tragédie. Peu après le décès on a remarqué une préoccupation importante à l'égard du décédé, une irritabilité croissante, un manque d'entrain et une anédonie importante. La patiente « bourassait » constamment ses enfants qui avaient l'impression d'être traités comme des chiens en entrant à la maison. Une insomnie matinale importante s'installa accompagnée d'anorexie. Puis madame exprima des sentiments d'inutilité et dit qu'elle aimerait mieux se voir morte. Cela contraste avec la personnalité antérieure gaie, enjouée, vaillante et sociale de la malade. Elle se présente avec un retard psychomoteur important et une irritabilité constante. Elle dit envier les personnes qui se suicident, elle n'apparaît aucunement intéressée à assister au mariage prochain de sa fille et indique qu'elle débarrassera ses proches de sa présence bientôt. Quant à son mari, elle prétend qu'elle aurait pu éviter l'accident, qu'elle aurait dû lui conseiller d'aller voir un médecin. Il n'y a pas de délire.

La patiente fut hospitalisée, et une médication antidépressive tricyclique fut administrée. Elle présenta par la suite une amélioration importante dans les deux ou trois semaines qui suivirent.

L'importance d'illustrer et de discuter les vicissitudes du processus de deuil est capitale pour la compréhension du processus normal. Il permet de mettre en évidence des éléments qui normalement passent inaperçus.

CONCLUSION

En explorant le versant intrapsychique de la deuxième phase du deuil marquée d'une longue inhibition, nous avons escamoté la première phase, celle du choc et du déni. Ce point fut déjà détaillé par Bowlby [2] qui insista sur les aspects phylogénétiques et biologiques du deuil comme processus de survie contre la séparation et la rupture du lien primitif mère-enfant. Au contraire, dans cette deuxième phase, l'inévitabilité de la perte est acquise. La pulsion attachée à l'objet externe se déplace alors sur la représentation interne.

Tel que souligné dans les revues de Siggins [12] et Bowlby [2], la tradition psychanalytique insiste surtout sur l'introjection ou l'identification à la personne disparue. Cette insistance reste ferme mais confuse, selon la remarque de Freud : « Si pour une raison ou une autre, le Ça est obligé de renoncer à un objet sexuel, le Moi en subit souvent une transformation que nous ne pouvons décrire autrement qu'en disant que le Moi a retrouvé en lui-même l'objet perdu, sans pouvoir donner plus de détails sur les conditions dans lesquelles s'opère cette substitution » [6].

Jacobson [8] note que ce processus d'identification à l'objet peut se faire de différente façons, soit sur un mode régressif-fusionnel, soit sur un mode récupérateur-partiel. L'identification dans ce dernier cas est syntone au moi, liée aux « bons aspects » de l'object, souvent segmentaire et récupératrice d'une qualité dominante du décédé. Ce processus de réparation est fort différent de l'identification régressive, marquée par le sadisme, chez les mélancoliques. Il existe aussi une différence entre l'incorporation précoce de l'objet perdu et l'identification ultérieure à celui-ci. Abraham en parlant de l'objet qui n'est pas perdu mais vit en lui [1] réfère à notre avis à cette première phase où l'objet disparu, sous l'effet du choc et du déni initial est encore présent dans l'endeuillé. À ce stade, l'illusion de la présence joue beaucoup et ne sert qu'à protéger le moi contre l'intensité de l'affect comme si la perte n'était pas vraie. Cette incorporation joue essentiellement un rôle économique.

Par ailleurs, il reste probable que ces mécanismes ont des prototypes infantiles. On sait l'importance que M. Klein [9] accorde à la position dépressive du bébé vis-à-vis de laquelle le deuil ne serait qu'une réplique. Ainsi le développement du sens de la réalité présuppose un certain deuil narcissique par lequel l'omnipuissance infantile est perdue puis reprise dans une projection sur les parents dont la représentation grandiose est finalement perdue dans un deuil narcissique adolescent. Ainsi, si le moi survit à la réalité il peut survivre à l'objet dans le deuil.

Résumé

Les processus du deuil sont abordés sous la perspective du travail interne effectué durant l'inhibition de l'endeuillé. Les vicissitudes du processus sont illustrées par des vignettes cliniques.

Summary

The work of mourning is presented with emphasis on the second phase manifested clinically by pain and inhibition. Hypothetical internal mecanisms and discussed. Alterations of the process are illustrated with clinical material.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abraham, K.: Esquisse d'une histoire du développement de la libido basée sur la psychanalyse des troubles mentaux (1924). Œuvres complètes, tome II, Payot, Paris, 1973.
2. Bowlby, J.: Processes of Mourning. *Int. J. Psycho-Anal.*, **42:** 317-340, 1961.
3. Clayton, P., Desmarais, L. et Winokur, G.: A study of normal bereavement. *Amer. J. Psychiat.*, **125:** 168-178, 1968.
4. Deutsch, H.: Absence of grief. *Psychanalyt. Quart.*, **6:** 12-22, 1937.
5. Freud, S.: Mourning and Melancolia (1917). The Collected Papers of Sigmund Freud, Colliers Books, New York, 1963.
6. Freud, S.: Le moi et le ça (1923), p. 197. Essais de Psychanalyse. Petite bibliothèque Payot, Paris, 1968.
7. Hanus, M.: Les deuils pathologiques. *Confrontations psychiatriques*, **4:** 49-71, 1969.
8. Jacobson, E.: Critical evaluations of the paper by Siggins. *Intern. J. Psychiat.*, **5:** 439-441, 1967.
9. Klein, M.: Quelques conclusions théoriques au sujet de la vie émotionnelle des bébés. Développements de la Psychanalyse, éd. J. Rivière, P.V.F., 1966.
10. Lindemann, E.: Symptomatology and management of acute grief. *Am. J. Psychiatry*, **101:** 141-148, 1944.
11. Parkes, C.M.: Bereavement and mental illness. *Brit. J. Med. Psychol.*, **38:** 1-26, 1965.
12. Siggins, L.D.: Mourning: A critical survey of the literature. *Intern. J. Psychiat.*, **5:** 418-438, 1967.
13. Volkan, V.D.: Normal and pathological grief reactions — a guide for the family physician. *Virginia Med. Monthly*, **93:** 651-656, 1966.
14. Volkan, V.D.: The linking objects of Pathological Mourners. *Arch. Gen. Psychiat.*, **27:** 215-221, 1972.
15. Wretmark, G.: A study in grief reactions. *Acta Psychiat. Scand.*, **136**, 292-299, 1959.

L'ÉVOLUTION DE L'OPHTALMOLOGIE À MONTRÉAL : III *

Édouard DESJARDINS

LE DOCTEUR ALBERT J.B. ROLLAND (1861-1889)

La nomination en 1884 du docteur Albert J.B. Rolland au poste de directeur de la clinique d'oto-rhino-laryngologie du dispensaire ophtalmique de l'Hôtel-Dieu marque l'osmose qui, pendant de longues années, va unir l'ophtalmologie à l'oto-rhino-laryngologie.

Le prospectus annuel de l'École de médecine Victoria pour l'année 1888 annonce en effet que « L'École, grâce au bienveillant concours des religieuses de l'Hôtel-Dieu, vient d'organiser un nouveau dispensaire. Le docteur A.J.B. Rolland, à qui ce service a été confié, y donnera des cliniques sur les maladies des oreilles, du nez, de la gorge et du larynx auxquelles les étudiants pourront assister. Les étudiants y auront l'avantage de s'exercer au maniement de l'ophtalmologie et de suivre tous les cas » [1].

C'était pour ainsi dire l'annonce de la fin du règne de l'ophtalmologie comme organisme indépendant et exclusif. À partir de 1888, il y eut symbiose de toutes les spécialités médicales des maladies de la tête.

Le docteur Albert J.B. Rolland fut le premier membre du département d'ophtalmologie à étendre son champ d'action à l'oto-rhino.

Né à Montréal, le docteur Rolland fit toutes ses études primaires, secondaires et universitaires dans sa ville natale. Il obtint en 1886 un doctorat en médecine de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal; à cette époque, celle-ci était encore indépendante.

Dès qu'il eût son diplôme *ad practicandum*, le docteur Rolland décida de devenir ophtalmologiste. Sur les conseils des professeurs Desjardins et Foucher, il se dirigea vers Paris où il devint assidu aux cliniques de Fauvel, de Gougenheim et de Baratoux.

Il trouva une place dans le département d'ophtalmologie de l'Hôtel-Dieu dès son retour à Montréal, en 1887. Les promotions ne tardaient pas pendant ces derniers moments de l'École Victoria; ce qui explique l'accession rapide du docteur Rolland à un poste de commande. Malheureusement, il n'eut guère de temps à consacrer à son poste envié, car, de santé délicate, il mourut deux ans après son entrée en clientèle, soit en 1889.

Le docteur Maxime Beausoleil, un de ses collègues de l'Hôtel-Dieu, ne tarit pas d'éloges sur son collègue et ami. Il exprima son admiration pour Rolland dans les lignes qui suivent :

> Son caractère doux, aimable, ses manières urbaines engageaient l'estime de tous ceux qui venaient en contact avec lui. Il était un travailleur infatigable, un collaborateur assidu de la *Gazette Médicale de Montréal*. Il se complaisait dans le désordre du rédacteur en chef (M.B.). Il faisait partie du « Comité de pipe », c'est-à-dire de ceux qui étaient appelés les jeunes et (qui constituaient) l'espoir de l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal. Albert Rolland rêvait sans cesse de la future prospérité de l'École, car il était honnête, dévoué et loyal à son école [2].

En 1889, l'année de la mort du docteur Rolland, il y eut une lueur d'espoir d'un règlement équitable de la querelle universitaire Laval *versus* Montréal.

LE DOCTEUR GUILLAUME-HENRI DESJARDINS (1848-1915)

Le docteur Guillaume-Henri Desjardins est né à Terrebonne le 28 novembre 1848, du mariage de Pierre-Édouard Desjardins et de Joséphine Panneton. Il fit ses études secondaires au Collège Masson de Terrebonne; il s'inscrivit ensuite à l'École Victoria où il passa ses deux premières années de la médecine. À l'âge de 18 ans, il décida de s'enrôler dans le Corps des Zouaves Pontificaux Canadiens. Il prit part au combat de Castelfidardo et il fut témoin de la prise de Rome par les troupes de Garibaldi.

Il occupait alors le grade d'assistant chirurgien régimentaire. Ce titre lui valut l'admission à la Faculté de Médecine « La Sapienza » de Rome.

La guerre finie, Desjardins revint poursuivre ses études à l'École Victoria qui lui décerna son diplô-

* Suite des articles sur le même sujet parus en mai et juin 1976.

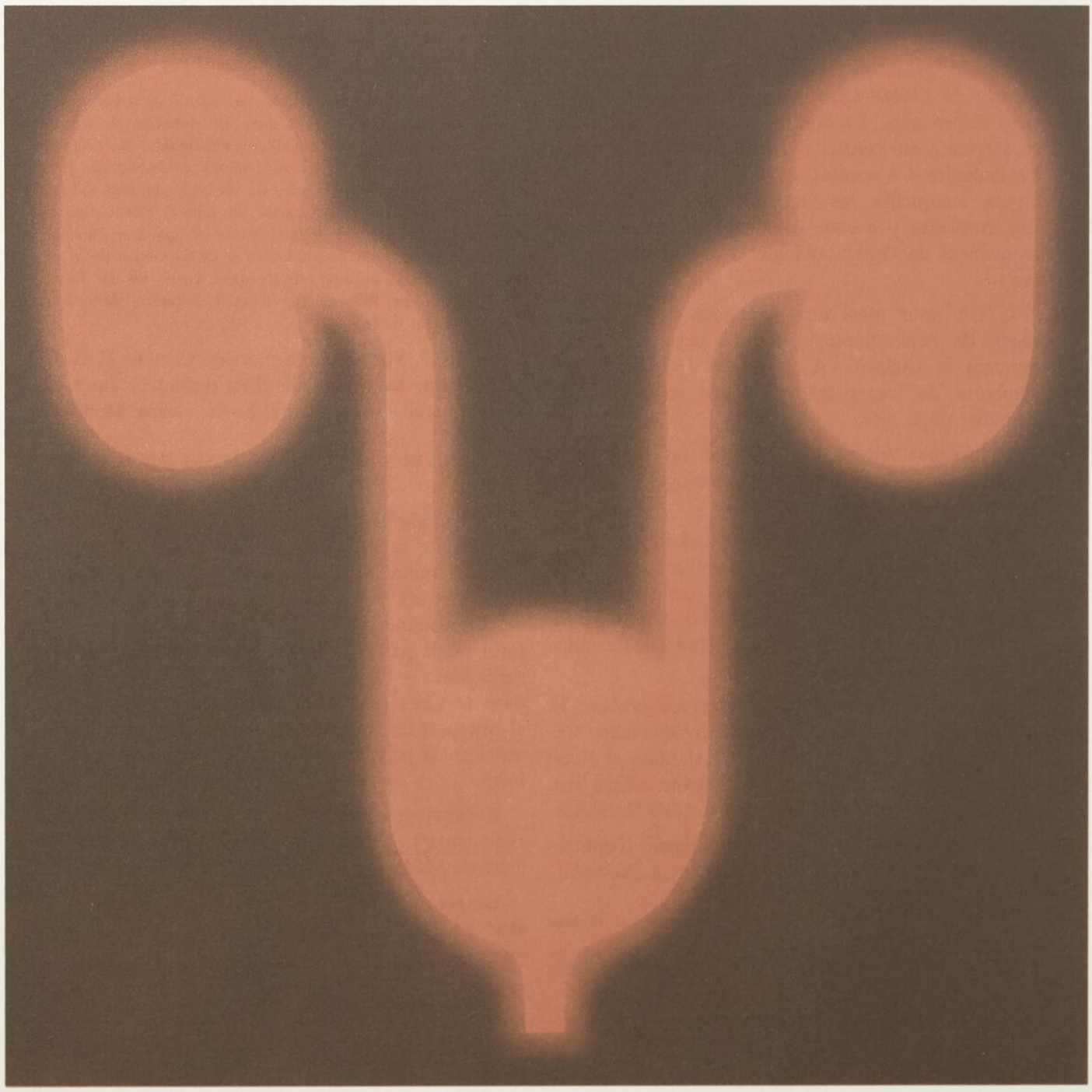
1. Prospectus annuel de l'Ecole de Médecine et de Chirurgie de Montréal affiliée à l'Université Victoria de Cobourg. Imp. de l'Etendard, Montréal, 1888.

2. Maxime Beausoleil — A.J.B. Rolland. *Gazette Médicale de Montréal*, 3: 562, 1889.

Bactrim* Roche®

De nombreuses études[1] ont démontré que **Bactrim* Roche®** s'est révélé plus efficace que l'ampicilline pour enrayer la bactériurie chronique

[1] J.A.M.A., 233, 5, 427-431 (1975)



Bactrim* Roche®

Résumé posologique

Indications
Infections suivantes causées par des organismes sensibles:
- Infections de l'appareil génito-urinaire; cystite, pyélonéphrite, urétrite (y compris l'urétrite blennorragique sans complications), prostatite, vaginite, cervicite et salpingite aiguës, récurrentes et chroniques
- Infections de l'appareil respiratoire supérieur et inférieur (en particulier la bronchite chronique, et y compris l'otite moyenne aiguë et chronique)
- Infections gastro-intestinales

N'est pas indiqué dans les infections à *Pseudomonas* ou à *Mycoplasma*, ni dans les infections virales.
Contre-indications
En présence de lésions graves du parenchyme hépatique, de dyscrasies sanguines ou d'hypersensibilité connue à la triméthoprime ou aux sulfamides, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, lorsque l'on ne peut déterminer régulièrement les concentrations sériques.
Ne doit pas être administré aux nouveau-nés (surtout les prématurés) pendant les premières semaines de vie.
À l'heure actuelle, il est contre-indiqué pendant la grossesse.
Réactions adverses
Les plus fréquentes: nausée, vomissements, troubles gastriques, rash.
Moins fréquentes: diarrhée, constipation, flatulence, anorexie, pyrosis, gastrite, gastro-entérite, urticaire, céphalée et altérations hépatiques (élévation anormale des phosphatases alcalines et des transaminases sériques).
Occasionnelles: glossite, oligurie, hématurie, tremblements, vertige, alopécie et élévation de l'azote uréique et de l'azote non protéique du sang et de la créatinine sérique.
Altérations hématologiques transitoires et réversibles, observées chez des vieillards surtout (principales: neutropénie et thrombocytopénie; plus rares: leucopénie, anémie aplasique ou hémolytique, agranulocytose et hypoplasie médullaire).
Précautions
Comme pour les autres sulfamides, il convient de mesurer les risques aux avantages prévus chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, d'obstruction des voies urinaires, de dyscrasies sanguines, d'allergie ou d'asthme bronchique.
Il faut garder à l'esprit la possibilité d'une surinfection par un organisme non sensible.
Posologie et administration
Enfants de moins de 12 ans:
Jeunes enfants – en fonction du poids
Moins de 2 ans – 2.5 ml de suspension, 2 fois par jour
2 à 5 ans – 2.5 à 5 ml de suspension ou 1 ou 2 comprimés pédiatriques, 2 fois par jour
6 à 12 ans – 5 à 10 ml de suspension ou 2 à 4 comprimés pédiatriques ou 1 comprimé pour adultes, 2 fois par jour
Adultes et enfants de 12 ans et plus:
Posologie ordinaire – 2 comprimés pour adultes, 2 fois par jour
Posologie minimum et traitement à long cours – 1 comprimé pour adultes, 2 fois par jour
Posologie maximum (infections graves) – 3 comprimés pour adultes, 2 fois par jour
Blennorragie sans complications – 2 comprimés pour adultes, 4 fois par jour, pendant 2 jours
Dans les infections urinaires aiguës; 2 comprimés, 2 fois par jour, jusqu'à ce que l'urine soit stérile.
Dans les cas chroniques, 1 comprimé, 2 fois par jour, à titre prophylactique.
Présentation
Suspension (aromatisée à l'anis). Chaque cuillerée à thé (5 ml) contient 40 mg de triméthoprime et 200 mg de sulfaméthoxazol. Flacons de 100 et 400 ml.
Comprimés pédiatriques contenant 20 mg de triméthoprime et 100 mg de sulfaméthoxazol. Flacons de 100 et 500.
Comprimés pour adultes contenant 80 mg de triméthoprime et 400 mg de sulfaméthoxazol. Flacons de 100 et 500.

Monographie disponible sur demande.

*Marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée
®Marque déposée

ROCHE® Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

me en 1876. Après une tentative d'exercice comme omnipraticien à Montréal, il accepta l'offre de son frère, le docteur Louis-Édouard Desjardins qui venait de fonder l'Institut Nazareth pour les aveugles.

Guillaume-Henri Desjardins épousa, le 4 février 1873, Virginie, fille de l'importateur Damase Masson et de Virginie Jobin.

Leur progéniture augmentant à un rythme accéléré, le docteur Guillaume-Henri Desjardins trouva bientôt la clientèle très astreignante et peu rémunératrice. Il décida d'abandonner temporairement l'ophtalmologie et de suivre le courant à la mode, soit l'exode vers les États de la Nouvelle-Angleterre. Guillaume-Henri Desjardins ouvrit alors un bureau de médecin à Boston. Il y passa dix années de son existence. Les débuts furent très pénibles et le docteur Desjardins reçut par la suite un accueil favorable de la clientèle. Il prit une part active aux organismes sociaux et professionnels; ce qui lui valut d'obtenir la présidence de la *Massachusetts Medical Society* et celle de la section bostonnaise de la Société Saint-Jean-Baptiste.

La mort de son épouse, en 1890, et la nostalgie du Canada eurent raison de la santé de Guillaume-Henri Desjardins qui crut qu'un retour au pays lui serait profitable à lui-même, à ses enfants et à sa seconde épouse, Joséphine Tebraham de Boston.

Il retrouva à Montréal son frère qui tenait toujours son bureau et donnait ses cliniques à l'Institut Ophtalmique, fondé en 1882-83, par les Sœurs Grises de Montréal et qui lui fit place à ses côtés tant à l'Hôtel-Dieu qu'à l'Institut Ophtalmique. Il fit de même pour le docteur Rodolphe Boulet qui arriva à l'Institut Ophtalmique vers la même époque. Le docteur Édouard Desjardins, professeur d'ophtalmologie, quitta peu après l'Institut Ophtalmique pour limiter ses activités à son enseignement, à sa clinique de l'Hôtel-Dieu et à sa clientèle privée qu'il recevait à sa résidence de la rue Bleury.

Le docteur Guillaume-Henri Desjardins abandonna tôt sa participation à l'Hôtel-Dieu et limita, pour cause de maladie, l'expansion de sa clientèle à son bureau de la rue Saint-Denis, angle du Carré Saint-Louis. Il prit sa retraite d'ailleurs en 1909.

En récompense de son service militaire dans l'Armée Pontificale, le docteur Guillaume-Henri Desjardins reçut, le 27 juin 1891, une médaille de bronze des mains du Général Charette. Il prononça la même année un vibrant discours à l'occasion d'un banquet donné aux survivants des 133 zouaves pontificaux qui s'étaient rassemblés autour de leur drapeau à l'Église Notre-Dame de Montréal, avant leur

départ pour Rome; ce drapeau leur avait été donné par Monseigneur Ignace Bourget.

Le docteur Guillaume-Henri Desjardins mourut en 1915 chez sa sœur, veuve du premier doyen de la Faculté de médecine après la fusion de l'École de médecine de Montréal et de la faculté de Laval, le docteur Louis-Benjamin Durocher.

LE DOCTEUR RODOLPHE BOULET (1867-1935)

Fils du docteur G. Boulet, qui pratiquait depuis 1854 à Joliette, le docteur Rodolphe Boulet, accomplit à Montréal une carrière professionnelle remarquable.

Ses études classiques poursuivies au collège de sa ville natale, Rodolphe Boulet fit sa médecine à l'Université Laval de Montréal. Attiré par l'ophtalmologie, il demanda et il obtint la faveur de passer son stage d'internat à l'hôpital Notre-Dame dans le service du professeur de clinique ophtalmologique, le docteur Arthur-Achille Foucher. Il se rendit ensuite à New York où il étudia à la New York Policlinic, des États-Unis, il passa à Paris. Orienté dans ce milieu par son maître Foucher, Rodolphe Boulet se dirigea vers les centres parisiens les mieux cotés; il fut élève de Wecker et de son assistant Massillon, tout en fréquentant les cliniques de Lubet-Barbon, d'Abadie, de Chatellier et de Panas de l'Hôtel-Dieu de Paris. Il occupa aussi le poste de chef de clinique à l'Hôpital des Quinze-Vingts pendant un an. Au bout de quelques années de formation postuniversitaire française, il décida de se rendre dans les milieux médicaux de Vienne, de Berlin. À Vienne, il suivit Politzer et Snitgler, Fuchs et Chiari de Berlin.

À son retour à Montréal, en 1893, il fut invité à participer aux activités de l'Institut Ophtalmique, fondé depuis déjà dix années et dirigé par le docteur L.E. Desjardins.

Ce dernier offrit une large hospitalité au docteur Boulet et l'accepta bientôt comme collaborateur à la clinique et à l'enseignement.

Boulet devint chef de l'Institut Ophtalmologique fondé par les Sœurs Grises rue Sainte-Catherine et situé à l'est de la rue Bleury.

Quand le docteur Desjardins retourna à sa clinique de l'Hôtel-Dieu, il offrit à Boulet de se joindre à son équipe de l'hôpital. Celui-ci accepta et fit partie du service d'ophtalmo-oto-rhino de 1901 à 1907.

Le docteur A.A. Foucher se chargea à cette époque de lui faciliter l'entrée dans le corps professoral de la Faculté de Médecine de Laval à Montréal. Nommé agrégé de clinique, il donna ses cours aux étudiants au dispensaire de l'Institut.

Le docteur Rodolphe Boulet participa à tous les mouvements sociaux de l'époque. Il recueillit des postes importants, dont la présidence du Collège des Médecins et Chirurgiens de la Province de Québec qu'il conserva pendant deux termes. Membre du Comité d'Études, il devint, au début du XX[e] siècle, l'un des propriétaires de L'Union Médicale du Canada où il publia quelques travaux remarqués. Le docteur Rodolphe Boulet, célibataire impénitent, se retira tôt de la pratique ophtalmo-oto-rhino-laryngologique. Il quitta Montréal pour la Suisse où il s'installa dans un chalet situé à Pangins, petit village niché sur la rive nord du Lac Leman, entre Genève et Lausanne.

Le doyen Albert LeSage écrivit à la mort de Boulet qu'il venait de perdre à peu d'intervalle deux amis, Louis de Lotbinière Harwood et Rodolphe Boulet qui « était une personnalité à part dans nos milieux médicaux et sociaux » [3].

LE DOCTEUR JULES JEHIN-PRUME

Le docteur Jules Jehin-Prume, fils du grand violoniste J. Jehin-Prume et de Rosalita Del Vecchio, belges d'origine, fit ses études à l'Université Laval de Montréal où il obtint son doctorat en 1892.

Le docteur Jules Jehin-Prume fit ses premières études de spécialisation en ophtalmologie dans le département de l'Hôtel-Dieu.

Il écrivit de nombreux articles scientifiques qui parurent dans L'Union Médicale du Canada et dans les autres revues scientifiques.

Aussi, en 1894, il publia un article sur l'arthrite tuberculeuse et un autre sur la mélanose; en 1895, il écrivit sur l'angine diphtérique classique et sur sa guérison par la sérothérapie; en 1896, il fournit un texte sur le traitement des affections syphilitiques; en 1897, il donna deux observations sur l'ophtalmologie: l'une sur les cataractes des deux yeux, l'autre sur l'absence congénitale des iris; en 1898 parut dans L'Union Médicale du Canada son dernier article sur l'opération de Mules.

Il décida, après quelques années de pratique à l'Hôtel-Dieu de Montréal, de se rendre à New York pour parfaire sa formation en ophtalmologie. Les maîtres qu'il suivit dans cet épisode de recyclage postuniversitaire l'encouragèrent à faire carrière à

3. Albert LeSage — Rodolphe Boulet. *Union Méd. Canada*, **64**: 113, février 1935.

New York. Il céda à leurs instances et ouvrit une clinique ophtalmique dans cette ville.

En 1904, les collègues de Montréal apprenaient que le docteur Jules Jehin-Prume avait accédé à la présidence du New York Optical Institute.

Dans un moment de détente, en 1903, le docteur Jules Jehin-Prume s'avisa d'écrire un roman feuilleton publié dans la Revue Médicale du Canada sous le titre de "Nelly Brown" [4]. Malheureusement, le roman n'eut pas un grand succès. Les intéressés pourront le consulter dans les bonnes bibliothèques qui ont donné asile aux médecins canadiens dont le violon d'Ingres fut le culte de la littérature.

Il est difficile de retracer la suite de la carrière du docteur Jules Jehin-Prume.

LE DOCTEUR CHRÉTIEN-ZAUGG (1865-1916)

Le docteur Arthur-Avila Chrétien-Zaugg était le fils de Joseph Chrétien-Zaugg, marchand de Montréal d'origine suisse, et de Marguerite Guimond. Il fit ses études aux collèges Sainte-Thérèse et Sainte-Marie.

En 1882, il entra à l'École de Médecine et de Chirurgie de Montréal; il reçut son doctorat en 1886.

Il partit pour l'Europe où il étudia à Paris la spécialité des yeux, des oreilles et du nez sous la tutelle des professeurs de Wecker et Masselon en ophtalmologie et Chatellier en oto-rhino.

Le docteur Chrétien-Zaugg passa huit années en France. Il travailla pendant de longs mois avec Masselon à la rédaction du *Traité de de Wecker*. Celui-ci avait jugé l'élève à sa pleine valeur et l'avait fait nommer chef de sa clinique.

De retour à Montréal en 1894, le docteur Chrétien-Zaugg entra dans le service de l'Hôtel-Dieu de Montréal où il participa à l'enseignement clinique jusqu'en 1901.

Il se retira alors de l'Hôtel-Dieu et consacra ses heures de travail à sa clinique privée.

> Sa réputation grandit avec une rapidité étonnante, sa renommée s'étendit dans tout le pays. On se souvient encore des files de voitures qui stationnaient à la porte de ses bureaux de la rue Sherbrooke. Durant des années, il fut le spécialiste en vogue; les malades succédaient aux malades, les salles d'attente étaient combles et en 1916, les clients montaient toujours la garde dans ses salons d'attente. Homme de science tout simplement, il possédait une qualité extraordinaire, il exerçait une sorte de fascination sur ses clients; il semblait les électriser [5].

4. Jules Jehin-Prume — Une nouvelle: Nelly Brown. *Revue Médicale du Canada*, 7: 14 et suite, juillet 1903, Montréal.
5. Adrien Plouffe — Le docteur Chrétien-Zaugg. *Union Méd. Canada*, 45: 188-190, 1916.

Dans l'épilepsie
Tégrétol®
maîtrise les crises et atténue les troubles du caractère

Références bibliographiques
1 Livingston, S. F.: Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence, Charles C. Thomas, 1972.
2 Rodin, E. A., Rim, G. S. et Rennick, P.: Abstract from Program of the American Epilepsy Society Annual Meeting (6 déc.) 1973, N.Y.
3 Livingston, S. F. et coll.: Carbamazepine (Tegretol) in Epilepsy Nine Year Follow-up Study with Special Emphasis on Untoward Reactions, Dis. Nerv. System 35:103-107 (mars) 1974.

Guide de prescription
Tégrétol® 200 mg
Anticonvulsivant
Propriétés
Le Tégrétol exerce un effet anticonvulsif démontré. Le Tégrétol est également doué d'une action psychotrope distincte, qui améliore l'humeur et diminue l'irritabilité lorsque l'épilepsie s'accompagne de troubles de comportement ou de personnalité. Le Tégrétol supprime ou atténue la douleur dans la névralgie du trijumeau, habituellement en 24 à 48 heures.
Indications
a) *Epilepsie*
Epilepsie temporale (psychomotrice); comme adjuvant dans l'épilepsie secondaire ou partielle à symptomatologie élaborée, ou dans les crises secondairement généralisées.
b) *Névralgie*
Névralgie du trijumeau (tic douloureux); névralgie glosso-pharyngienne.
Posologie
On recommande un régime posologique que l'on augmentera graduellement, en fonction des besoins individuels. Lorsqu'on ajoute ou substitue le Tégrétol à un autre traitement anticonvulsif, on doit réduire graduellement la posologie de l'autre, ou des autres médicaments.
Épilepsie
Dose d'attaque: ½ - 1 comprimé (100 - 200 mg) deux fois par jour; augmenter durant 4 à 6 jours jusqu'à détermination de la posologie qui procure un effet optimal (habituellement 3 comprimés par jour).
Névralgie du trijumeau
Dose d'attaque: 200 mg par jour divisés en prises de 100 mg (½ comprimé); augmenter d'un comprimé (200 mg) par jour jusqu'à soulagement de la douleur. Il n'est pas recommandé de dépasser 6 comprimés (1200 mg) par jour.
La posologie doit toujours se limiter à la plus petite dose efficace possible.
Réactions adverses
Les réactions adverses les plus fréquemment signalées sont les suivantes: somnolence, troubles de l'accommodation, vertiges, étourdissements et troubles gastro-intestinaux. Ces réactions n'apparaissent habituellement qu'à la phase initiale du traitement et une posologie faible au départ, si elle n'empêche pas entièrement ces réactions, peut souvent les réduire au minimum. Des effets sur l'hématopoïèse, la peau, les systèmes génito-urinaire et circulatoire, ont été signalés bien que rarement. Les réactions adverses les plus graves, qui peuvent exiger l'arrêt du traitement, intéressent les systèmes hématologique (dyscrasies sanguines comprises), hépatique (y compris l'ictère), cutané, neurologique, cardio-vasculaire, génito-urinaire, gastro-intestinal et oculaire. Effets divers, dont fièvre et frissons, lymphadénopathie, douleurs articulaires et musculaires, crampes dans les jambes et conjonctivite.
Précautions à observer
On doit exercer une surveillance clinique très suivie et faire les épreuves de laboratoire habituelles avant et durant tout le traitement. La prudence s'impose chez les patients qui présentent une augmentation de la pression oculaire ou une rétention urinaire, et aussi en présence d'antécédents de maladie coronarienne, de cardiopathie organique ou d'insuffisance cardiaque avec oedème. Possibilité d'agitation et de confusion chez les vieillards, ou de réveil d'une psychose latente.
Contre-indications
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (deux semaines doivent s'écouler entre la dernière dose de l'inhibiteur de la MAO et la première de Tégrétol); le premier trimestre de grossesse; les mères qui allaitent; patients avec antécédents de maladie hépatique ou troubles sanguins graves, ou hypersensibilité connue aux composés tricycliques. Le Tégrétol ne doit pas être administré aux femmes capables de fécondité à moins que, dans l'opinion du médecin traitant, ses avantages thérapeutiques l'emportent sur les risques possibles pour le foetus advenant une grossesse.
Mises en garde
Au cours de l'administration du Tégrétol, des réactions adverses graves, quoique peu fréquentes, ont été signalées: agranulocytose et anémie aplastique avec, dans quelques cas, issue fatale; leucopénie, thrombocytopénie et ictères hépatocellulaire et cholestatique ont aussi été signalés. Il importe donc d'employer le Tégrétol avec prudence et d'exercer une surveillance constante du malade par des analyses de laboratoire et des examens cliniques fréquents afin de dépister aussitôt que possible tout signe ou symptôme de dyscrasie sanguine.
Traitement de l'intoxication
Aucun antidote spécifique n'est connu.
Présentation
Tégrétol 200 mg:
Chaque comprimé rond, blanc, rainuré dans un sens et portant le sceau , renferme 200 mg de carbamazépine.
Flacons de 50 et 500.
Renseignements complets sur demande.

Geigy
Dorval, P.Q. H9S 1B1
G-5052

Peu avant sa mort, il se plaignait: « Ah! je devrais écrire. Je sens que je me rouille. Autrefois à Paris, c'était un plaisir de travailler... Ici, le temps manque » [6].

Il mourut le 15 février 1916.

LE DOCTEUR ÉDOUARD-ÉTIENNE LAURENT (1861-1939)

Né à Louiseville le 1er décembre 1861 du mariage d'Étienne Laurent, cultivateur, et d'Emélie Dionne, Édouard-Étienne Laurent commença ses études classiques au Séminaire de Nicolet en 1873 et les termina au Séminaire de Trois-Rivières en 1881.

Il fit ses études médicales à l'École Victoria où il gradua en 1888 avec le titre de docteur en médecine.

Il fut accepté la même année comme interne à l'Hôtel-Dieu où il succéda au docteur Théotime Couture, qui laissa sa nouvelle profession pour entrer chez les Jésuites.

Le docteur Laurent ne recevant aucune aide de sa famille, dut se débrouiller pour gagner sa vie. Par bonheur, il avait étudié la télégraphie à son cours de physique et il avait joué le rôle de clerc-dentiste pendant les vacances auprès du dentiste de Louiseville. Ces connaissances lui facilitèrent un poste d'assistant chez le dentiste Young, de la rue Notre-Dame, où il allait tous les jours pendant ses heures de loisir et les jours de congé. Il trouva aussi un emploi auprès de la Compagnie Great Western où il passait une partie de ses nuits à acheminer et à recevoir les télégrammes.

À la fin de son internat, il fut nommé professeur de botanique et d'histologie à l'École de Médecine. Puis il s'installa à la Pointe Saint-Charles, rue Centre.

Le docteur Dubé a souligné dans sa nécrologie qu'il était un des premiers médecins de Montréal à posséder son propre laboratoire d'analyses chimiques et bactériologiques.

Il était également assistant-chirurgien du docteur Lapthorn, gynécologue qui avait son hôpital privé rue Bishop.

Il travailla sans relâche pendant quinze ans, puis partit pour l'Europe étudier l'ophtalmologie. Il passa deux ans auprès du professeur Lermoyer.

Revenu à Montréal en 1907, il s'installa rue Sherbrooke ouest.

Le docteur Laurent fut le premier ophtalmo-oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Sainte-Justine, situé alors rue Delorimier.

Grand admirateur des auteurs classiques, il était poète à ses heures et il publia plusieurs pièces de vers que L'Union Médicale du Canada reproduisit en mai 1939 [7].

Le docteur Laurent, qui signait ses poèmes du pseudonyme de Jean Nicot, mourut le 26 mars 1939.

LES DOCTEURS AUGUSTE ET PHILIPPE PANNETON (1888-1966) — (1895-1960)

L'histoire de la profession a relaté à plusieurs reprises une tendance marquée au choix de la médecine chez plusieurs membres d'une même famille. Il est rare toutefois que deux frères médecins soient également tous deux écrivains et qu'ils aient, l'un et l'autre, publié de nombreux volumes. C'est le cas des frères Panneton. L'aîné Auguste signa ses œuvres: Sylvain et le cadet Philippe choisit: Ringuet pour son nom de plume.

Auguste et Philippe Panneton naquirent aux Trois-Rivières; leur père Ephrem était médecin et diplômé en 1882 de l'École de médecine Victoria de Montréal; Auguste, né en 1888, suivit les traces de son père et il fit ses études de Médecine à l'Université Laval de Montréal, promotion de 1912; Philippe, né le 30 avril 1895, fut élève de la Faculté de Laval à Montréal où il obtint son doctorat en 1919.

Si Ringuet eut une carrière polyvalente, puisqu'il fut professeur d'oto-rhino-laryngologie, professeur d'histoire de la médecine, écrivain et ambassadeur du Canada au Brésil et au Portugal où il mourut le 30 décembre 1960, Sylvain eut aussi une existence variée, car à ses activités professionnelles d'oto-rhino-laryngologie, il participa à la fondation d'associations professionnelles et il adopta un second métier: celui d'écrivain. Sylvain manifesta toujours une grande prédilection pour la nature et, dans presque tous ses livres, il rendit en prose des poèmes à l'adresse des beautés naturelles de la Mauricie. Dès 1932, il publia: *En flânant dans les Portages.* L'année suivante, *Mon petit pays* parut; *Dans le bois, Le long de la route, Au fil de l'eau, Horizons mauriciens, Pochades* apparurent en librairie en 1940, 1946, 1950, 1962 et 1964. Les derniers volumes s'intitulaient: *La vie médicale au Vieux Trois-Rivières* et *Par les chemins qui marchent;* ils sont datés: 1965.

L'œuvre littéraire de Sylvain est importante. En plus de décrire les délices des sous-bois, il a consacré de nombreuses pages à la vie quotidienne de sa ville natale; il a décrit les moyens de communication qui la réunissaient à Québec, en aval, et à Montréal, en amont.

6. *Ibid.*

7. Edmond Dubé — Le docteur Laurent. *Union Méd. Canada,* 67: 577-578, mai 1939.

CONTRACEPTIF ORAL

Pr Anoryol®

ETHINYL ESTRADIOL ..... 0.05 mg
DIACÉTATE D'ÉTHYNODIOL ..... 0.5 mg

ANORYOL est un contraceptif oral combiné à formule équilibrée dont la teneur en oestrogène et en progestine offre une efficacité comparable à plusieurs préparations combinées à plus fort dosage.

Le choix d'un contraceptif oral devant être fait en fonction des caractérisques hormonales de la patiente et du contraceptif oral, il convient de connaître l'activité globale des différents contraceptifs oraux disponibles. Dans le tableau suivant, on compare l'activité de plusieurs contraceptifs en fonction de leur index pyknotique i.e. l'activité oestrogénique globale d'un anovulant: plus cet index est élevé, plus l'activité oestrogénique est forte mais plus l'effet progestatif est faible et inversement.

INDEX PYKNOTIQUE DES DIVERS CONTRACEPTIFS ORAUX (Modifié d'Heber, 1973)

	Progestine (mg)		Oestrogène (mcg)		Index pyknotique
Ovral	0.5	dl-norgestrel	50	éthinyl estradiol	6.4
Demulen	1.0	diacétate d'éthynodiol	50	éthinyl estradiol	8.8
Lyndiol	2.5	lynestrol	75	mestranol	9.8
Ovulen 1 mg	1.0	diacétate d'éthynodiol	100	mestranol	10.9
ANORYOL	0.5	diacétate d'éthynodiol	50	éthinyl estradiol	13.0
Norinyl 1	1.0	noréthindrone	50	mestranol	14.2
Ortho-Novum 1/50	1.0	noréthindrone	50	mestranol	14.2
Norlestrin 1 mg	1.0	acétate de noréthindrone	50	éthinyl estradiol	14.6
Enovid-E; Novinol	2.5	noréthynodrel	100	mestranol	18.4
Ovulen 0.5 mg	0.5	diacétate d'éthynodiol	100	mestranol	20.8

Activité progestative croissante ↑
Activité oestrogénique croissante ↓

La plupart des patientes ne présentent pas de symptômes manifestes de déséquilibre hormonal et c'est pourquoi un contraceptif oral à composition hormonale équilibrée, tel qu'ANORYOL, constitue un traitement de choix.

FORMULE: ANORYOL-21 & 28 — Par comprimé blanc: Diacétate d'éthynodiol 0.5 mg, éthinyl estradiol 0.05 mg. Anoryol-28 contient en plus 7 comprimés roses contenant des ingrédients inertes.

INDICATIONS: Contraception orale.

CONTRE-INDICATIONS: Soudure incomplète des épiphyses; présence de tumeurs malignes du sein ou des organes génitaux; présence de dysfonctionnement important du foie ou d'antécédents d'ictère cholostatique; période d'allaitement au sein; antécédents de thrombophlébites, de maladies thromboemboliques ou de thrombose coronarienne; présence d'hémorragie vaginale non diagnostiquée; antécédents d'accidents cérébro-vasculaires, lésions occulaires comme perte partielle ou complète de la vue; défection du champ visuel ou diplopie originant de troubles ophtalmiques vasculaires; possibilité de grossesse.

POSOLOGIE: Prendre un comprimé blanc par jour pendant 21 jours consécutifs commençant le 5ième jour du cycle menstruel, que le flot menstruel soit arrêté ou non. ANORYOL-21: Arrêter le traitement durant 7 jours puis recommencer un nouveau cycle de 21 jours. ANORYOL-28: Prendre un comprimé rose durant les 7 jours suivants puis recommencer immédiatement un nouveau traitement en commençant par les comprimés blancs.



Desbergers Limitée
Montréal Canada

ACIM

Remboursé par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec
et le PARCOST de l'Ontario.

Tinactin*
(tolnaftate)
une équipe gagnante



TINACTIN, le fongicide qui détruit pratiquement tous les champignons pathogènes à la surface du corps entier. TINACTIN agit rapidement pour soulager des démangeaisons et des sensations de brûlure. Souvent en 24 heures. Les lésions de la teigne disparaissent souvent en deux semaines seulement. TINACTIN est un produit d'efficacité éprouvée en traitement clinique à longue et à courte échéance. On ne connaît aucune contre-indication à l'emploi de TINACTIN.
TINACTIN en poudre, crème et solution: une équipe gagnante.

Fournisseur officiel des Jeux Olympiques de 1976

*Marque déposée

Tinactin

DESCRIPTION:
La crème TINACTIN est titrée à 10 mg/g (1%) de tolnaftate dans un excipient hydro-soluble non gras. La solution TINACTIN à 1% est titrée à 10 mg/ml de tolnaftate. La poudre TINACTIN est dosée à 10 mg/g (1%) de tolnaftate.

INDICATIONS:
Tinactin est indiqué pour le traitement de nombreuses infections fongiques superficielles comme le tinea pedis, le tinea corporis, tinea cruris, tinea barbae et tinea versicolor, causés par des dermatophytes tels que T. mentagrophytes, T. rubrum, E. floccosum, M. canis et M. Furfur. Tinactin existe sous forme de crème (1%), de solution (1%) et de poudre (1%). La poudre peut être utile à titre prophylactique pour saupoudrer les bas et les chaussures.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:
Crème Tinactin—Appliquer une légère couche deux fois par jour sur la région affectée et masser légèrement jusqu'à ce qu'elle disparaisse. Solution Tinactin—Appliquer 1 ou 2 gouttes sur une surface affectée de la grandeur de la main, 2 fois par jour. Poudre Tinactin—Saupoudrer légèrement sur la région affectée 2 fois par jour et frotter doucement pour faire pénétrer dans les lésions. En de nombreux cas, les lésions commencent à régresser en l'espace d'une semaine de traitement et disparaissent complètement deux à quatre semaines après le début du traitement. La poudre TINACTIN saupoudrée périodiquement dans les bas et les chaussures peut contribuer à prévenir les récidives d'infections.

CONTRE-INDICATIONS:
On n'en connaît aucune.

PRÉSENTATION:
Crème Tinactin à 1%, tube de 15 g. Solution Tinactin à 1%, flacons compte-gouttes en plastique contenant 15 ml. Poudre Tinactin à 1%, tube de plastique de 30 g.

Documentation complète sur demande à:

SCHERING
Corporation Limited
Pointe Claire, Québec, H9R 1B4

Sylvain a parlé des médecins trifluviens avant et après la conquête, en particulier: Charles Alavoine, Pierre de Sales Laterrière et Kimber. Grâce à Sylvain, l'Hôtel-Dieu et l'Hôpital Saint-Joseph des Trois-Rivières n'ont plus de secrets.

Ringuet est un écrivain différent de Sylvain. Professeur d'histoire à la Faculté de Médecine de Montréal, il fut tenté d'écrire sur les événements du passé, d'où naquit à Montréal, en 1943, son volume: *Un monde était leur empire.*

Membre de la Tribu du Casoar, sous-groupe de l'Arche, il publia en collaboration avec Louis Francœur un volume satirique: *Littérature à la manière de...* C'était en 1924; Ringuet revenait de Paris où il avait parfait son éducation oto-rhino-laryngologique et complété sa culture générale, sans pour autant renier son appartenance au groupe littéraire dont il fut, alors qu'il étudiait la médecine.

> ... Pour revenir aux Casoars et à l'Arche ... je n'ai rien connu de plus disparate que ce groupe de jadis ... Les uns ayant un penchant vers la bouteille, qu'elle fut de bière ou de whisky; les autres abstèmes ou quasi. Les uns, bien vêtus et bien nourris, issus de parents à l'aise; les autres connaissant les fins du mois catastrophiques et l'art de taper les amis. Les uns, inscrits de bonne foi à l'Université, destinés à une carrière fructueuse dans le droit ou la médecine; les autres ignorant les corridors obscurs de l'immeuble universitaire de la rue Saint-Denis, qu'est-ce donc qui nous rassemblait ? En apparence, c'était un souci scandaleux à cette époque, de culture intellectuelle, musique, littérature, arts plastiques... L'Arche ! vaisseau de notre isolement volontaire dans le déluge du banal qui, à notre avis, submergeait le monde entier, sauf bien entendu, nous et nos pareils... située sur la vieille rue Notre-Dame dans un immeuble centenaire... Chacun (des membres de la Tribu) se choisit... un surnom mystérieux, symbolique, sonore avec un adjectif accolé qui en ferait ressortir la splendeur... Je serais le Sphinx d'Halifax. Pourquoi ? Simplement pour la musique finale des deux X terminaux... Ce milieu funambulesque eut sur chacun une influence que je qualifierai sans scrupule de bénéfique. Tous en gardèrent le goût des choses de l'esprit... Un certain nombre d'entre nous auront même donné des œuvres d'une valeur relative, peut-être, mais qui représente un apport appréciable dans notre bagage national jusque là si maigre. Des vers parfois. De la prose pour certains. Mais surtout, je le répète, une attitude de l'esprit, le goût de la culture, de l'humanisme [8].

Ces extraits, généreusement empruntés à un volume posthume: *Confidences,* œuvre de l'épouse de Philippe, France Panneton, présentent un témoignage vivant de l'époque qui précéda la révolution tranquille. Les pensées dominantes de Ringuet y sont

8. Ringuet — Confidences. Fides, Montréal, 1965, p. 53, 54, 55, 56.

inscrites en clair et en gros plan: la culture, l'humanisme.

L'œuvre de Ringuet qui obtint le plus de retentissement fut sans contredit: *Trente arpents* qui parut chez Flammarion de Paris, en 1938. *L'Héritage* (1946), *Fausse monnaie* (1947), *Le poids du jour* (1949) suivirent *Un monde était leur empire* (1946). Sauf cette dernière œuvre d'influence historique, les autres livres de Ringuet tenaient de la nouvelle, du roman ou de l'essai; travaux de fiction, ils étaient profondément marqués du souci capital de Ringuet: faire passer le message humanitaire au travers d'intrigues mondaines ou sociales.

Les critiques qualifiés ont rendu hommage à Sylvain et à Ringuet. Les hommes de lettres ont, en plus, accepté Ringuet au sein de l'Académie canadienne-française.

Le tandem Sylvain-Ringuet fut la seule équipe familiale à triompher dans tous les concours: professionnels et littéraires. Avant tout, ils ont honoré l'oto-rhino-laryngologie.

LE DOCTEUR FRANÇOIS BADEAUX

François Badeaux, né aux Trois-Rivières en 1899 et bachelier ès arts du collège de cette ville, s'inscrivit dès juin 1918 à la Faculté de Médecine de l'Université Laval de Québec.

En 1919, François Badeaux était au nombre de la vingtaine de collègues qui permutèrent de Laval à l'Université de Montréal. L'attirance vers la métropole était explicable chez François Badeaux, car déjà son frère Georges s'était taillé une belle réputation en ophtalmo-oto-rhino-laryngologie; la société des frères Badeaux s'inscrit à l'origine de la médecine de groupe.

En 1921, François Badeaux obtint le privilège exceptionnel d'être admis comme interne à l'Hôtel-Dieu de Montréal.

François Badeaux s'orienta tôt vers l'ophtalmologie où il trouva des maîtres compétents en Albert LaSalle, J.N. Roy, Martel, Bousquet et Guertin.

Le diplôme de médecin conférait le droit d'exercice, mais François Badeaux désirait plus et il voulait à tout prix acquérir la compétence nécessaire dans la sphère qui l'intéressait. Comme tous ceux de l'époque, il pensa à Paris qui était le centre d'attraction culturelle, le foyer de l'enseignement scientifique médical, l'axe de toute formation chirurgicale; hélas! le sauf-conduit indispensable lui faisait défaut. L'Hôtel-Dieu de Montréal fournissait bien la science et deux repas par jour, mais pas de gîte, ni de compensation pécuniaire. Par contre, l'hôpital Normand-Cross des Trois-Rivières offrait le complément indispensable à la réalisation des désirs matériels. La tentation était trop belle et François Badeaux passa un an à l'hôpital Normand-Cross.

À Paris, François Badeaux suivit assidûment le service de Morax et la clinique des Quinze-vingts. Morax l'orienta particulièrement en recherches sur les yeux rouges. Le 16e arrondissement de Paris conquit François Badeaux, car douze mois durant il habita rue Keppler; cet éloignement du Quartier latin fit qu'il se mêla peu à ses collègues de Montréal ou/et Québec; d'ailleurs, on ne devenait pas facilement son intime, ni son confident. Il trouva à Paris le climat naturel à l'éclosion de ses multiples talents. Dessinateur autodidacte, peintre dans l'âme, il ne bouda pas la visite des musées et des monuments historiques; il se livra sans répit à la recherche de la culture artistique, sans négliger pour autant son avoir médical. La vie parisienne ne dura qu'un an et, le 15 août 1924, il dit adieu au laboratoire de Morax et à ses recherches en cours et s'embarqua pour le Canada.

L'Hôtel-Dieu de Montréal, comme à l'accoutumée, ne lui ouvrit pas ses portes à larges battants; c'était l'ère de l'ostracisme, face à l'invasion par les Anciens d'Europe et de l'asservissement à un postulat imposé d'office à ceux qui sollicitaient leur admission dans le cénacle. La chance inespérée des départs successifs du professeur J.N. Roy pour l'hôpital Notre-Dame, des docteurs Martel pour l'hôpital Saint-Luc et Guertin pour l'hôpital Sainte-Jeanne d'Arc rompit l'ordre déjà établi; il fallut combler un vide; le besoin d'un assistant se fit sentir. François Badeaux brûla les étapes et se retrouva bénévole dans le service du professeur Albert LaSalle; entre temps, Georges, son frère, quitta le bureau de son chef et s'installa avec François, l'un voué aux maladies de l'ouïe, du nez et du larynx, l'autre limité aux soins oculaires.

François Badeaux, touché durement en 1927 et 1928 par une infection sérieuse, crut bon de limiter tôt ses activités; il n'en consacra pas moins de longues heures à la rédaction d'excellents travaux qui parurent dans L'Union Médicale du Canada et dans le Journal de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

Le docteur Paul-Ernest Bousquet, succédant en 1932 au docteur Albert LaSalle, devint le chef de François Badeaux; l'un et l'autre avaient, à des degrés divers, des traits de caractère qui s'apparentaient étrangement et qui s'accordaient difficilement. L'enjeu apparaît banal, vu à l'optique nouvelle; le retour au passé et la division du service en deux sections séparées: les yeux d'un côté, l'oto-rhino



Bon Appétit!

ENTOZYME® supplément d'enzymes digestifs
DONNAZYME® eupeptique, sédatif antispasmodique

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

Pour de plus amples informations, consultez la documentation sur ces produits ou le COMPENDIUM.

de l'autre souhaités par le benjamin lui valurent l'ire de son aîné.

Le docteur Bousquet, chef dynamique et peu porté aux concessions, était ferme et bien en place, soutenu par des collègues puissants et honorés d'une clientèle choisie; François Badeaux, assistant combatif, fort de certaines influences, récusait le principe d'autorité d'usage immémorial dans nos organismes nationaux et prônait le droit à la liberté d'expression. Le triomphe de la tradition valut la mise à l'écart temporaire du contestaire. Les années passèrent; à la mort du docteur Bousquet, François Badeaux partagea d'abord la responsabilité du service avec le docteur Louis-de-Gonzague Joubert; puis, le poste de chef de la section d'ophtalmologie et de professeur titulaire d'ophtalmologie à l'Université de Montréal lui fut octroyé le 6 juin 1944.

De nouveaux problèmes firent que François Badeaux s'éloigna du département dont il avait la charge.

Son enseignement clair et objectif était agrémenté de nombreuses planches oculaires en couleur dont il était l'auteur; membre du Conseil de la Faculté, il se montra peu loquace; les problèmes universitaires ne surent jamais le passionner.

François Badeaux avait l'étoffe voulue; une habileté naturelle lui facilitait le travail; ses gestes opératoires étaient soignés et exécutés avec délicatesse; il fut tenté de s'orienter vers la chirurgie plastique de la face; Morestin de Genève était un maître qui l'inspirait.

Esthète, il vouait un culte à la beauté; dilettante, il cultiva avec soin une voix de ténor qui n'était pas sans charme; son ami Paul Gouin le convertit à la vocation historique et il se passionnait pour la petite histoire du Canada. Il maniait l'humour avec une ironie souvent mordante.

François Badeaux est une figure typique qui sort de l'ordinaire; peu l'ont connu sous son véritable jour et ont su le comprendre. Comblé à sa naissance de dons généreux, il a pris de la vie ce qu'elle avait de meilleur. Aimé de ses malades, ami d'un commerce difficile, collègue peu familier, confrère résolument passif aux réunions corporatives, François Badeaux a minimisé — et cela semble un choc en retour — la tâche qui l'attendait; une défaillance de son autocritique l'a conduit à mettre un frein au déploiement de ses talents au moment précis où il pouvait parler d'autorité. Apparemment allergique au travail d'équipe, il a fait cavalier seul. Chef sans troupe, il s'est replié sur lui-même.

Des années durant, il avait trouvé la compensation nécessaire, alors qu'il se retrouvait pendant les beaux jours à l'ombre du vieux moulin de Saint-Sulpice; il se sentait alors détaché de ces liens qui rappetissent le sens de l'existence. La contemplation du grand fleuve, les vieux livres, une toile et un pinceau, des sons harmonieux, l'ambiance du foyer, une authentique spiritualité, la conversion à l'histoire lui apportaient une certaine détente.

(à suivre)



lorsque l'oreille externe ou la chambre antérieure de l'oeil sont menacées d'une inflammation ou d'une infection

Neo-Cortef

gouttes oto-ophtalmiques

Composition par ml:
Acétate d'hydrocortisone ..... 15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine ..... 5 mg
(corr. à 3.5 mg de néomycine base)

Présentation: Concentration à 1.5%, en flacons compte-gouttes de 5 ml.

Mode d'emploi: OEIL—Comme traitement d'attaque, instiller 1 ou 2 gouttes, toutes les heures pendant la journée et toutes les deux heures pendant la nuit. Une fois l'amélioration obtenue, réduire à 1 goutte trois ou quatre fois par jour. OREILLE—2 ou 3 gouttes dans le conduit auditif externe, deux ou trois fois par jour.

Neo-Cortef

onguent oto-ophtalmique

Composition par gramme:
Acétate d'hydrocortisone ..... 5 mg (0.5%)
ou 15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine ..... 5 mg
(corr. à 3.5 mg de néomycine base)

Présentation: Concentrations à 0.5% et 1.5%, en tubes de 3 g avec bec applicateur.

Mode d'emploi: OEIL—3 ou 4 applications par jour. OREILLE—1 à 3 applications par jour dans le conduit auditif externe.

Contre-indications: Affections virales de la cornée et de la conjonctive; tuberculose oculaire; affections fongiques de l'oeil; infections purulentes aiguës et non traitées des yeux qui, comme d'autres affections d'origine microbienne, peuvent être dissimulées ou aggravées par le corticoïde.

Avertissement: L'emploi ophtalmique prolongé de corticostéroïdes peut entraîner, chez certains sujets, une augmentation de la pression intra-oculaire et, dans les affections causant un amincissement de la cornée, provoquer une perforation. Une documentation détaillée sur les réactions secondaires, les précautions, etc . . . est envoyée sur demande.

ACIM

731 MARQUE DÉPOSÉE: NEO-CORTEF CF 6849.2

Upjohn

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

revue de livres

J.L. AMIEL, J. ROUESSÉ et D. MACHOVER — **Abrégé de cancérologie.** Édit. Masson, Paris, 1976.

L'équipe de l'Institut Gustave Roussy sous la direction de Jean-Louis Amiel, de Jacques Rouessé et de David Machover nous propose cet opuscule intitulé « Abrégé de cancérologie ». Les données sur ce sujet sont vastes et habituellement disséminées dans des volumineux ouvrages spécialisés traitant du cancer d'un organe en particulier. Cela rebute non seulement l'étudiant et le généraliste mais aussi le spécialiste qui s'adonne à une discipline autre que celle de la cancérologie. Cet abrégé qui tout de même comprend 281 pages comble cette lacune.

Deux grandes parties forment cet ouvrage. Dans la première, les auteurs y exposent les principes généraux de la cancérologie. La connaissance de ces éléments fondamentaux est indispensable à la maîtrise ou à la compréhension des principes qui régissent les différents cancers. Ainsi, le chapitre premier traite de l'origine de la cellule cancéreuse et de ses principales caractéristiques morphologiques et biochimiques. Dans un deuxième temps, les auteurs élaborent sur le mécanisme de l'accumulation des cellules cancéreuses, les processus d'extension des tumeurs malignes et sur l'évolution du cancer aboutissant à la mort du malade. Ce chapitre se clôt sur une classification sommaire des tumeurs. « Les anatomo-pathologistes du cancer sont les premiers à reconnaître qu'il est difficile au profane de comprendre leur langage, curieux mélange où coexistent et s'entrechoquent néologismes, racines latines et grecques, franglais et francallemand, et où se conservent pieusement les noms et les erreurs des grands ancêtres. » En fait, la classification proposée n'en est pas une; il s'agit plutôt d'un tableau synoptique permettant de joindre la classification clinique des tumeurs qui est anatomique à celle des anatomo-pathologistes qui est histogénétique et surtout à permettre le passage de l'une à l'autre.

La pathogénie des cancers, objet du second chapitre, est abordée par les auteurs d'une façon pratique pour le lecteur. En effet, ce sujet est traité en fonction de la prévention et du traitement des cancers humains. Facteurs génétiques, virus, produits chimiques, radiations sont autant de facettes qu'il est utile de mieux connaître. Les auteurs traitent donc de ces facteurs pathogéniques et résument le tout dans des tableaux récapitulatifs appropriés.

Le comportement des cancers comprend les cinétiques de prolifération, l'envahissement et la dissémination à distance et enfin les expressions de fonctions cellulaires anormales. Voilà l'essence du troisième chapitre. Tous le liront avec intérêt et s'attarderont sans doute à la phase cachée des cancers qui évidemment pique la curiosité ou à l'immunité dont on commence à percevoir le rôle de nos jours.

L'épidémiologie cancérologique vise à déterminer les fréquences comparatives de chaque cancer dans les pays du globe et à expliquer les raisons des différences repérées. Une figure trace les fréquences de l'atteinte de certains organes dans 11 pays. Chaque pays est représenté par un cercle dont l'arc des secteurs correspond aux différentes fréquences de l'atteinte cancéreuse d'un organe en particulier. Ainsi, un simple coup d'œil suffit à constater qu'au Japon le cancer d'estomac occupe le premier rang, que le cancer du sein arrive au second en Angleterre, etc.

Le cinquième chapitre revêt une importance primordiale puisqu'on y traite des bases sur lesquelles s'appuie le traitement du cancer. Les composantes des différents diagnostics histologique, cytologique, physique et biochimique précèdent les paragraphes consacrés au bilan c'est-à-dire au « profil » du cancer (type histologique, degré d'infiltration, extension ganglionnaire ou métastases à distance). Ce bilan est en somme la classification TNM de plus en plus acceptée de nos jours. Les pages suivantes exposent les techniques de traitement chirurgical, de la radiothérapie, de la chimiothérapie et aussi de l'immunothérapie. Les agents chimiques occupent plus d'une vingtaine de pages remplies de renseignements précis sur les modes d'action des substances couramment utilisées en cancérologie.

La deuxième partie du livre concerne la cancérologie spéciale c'est-à-dire les cancers de la tête et du cou, les tumeurs de la thyroïde, de l'appareil respiratoire, celles du tube digestif, les cancers de l'appareil génito-urinaire, les lésions tumorales de la peau, des os et des parties molles, les tumeurs du système nerveux central. Enfin, le chapitre XIV traite de l'hémato-cancérologie et les auteurs ont consacré le dernier chapitre aux tumeurs solides de l'enfant.

Pour chaque organe sont présentés quelques éléments étiologiques et épidémiologiques qui précèdent

Invasion des voies génito-urinaires



Gantanol®
Roche®

Renseignements complets sur demande
®Marque déposée

ROCHE® Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Consulter page 1119 pour résumé posologique

LE COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

EXAMENS

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

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

   Le Secrétaire,
   Le Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada,
   74, avenue Stanley, Ottawa, Ontario
   K1M 1P4.

AVIS DE CHANGEMENT D'ADRESSE

(À faire parvenir UN mois avant la date d'entrée en vigueur)

Nom .....
(en caractères d'imprimerie)

Ancienne adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

Nouvelle adresse .....
(en caractères d'imprimerie)

À partir du .....

Prière d'expédier à : **L'UNION MÉDICALE DU CANADA**

5064, Avenue du Parc, Montréal H2V 4G2

DIRECTEUR MÉDICAL
(Psychiatre)

Ce concours est ouvert également aux hommes et aux femmes.

Ce poste à l'hôpital psychiatrique de Campbellton au Nouveau-Brunswick offre un défi à un psychiatre ayant une certaine expérience dans un hôpital et les qualités de leader dans le cadre d'une clinique expérimentale d'hygiène mentale. Les candidats doivent être bilingues (anglais et français) et doivent avoir les qualités nécessaires d'adhésion à titre de spécialiste en psychiatrie au Conseil médical du Nouveau-Brunswick. Le psychiatre choisi sera autorisé à avoir une pratique privée limitée. Un appartement de dimensions familiales, chauffé et éclairé, est fourni à loyer modique. Salaire négociable.

Adresser vos demandes de renseignements ainsi que votre curriculum vitae comprenant votre expérience et vos titres et qualités au :

Directeur des Services d'hygiène mentale
Ministère de la Santé
C.P. 6000
Fredericton, Nouveau-Brunswick
E3B 5H1

les notions anatomo-pathologiques et cliniques. On donne sous forme de tableaux la classification TNM pour chaque organe. Cette méthode taxonomique simple et pratique mérite qu'on en comprenne le sens et loin d'être ésotérique, elle apparaîtra vraiment rationnelle. Les traitements de ces différents cancers sont présentés sous forme de protocole qui tiennent évidemment compte de cette classification.

Bref, cet abrégé de cancérologie mérite les plus grands éloges. En plus d'être de lecture rapide et facile, ce livre est un ouvrage de référence à cause de sa clarté de présentation et de ses tableaux synoptiques qui permettent de faire rapidement la synthèse d'un sujet particulier.

Tous devraient lire ce livre.

Marcel CADOTTE

J. CAEN, M.J. LARRIEU et M. SAMAMA — **L'Hémostase : méthodes d'exploration et diagnostic pratique,** 2e édition. Expansion scientifique, Paris, 1976.

Sept années séparent les deux éditions de l'Hémostase. Depuis, plusieurs développements ont vu jour. C'est une mise au point des techniques de l'hémostase que les auteurs nous livrent.

Comme dans l'édition antérieure, l'ouvrage actuel débute par un rappel physiologique, suivi des diverses méthodes explorant l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse; la partie finale est consacrée au diagnostic pratique.

Le chapitre portant sur le rappel physiologique a été réécrit en sa totalité. On y retrouve les notions actuelles de l'hémostase primaire (incluant le rôle du facteur Von Willebrand), les interactions des facteurs de coagulation et la physiologie de la fibrinolyse.

C'est la description des méthodes de laboratoire qui occupe la majeure partie de l'ouvrage. Chaque description comprend le principe, le matériel et les réactifs, la technique, les résultats, l'interprétation, les causes d'erreurs et les variantes. Une liste des principaux ouvrages de références y est incluse.

En plus de certaines méthodes déjà établies dans l'hémostase primaire on y retrouve de nouvelles additions telles que: la méthode modifiée de rétention sur billes de verre, le dosage du facteur de Von Willebrand et le dosage des facteurs trois et quatre plaquettaires.

Au chapitre de la coagulation plusieurs additions sont bienvenues: le dosage immunologique de certains facteurs, le temps de reptilase et la recherche d'anticoagulants circulants.

Quant au chapitre sur la fibrinolyse, on y retrouve de nouvelles méthodes comme l'activité fibrinolytique après stase veineuse, le dosage des proactivateurs, du plasminogène et diverses méthodes concernant les produits de dégradation du fibrinogène. Enfin, la dernière partie est consacrée à l'approche diagnostique. L'interprétation et la manière de procéder à partir d'un test anormal sont clairement expliquées; de multiples tableaux viennent compléter le tout. C'est donc un livre de méthodes de laboratoires dont il s'agit et les auteurs nous les présentent avec succès. La précision et les détails nous les font apprécier. L'ouvrage est à conseiller à tous ceux qui sont intimement liés aux problèmes de l'hémostase tant hématologues, internistes que techniciens.

Victor GHOBRIL

Yvette PRATTE-MARCHESSAULT — **Le sein ou le biberon.** Préface du docteur Jean Chagnon. Éditions de l'Homme, Montréal, 1976.

Le nouveau volume écrit par Yvette Pratte-Marchessault, infirmière, est édité à Montréal comme son prédécesseur: *En attendant mon enfant.*

Les Éditions de l'Homme ont, dans l'un et l'autre cas, choisi de les faire paraître dans leurs collections consacrées à la santé, à la psychologie et à l'éducation.

L'ouvrage: *Le sein ou le biberon* contient une préface signée par l'un de nos collaborateurs, pédiatre de l'hôpital Notre-Dame et de l'hôpital Marie-Enfant, le docteur Jean Chagnon.

Les mots que le préfacier emploient sont très pertinents; en voici de larges emprunts: « Que de fois, après avoir terminé ma visite aux mamans des bébés de quatre jours, me suis-je surpris à penser: si seulement j'avais eu plus de temps à leur consacrer, j'aurais sûrement su les aider mieux... Et ce furent des recommandations manuscrites..., des explications dispensées par les infirmières, des émissions de TV en circuit fermé rejoignant la nouvelle maman à sa chambre post-partum, de longues conversations téléphoniques entre le foyer récemment comblé et le cabinet privé, mais ce n'était pas assez ».

Honnête et probe, le préfacier ajoute « que la lecture du manuscrit (de l'auteur) m'a fait réviser, reconsidérer et même connaître des notions de médecine et de puériculture ».

Les connaissances que le présent volume a apportées au docteur Chagnon dans le domaine de la puériculture expliquent son désir de rendre publiquement « hommage à l'auteur qu'il connaît d'abord comme une mère plus que responsable, une infirmière éducatrice fort compétente et comme auteur d'un excellent premier volume ».

Le volume: *Le sein ou le biberon* débute par un lexique fort utile à la future maman, se continue par un avant-propos dont le dernier paragraphe souligne l'aspect social du programme en ces lignes: « la décision d'allaiter son enfant peut influencer l'attitude qu'aura la femme face à la société. Ce volume... aidera à mieux vous comprendre, à accepter avec joie cette tâche féminine qu'est l'allaitement ».

Le livre est composé de deux parties: a) l'allaitement maternel et b) le biberon, et de sept chapitres dont six forment la première partie.

Cet ouvrage est fort documenté et il contient une importante bibliographie, où l'on retrouve les noms des docteurs Alton Goldbloom et Jacques Lorrain de Montréal.

Il est impossible de ne pas mettre à exécution le vœu du docteur Jean Chagnon à madame Yvette Pratte-Marchessault: « Puisse-t-elle continuer son rôle magnifique de traductrice des pensées et des conseils des médecins, souvent dépassés par le nombre et par le temps ».

Édouard DESJARDINS

nouvelles

SÉMINAIRE DE RECYCLAGE ET D'ENSEIGNEMENT POSTUNIVERSITAIRE EN ALLERGOLOGIE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Cette circulaire a pour but de fournir un certain nombre de précisions et de « faire le plein » de nos réservations, qui, nous vous le répétons, sont au maximum de 80. Actuellement, nous avons plus de 100 demandes de participation à ce séminaire, et nous devons donc réduire ce chiffre. Pour ce faire, voici tout d'abord les précisions qui manquaient:

1° Le séminaire aura lieu au Club Méditerranée, Village Les Boucaniers, à Sainte-Anne de la Martinique, du 1er au 8 novembre 1976. Les thèmes retenus sont les suivants:

— Génétique et immuno-allergie, par Georges M. Halpern.

— Les déficits immunitaires en gastro-entérologie, par Jean-Claude Lods.

— Les pneumopathies à précipitines, et allergie et olfaction, par Michel Garcelon.

— Inflammation et synoviale, par Philippe Stora.

Ce séminaire est placé sous le patronage du recteur de l'Université Guyane-Antilles, M. le professeur Jean-Pierre Lassale, sous le patronage de M. Olivier Stirn, ministre des Départements et Territoires d'Outre-Mer, sous le patronage enfin de M. Pierre Denoix, directeur général de la Santé représentant Mme Simone Veil, ministre de la Santé publique. Localement, les autorités administratives et médicales nous assurent non seulement leur patronage mais leur concours efficace. Les conditions faites à notre groupement sont particulières, au sein du Club. Nous disposerons de locaux qui nous seront réservés pour nos activités professionnelles, et le service-animation du Club Méditerranée organisera en notre honneur des réceptions particulières.

2° Le prix du voyage vient d'être fixé *approximativement* par le Club Méditerranée, et nous permet de prévoir un prix *maximum*:

Noludar® Roche®
(méthyprylone)

Résumé posologique:

Indications L'insomnie due à la nervosité, l'excitation, la peur, l'inquiétude ou le surmenage.
Réactions adverses Nausée, céphalée, somnolence, vertige, excitation paradoxale, érythème.
Précautions Comme pour les autres somnifères, les patients qui prennent du 'Noludar' doivent s'abstenir de consommer de l'alcool, les réactions individuelles étant imprévisibles.
Posologie
Adultes: Une capsule au coucher.
Enfants: de plus de 6 ans: 100 mg au coucher.
de 2–6 ans: 75 mg au coucher.
de 6 mois–2 ans: 50 mg au coucher.
Présentation Capsules à 300 mg; 100, 500. Elixir, 50 mg/c. à thé (5 ml); 400 ml.
Renseignements complets sur demande.
®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

Gantanol Roche

Sulfamidothérapie efficace lors de:
cystite
prostatite
pyélite
urétrite
et comme prophylaxie des infections consécutives à l'instrumentation urologique

'Gantanol' (sulfaméthoxazol)
Résumé posologique.
Indications:
Infections bactériennes causées par des organismes sensibles aux sulfamides; prévention des infections consécutives à l'instrumentation urologique.
Contre-indications:
Prématurés et nouveau-nés, intolérance aux sulfamides en général, maladie hépatique grave. Femmes enceintes: une semaine avant l'accouchement.
Réactions adverses:
Céphalée, nausée, vomissements, urticaire, dyscrasie sanguine, fièvre médicamenteuse, érythème, hématurie. L'apparition d'un ou plusieurs de ces effets commande l'arrêt du traitement.
Précautions:
Observer les précautions inhérentes à la sulfamidothérapie. Pratiquer des hémogrammes pendant un traitement prolongé.
Posologie:
Adultes: 4 comprimés ou 4 c. à thé de suspension en dose d'attaque, puis 2 comprimés ou 2 c. à thé de suspension b.i.d. Enfants (jusqu'à 40 kg): dose d'attaque — 1 comprimé ou 1 c. à thé de suspension par 10 kg de poids, puis ½ comprimé ou ½ c. à thé de suspension par 10 kg de poids b.i.d.
Présentation:
Comprimés à 500 mg; 100, 500.
Emballage jumelé contenant 28 comprimés de Gantanol® et 12 comprimés d'Uro Gantanol®.
Suspension, 500 mg/c. à thé (5 ml); 100 et 400 ml.
Renseignements complets sur demande
®Marque déposée

ROCHE®
Hoffmann-La Roche Limitée
Vaudreuil, Québec

TABLE DES ANNONCEURS

Collège Royal des Médecins et Chirurgiens du Canada (Avis concernant les examens) 1116

Desbergers Limitée (Anoryol) 1107

Frosst, Chas. E. & Cie (Supres) 982-3

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Tégrétol) ..... Deuxième page de la couv.

Geigy, Produits Pharmaceutiques (Tégrétol — posologie) 1105

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Noludar 300) ..... 991 et 1119

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Bactrim Roche) 1102-3

Hoffmann-La Roche Ltée, Montréal (Gantanol) ..... 1115 et 1119

Merck, Sharp & Dohme Canada Limitée (Sinemet) ..... 1121-2 et troisième page de la couv.

Ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick (Carrières et professions) 1117

Nadeau Limitée, Laboratoire (Lansoyl) ..... Quatrième page de la couv.

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Robaxisal) 989

Robins, A.H., La Compagnie du Canada Ltée (Entozyme/Donnazyme) 1111

Schering Corporation Limited (Ophtalmiques) ... 978-9

Schering Corporation Limited (Tinactin) 1108-9

Upjohn, Compagnie du Canada (Depo-Medrol) . 984-5-6

Upjohn, Compagnie du Canada (Motrin) 993-4

Upjohn, Compagnie du Canada (Neo-Cortef) 1113

— 4.000 Francs prix de base pour les accompagnants,

— 4.200 Francs pour les participants actifs.

Ce prix est un maximum, car il semble exister de la part du gouvernement une tentative d'abaissement du prix du transport aérien Paris-Martinique. Si cette baisse intervenait, elle serait répercutée, et vous auriez droit à un remboursement. Mais nous connaissons la valeur des promesses en période électorale, et nous préférons ne pas tabler sur cet abaissement des tarifs en vous demandant:

a) Si vous ne l'avez pas encore fait, de nous adresser avant le 15 mars un chèque ou un C.C.P. d'un montant de 100 Francs par participant actif et personne accompagnante, c'est-à-dire par voyageur;

b) de nous adresser avant le 1er avril 1976, un chèque d'un montant de 1.000 Francs par voyageur.

Nous désirons connaître avec les chèques de 200 Francs les nom, prénoms, adresse, sexe et date de naissance de chaque personne inscrite.

Nous vous rappelons qu'en cas d'annulation de votre voyage, il conviendrait:

— de prévoir que les 200 Francs de frais d'inscription resteront acquis au G.A.I.L.L., car ils servent au secrétariat du séminaire;

— que nous pouvons effectuer le remboursement des acomptes versés jusqu'au 15 septembre. Après cette date, il vous faudra souscrire (dès à présent) une assurance annulation auprès du Cabinet Raffenel, 66, rue de la Chaussée d'Antin, 75009 Paris, tél. 285.10.27, qui reste habilité à traiter les litiges concernant les transports et séjours organisés par le Club Méditerranée qui est notre agent technique.

Si vous désirez des renseignements, des conseils, des dispositions spéciales, veuillez vous adresser à Pascale Meunier, 3, rue Littré, 75006 Paris.

Communiqué du Secrétariat général

sinemet*

(association de lévodopa et de carbidopa)

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

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

MISE EN GARDE: Quand SINEMET* est administré à des malades qui recevaient déjà de la lévodopa seule, cette dernière doit être interrompue au moins 12 heures avant l'administration de SINEMET* et être administrée selon une posologie qui correspond à 20 p.c. environ de la posologie antérieure de lévodopa.
SINEMET* n'est pas recommandé pour le traitement des réactions extra-pyramidales d'origine médicamenteuse; il est contre-indiqué pour le traitement des tremblements intentionnels et de la chorée de Huntington.
Pendant un traitement combiné, les mouvements involontaires anormaux dus aux effets de la lévodopa sur le système nerveux central peuvent se présenter plus tôt et à des doses plus faibles et le phénomène du commutateur peut se produire plus tôt. Observer attentivement tous les malades afin de déceler chez eux tout changement de l'état psychique, tout signe de dépression avec tendance au suicide et tout autre changement important de comportement.
Surveiller la fonction cardiaque à l'aide d'un moniteur pendant la période initiale de réglage de la posologie chez les patients qui présentent des arythmies.
L'innocuité de SINEMET* *pour les jeunes de moins de 18 ans* n'est pas encore établie.
Grossesse et lactation: L'administration de SINEMET* chez les femmes en âge d'enfanter exige que l'on soupèse les avantages du produit en regard des risques dans l'éventualité d'une grossesse. Son effet sur la grossesse et la lactation est inconnu.

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

RÉACTIONS DÉFAVORABLES: Les plus courantes: *Mouvements involontaires anormaux:* ils sont habituellement amoindris par une réduction de la posologie: mouvements choréiformes, mouvements dystoniques et autres mouvements involontaires anormaux. Les petites contractions musculaires et le blépharospasme sont les signes précoces d'une posologie excessive. **Réactions graves:** Oscillations de la capacité fonctionnelle: variations diurnes, oscillations indépendantes sous forme d'akinésie et de dyskinésie stéréotypée, crises akinétiques soudaines reliées à la dyskinésie, akinésie paradoxale (blocage akinétique hypotonique) et phénomène du commutateur. Troubles psychiatriques: idéation paranoïde, épisodes de psychose, dépression avec ou sans tendance au suicide et démence.
Des convulsions se sont présentées rarement (la relation de cause à effet n'est pas établie). Arythmies cardiaques et palpitations, épisodes d'hypotension orthostatique, anorexie, nausées, vomissements et étourdissements. **Autres réactions défavorables qui peuvent se présenter:** *Troubles psychiatriques:* augmentation de la libido et grave comportement antisocial, euphorie, léthargie, sédation, stimulation, fatigue, malaise, confusion, insomnie, cauchemars, hallucinations et délire, agitation et anxiété. *Troubles neurologiques:* Ataxie, sensation de malaise, instabilité posturale, céphalée, tremblements accrus des mains, épisodes d'akinésie, "akinésie paradoxale", augmentation de la fréquence et de la durée des oscillations de la capacité fonctionnelle, torticolis, trismus, raideur de la bouche, des lèvres ou de la langue, crise oculogyre, faiblesse, engourdissement, bruxisme, priapisme. *Troubles gastro-intestinaux:* constipation, diarrhée, gêne et douleur épigastriques et abdominales, flatulence, éructation, hoquet, ptyalisme, difficulté à avaler, goût amer, sécheresse de la bouche, ulcère duodénal, saignement gastro-intestinal, glossodynie. *Troubles cardio-vasculaires:* arythmies, hypotension, changements non spécifiques de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, phlébite. *Troubles hématologiques:* anémie hémolytique, leucopénie, agranulocytose. *Troubles dermatologiques:* sudation, oedème, perte des cheveux, pâleur, éruption, odeur désagréable, sueurs foncées. *Troubles de l'appareil locomoteur:* lombalgie, spasme musculaire et clonisme, douleur musculo-squelettique. *Troubles respiratoires:* sensation d'oppression dans la poitrine, toux, enrouement, rythme respiratoire bizarre, écoulement post-nasal. *Troubles génito-urinaires:* fréquence urinaire, rétention, incontinence, hématurie, urine foncée, nocturie. On a rapporté un cas de néphrite interstitielle. *Troubles des sens:* vision brouillée, diplopie, pupilles dilatées, déclenchement du syndrome de Horner latent. *Troubles divers:* bouffées de chaleur, perte ou gain de poids.
Pendant l'administration de lévodopa seule, on a rapporté certaines anomalies dans les épreuves de laboratoire; ces anomalies peuvent aussi survenir pendant l'administration de SINEMET*: élévation du taux d'urée sanguine, des SGOT, SGPT, de la LDH, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline ou de l'iodémie protéique; réduction occasionnelle des leucocytes, de l'hémoglobine et de l'hématocrite; élévation de l'acide urique relevée au moyen de la colorimétrie. On a rapporté la positivité de l'épreuve de Coombs pendant l'administration de SINEMET* et de la lévodopa seule. L'anémie hémolytique s'est cependant très rarement manifestée.

RÉSUMÉ POSOLOGIQUE:
Afin de réduire la fréquence des réactions défavorables et d'obtenir les meilleurs résultats possibles, un traitement au moyen de SINEMET* doit être adapté à chaque cas particulier et son administration doit constamment répondre aux besoins du malade et être appropriée à son degré de tolérance. Du fait qu'il s'agit d'une association médicamenteuse, l'indice thérapeutique de SINEMET* est plus étroit que celui de la lévodopa seule. En effet, la puissance du produit par milligramme est plus élevée. C'est pourquoi les ajustements de doses doivent se faire petit à petit et les limites posologiques recommandées ne doivent pas être dépassées. Toute manifestation de mouvements involontaires doit être considérée comme un signe de toxicité provoquée par une trop forte dose de lévodopa; on réduire la posologie en conséquence. Le traitement doit donc viser à procurer au malade un maximum de soulagement et à éviter la survenue de dyskinésie.
Amorce du traitement chez les malades n'ayant pas reçu préalablement de la lévodopa
Au début, administrer ½ comprimé une ou deux fois par jour; augmenter de ½ comprimé tous les trois jours, si nécessaire. La dose optimale est de 3 à 5 comprimés par jour, administrés en 4 à 6 prises.
Amorce du traitement chez les malades ayant reçu préalablement de la lévodopa
Interrompre l'administration de la lévodopa seule au moins 12 heures avant d'amorcer le traitement au moyen de SINEMET;* puis, administrer 20 p.c. environ de la posologie quotidienne préalable de lévodopa en 4 à 6 prises.

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

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

*Marque déposée

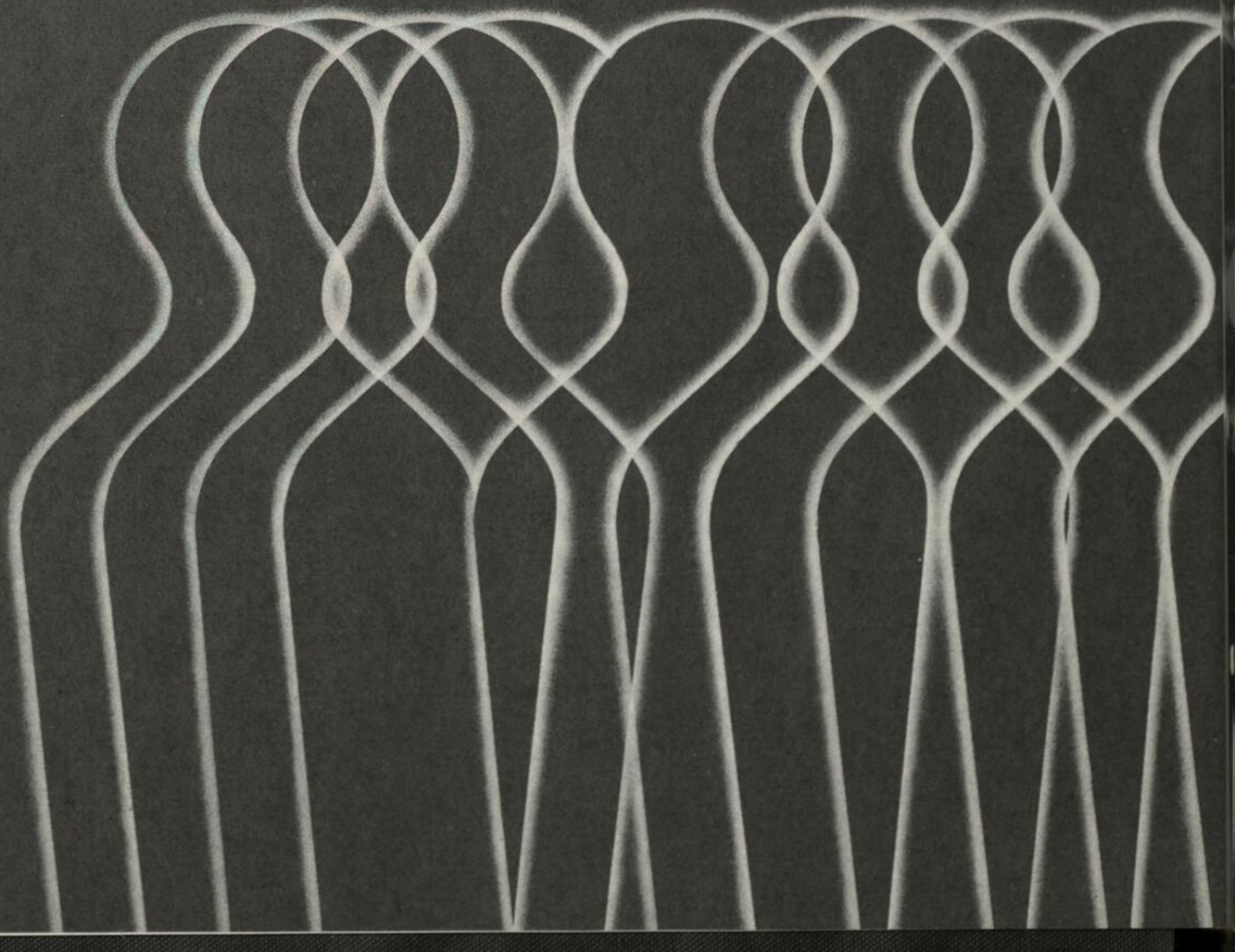
MSD | MERCK SHARP & DOHME CANADA LIMITÉE
POINTE-CLAIRE, QUÉBEC

(MC-973a)

sinemet*

(association de carbidopa et de lévodopa)

Un grand pas dans le traitement du syndrome parkinsonien



sinemet*

améliore la qualité de la vie

SINEMET* permet de maîtriser nombre de symptômes du syndrome parkinsonien, notamment la rigidité et la bradykinésie.

une grande efficacité

Un traitement au moyen de SINEMET* permet de réduire de 75 à 80 p.c. la quantité de lévodopa nécessaire pour obtenir un soulagement symptomatique.

une plus grande tolérance

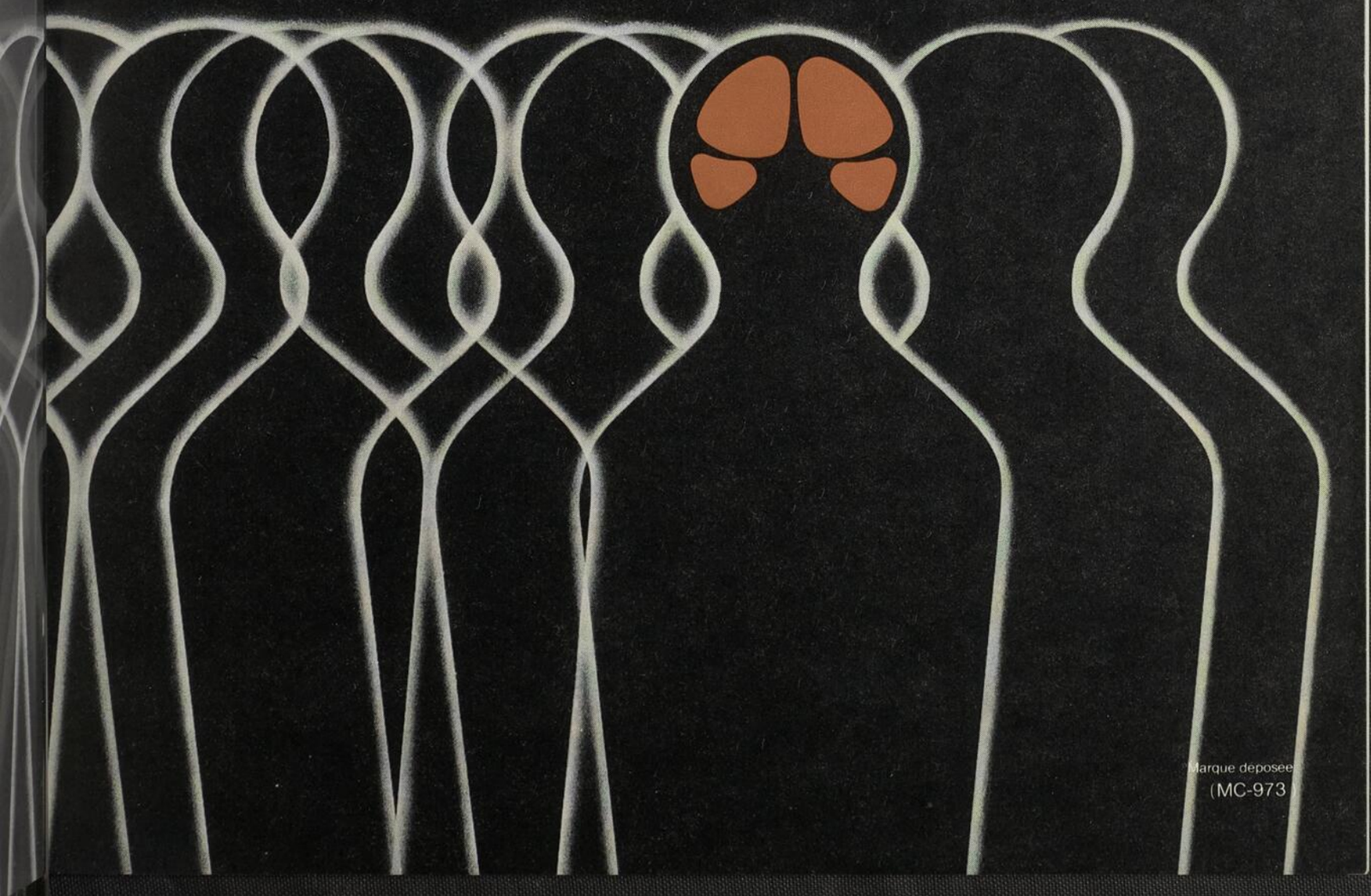
SINEMET* réduit ou élimine les réactions défavorables périphériques telles que la nausée, les vomissements et possiblement les arythmies cardiaques que l'on observe fréquemment avec la lévodopa seule. Le traitement combiné ne diminue pas les réactions défavorables dues à la lévodopa sur le système nerveux central.

un transfert thérapeutique facile

Les malades qui prennent déjà de la lévodopa peuvent facilement passer à SINEMET*.

(Se reporter aux rubriques "Posologie" et "Administration" de la monographie.)

A NOTER: L'administration de SINEMET* n'est pas recommandée dans le traitement du parkinsonisme d'origine médicamenteuse.



Marque déposée
(MC-973

LANSOYL®

TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION

HUILE DE PARAFFINE 78%



LANSOYL est une gelée d'huile de paraffine aromatisée aux framboises. L'huile de paraffine est un lubrifiant intestinal caractérisé par une action douce, constante et non-irritante pour la muqueuse intestinale.

INDICATIONS : LANSOYL est indiqué dans le traitement de la constipation qu'elle soit occasionnelle, fonctionnelle, atone ou spécifique. De plus, on peut l'utiliser pour diminuer l'effort d'évacuation après une opération, pendant et après une grossesse, ainsi que chez les patients souffrant d'hernie ou d'affections cardiovasculaires.

REÇU LE
15 JUIL. 1978
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE
DU QUÉBEC

Remboursable par la Régie de l'Assurance-maladie du Québec

CONTRE-INDICATIONS : Douleurs abdominales, nausées et vomissements.

POSOLOGIE : Nourrisson: ½ cuillerée à thé 2 fois par jour.

Enfants de 1 à 5 ans: 1 à 2 cuillerées à thé par jour.

Enfants de 6 à 12 ans: 3 à 4 cuillerées à thé par jour.

Adultes: 1 à 4 cuillerées à soupe par jour.

Laboratoire Ltée
nadeau
Laboratory Ltd
Montréal – Canada