Laval médical
journal de clinique et de biologie médicale

Volume 34 - numéro 3 - FACULTÉ DE MÉDECINE, QUÉBEC - mars 1963

sommaire

ÉDITORIAL

Claude-C. ROY :
RÉFLEXIONS SUR LA CONSTANCE DU MILIEU INTÉRIEUR 305

COMMUNICATIONS

J.-A. AWAD, J.-M. LEMIEUX, M. BEAULIEU et W. LOU :
MÉTHODE EXPÉRIMENTALE D'EXPLORATION DU SYSTÈME VASCULAIRE À L'AIDE D'UN CATHÉTER À BALLON 308

Conrad DROLET, Gérard JOHNSON et J.-C. BOURQUE :
EMPLOI DU LIBRIUM INTRAVEINEUX DANS LA CURE DE DÉSINTOXICATION ALCOOLIQUE 313

. . .

Jean OLMER, M. MONGIN et R. MURATORE :
LES HYPERDYSGLOBULINÉMIES : ESSAI DE SYNTHÈSE 316

R. GHYS, J. COUTURE, W. CARON, M. BEAULIEU, W. LOU et L. DESCHÊNES :
L'UTILISATION DU SODIUM RADIOACTIF POUR L'ÉTUDE DES MÉTHODES DE PERFUSION RÉGIONALE 324

Philipep DANIEL :
CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU VIRUS DU POLYOME 336

Hector BEAUDET :
PATHOLOGIE DE L'ANSE AFFÉRENTE 344

SÉANCE ANATOMO-CLINIQUE DE L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

Jean-Louis BONENFANT et Jean BEAUDOIN :
CAS 34-347 347

MÉDECINE SOCIALE

Jacques GÉLINAS :
REGARDS SUR L'AVENIR DE LA PROFESSION MÉDICALE 357

CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

J.-Y. McGRAW et E. SAMSON :
CONFRONTATION CLINIQUE D'UNE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU PROLAPSUS GÉNITAL 364

IMMUNOCHIMIE EXPÉRIMENTALE

Didier DUFOUR et Dinh Bao LINH :
ÉTUDE IMMUNOLOGIQUE DE LA RELATION ENTRE LA TUMEUR DE WALKER ET SON HÔTE 372

. . .

ANALYSES 398
LIVRES REÇUS 405
REVUE DES LIVRES 406
NOUVELLES 410
CONGRÈS 413
NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES 415

Hypnotique *non-barbiturique* pour un sommeil rapide et reposant.



ROUQUALONE
(marque Rougier Q.C.* de méthaqualone)

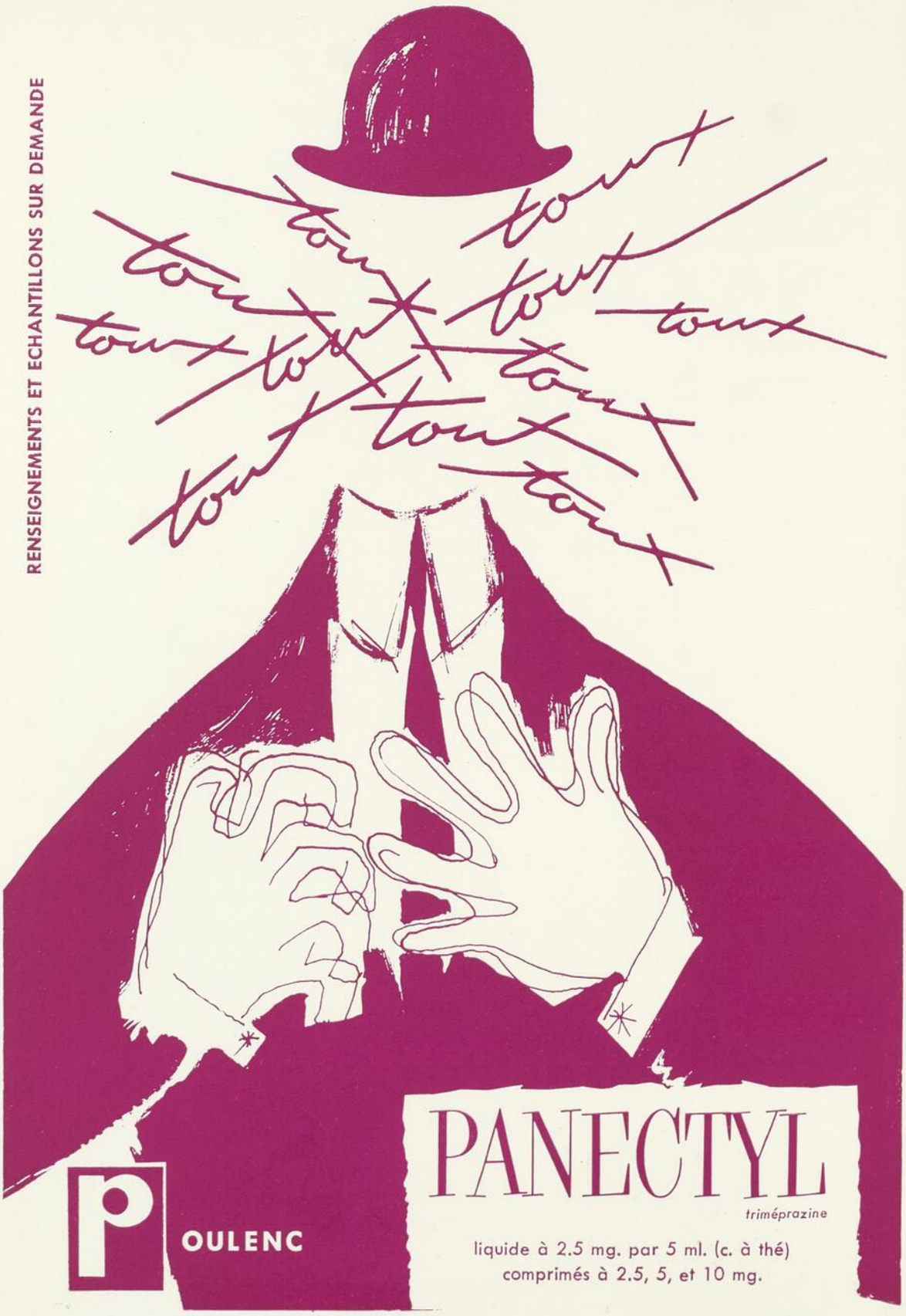
Présentation :
comprimés rainurés de 100 mg., flacons de 25–100–500

Rougier MONTREAL

*Qualité Contrôlée — Produit synthétisé et fabriqué au Canada.

toux rebelles

RENSEIGNEMENTS ET ECHANTILLONS SUR DEMANDE



POULENC

PANECTYL

triméprazine

liquide à 2.5 mg. par 5 ml. (c. à thé)
comprimés à 2.5, 5, et 10 mg.

Laval médical

Rédacteur en chef — M. le professeur Roméo BLANCHET, *Professeur de Physiologie.*

Rédacteur adjoint — M. le professeur Geo.-Albert BERGERON, *Secrétaire de la Faculté de médecine.*

Administrateur — M. le professeur R. GINGRAS, *Doyen de la Faculté de médecine.*

Secrétaires à la rédaction — MM. les docteurs Guy LAMARCHE et Jean BEAUDOIN.

CONDITIONS DE PUBLICATION

Laval médical paraît tous les mois, sauf en juillet et août. Il est l'organe officiel de la *Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval*, et ne publie, dans la section *Bulletin*, que les travaux originaux des membres de cette Société ou les communications faites devant d'autres sociétés à la condition que ces études soient inédites et qu'elles aient été résumées devant la Société médicale des Hôpitaux.

MANUSCRITS

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

COPIES

Les copies doivent être dactylographiées avec double espace.

CLICHÉS

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

ABONNEMENT

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

Direction:
UNIVERSITÉ LAVAL, QUÉBEC.

FACULTÉ DE MÉDECINE
(Tél. : 681-4631 - local 244)

bulletin de la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

(A)

Laval médical
JOURNAL DE CLINIQUE ET DE BIOLOGIE MÉDICALE

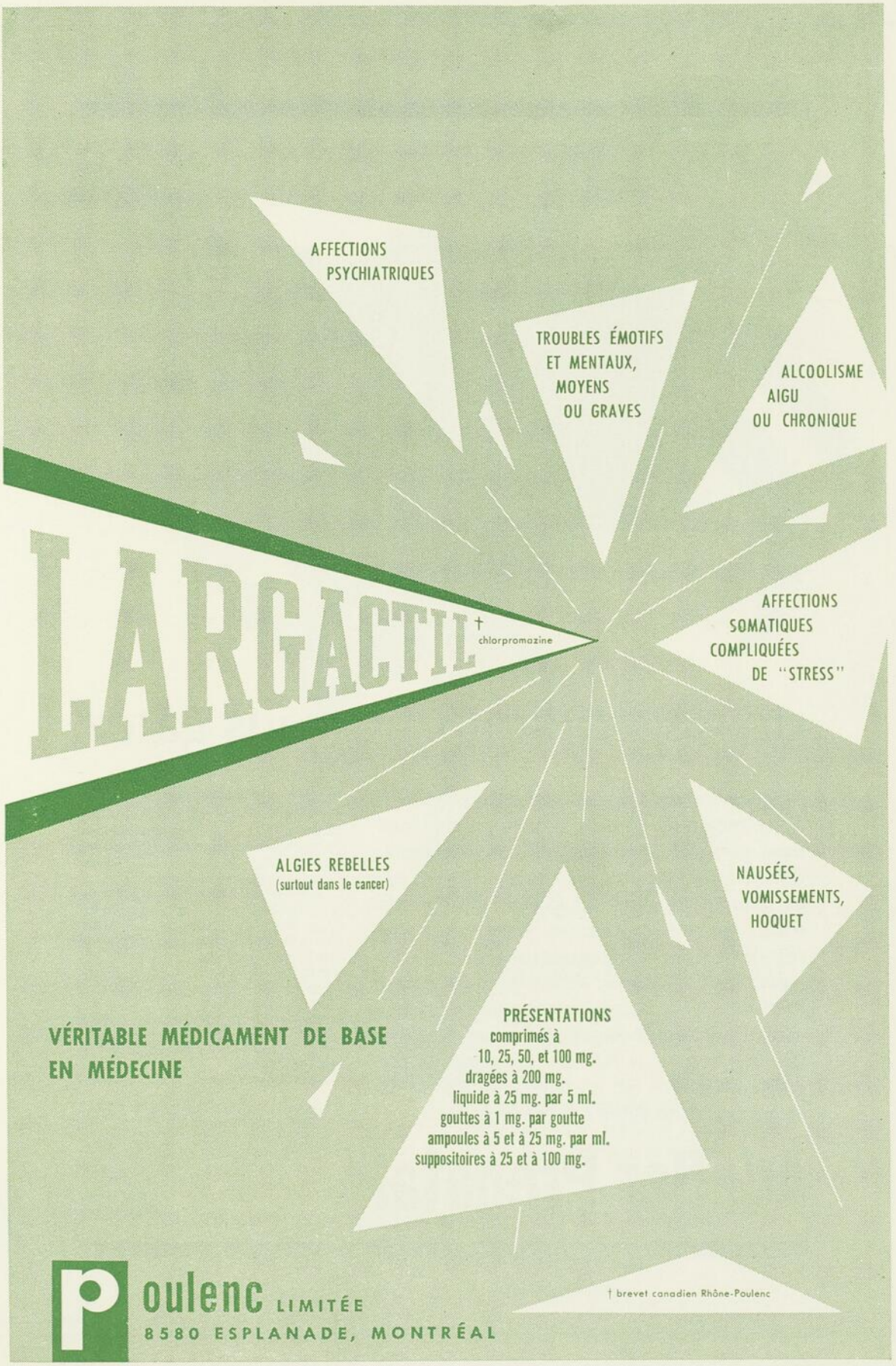
BUREAU DE DIRECTION

M. le docteur Renaud LEMIEUX, *président* ;
MM. les docteurs Roméo BLANCHET,
Rosaire GINGRAS,
Georges-A. BERGERON.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

M. le docteur J.-B. JOBIN,
président du Collège des médecins de la province de Québec ;
M. le docteur Charles-A. MARTIN,
président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;
M. le docteur Pierre JOBIN,
directeur du Département d'anatomie ;
M. le docteur Fernando HUDON,
directeur du Département d'anesthésiologie ;
M. le docteur Rosaire GINGRAS,
directeur du Département de biochimie ;
M. le docteur Louis BERLINGUET,
assistant directeur du Département de biochimie ;
M. le docteur François ROY,
directeur du Département de chirurgie ;
M. le docteur Renaud LEMIEUX,
directeur du Département de médecine ;
M. le docteur Léo GAUVREAU,
directeur du Département de microbiologie ;
M. le docteur Lucien LARUE,
directeur du Département de neuro-psychiatrie ;
M. le docteur René SIMARD,
directeur du Département d'obstétrique et gynécologie ;
M. le docteur Paul PAINCHAUD,
directeur du Département d'oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie ;
M. le docteur Carlton AUGER,
directeur du Département de pathologie ;
M. le docteur Donat LAPOINTE,
directeur du Département de pédiatrie ;
M. le docteur Roméo BLANCHET,
directeur du Département de physiologie et de pharmacologie ;
M. le docteur Henri LAPOINTE,
directeur du Département de radiologie, médecine physique et réadaptation ;
M. le docteur Avila DENONCOURT,
vice-président de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;
M. le docteur Rolland COTÉ,
secrétaire général de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;
M. le docteur Georges-A. BERGERON,
secrétaire correspondant de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval ;
M. le docteur Grégoire SAINT-ARNAUD,
trésorier de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Laval.

Faculté de médecine
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC


AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES
TROUBLES ÉMOTIFS ET MENTAUX, MOYENS OU GRAVES
ALCOOLISME AIGU OU CHRONIQUE
LARGACTIL † chlorpromazine
AFFECTIONS SOMATIQUES COMPLIQUÉES DE "STRESS"
ALGIES REBELLES (surtout dans le cancer)
NAUSÉES, VOMISSEMENTS, HOQUET
VÉRITABLE MÉDICAMENT DE BASE EN MÉDECINE
PRÉSENTATIONS
comprimés à
10, 25, 50, et 100 mg.
dragées à 200 mg.
liquide à 25 mg. par 5 ml.
gouttes à 1 mg. par goutte
ampoules à 5 et à 25 mg. par ml.
suppositoires à 25 et à 100 mg.
† brevet canadien Rhône-Poulenc
poulenc LIMITÉE
8580 ESPLANADE, MONTRÉAL

(B)



un dépendant que vous gâtez

A l'encontre de bien des dépendants, celui-ci a ses moindres besoins comblés. Entendons-nous, *presque* tous ses besoins. Car vous pouvez fort bien, par mégarde, avoir négligé ses besoins en fluorure, besoins qui existent dès le quatrième mois de la grossesse.[1] Pour lui apporter cet élément, si important pour son développement futur, envisagez de lui donner l'Adeflor Prénatal, un supplément vitamino-minéral complet qui contient, en outre, du fluorure. L'Adeflor Prénatal remplit le rôle des suppléments prénatals ordinaires, et, en outre, favorise le développement de dents exemptes de carie.

COMPOSITION PAR COMPRIME:

Vitamine A	(6000 unités) 1.8 mg
Vitamine D	(400 unités) 10 mcg
Mononitrate de thiamine	1.5 mg
Riboflavine	2.5 mg
Acide ascorbique (sous forme d'ascorbate de sodium)	100 mg
Niacinamide	20 mg
Chlorhydrate de pyridoxine	10 mg
Pantothénate de calcium	10 mg
Vitamine B_{12} (activité correspondant à)	2 mcg
Acide folique	0.4 mg
Fluorure (sous forme de fluorure de sodium)	1 mg
Calcium (sous forme de carbonate de calcium)	250 mg
Fer (sous forme de sulfate ferreux)	15 mg

1. Rapport du Comité conjoint de l'American Academy of Pediatrics et de l'American Society of Dentistry for Children: Pediatrics, 23:400, (février 1959).

Présentation: en flacon de 60 comprimés

MARQUE DÉPOSÉE:
ADEFLOR CF 1791.1

Adeflor Prenatal

Upjohn



CALCIUM CORBIÈRE

le seul CALCIUM INJECTABLE par voie I. M. ou I. V.
ABSORPTION et SOLUBILITÉ INSURPASSÉES

PRÉSENTATION

Injectable
boîte de 12 ampoules 5cc.
boîte de 12 ampoules 10cc.

Buvable, Vitamines C. D. et PP.
NORMAL, boîte de 8 et 24 ampoules 10cc.
FORT, boîte de 16 ampoules 10cc.

INDICATIONS

SURMENAGE, CROISSANCE, RACHITISME, GROSSESSE.

WELCKER

WELCKER & CIE LIMITÉE
6235, AVENUE PAPINEAU, MONTRÉAL 35 — CANADA

(C)

ni **stase,** ni **spasme,**
ni **tension**
n'empêchent
ce patient
de faire ses tournées



DECHOLIN-BB*

...surtout lorsque LES DOULEURS DE L'APPAREIL DIGESTIF SUPÉRIEUR sont associées à des troubles biliaires

Chaque comprimé contient:

pour la **stase** biliaire/intestinale → ACIDE DEHYDROCHOLIQUE 250 mg (3¾ grains)

pour le **spasme** des muscles lisses → EXTRAIT DE BELLADONE 10 mg (⅙ grain)

pour la **tension** nerveuse → BUTABARBITAL SODIQUE 15 mg (¼ grain)

Dose moyenne pour adultes: 1 ou, s'il en est besoin, 2 comprimés trois fois par jour. **Précautions:** Examiner périodiquement le malade afin de dépister une augmentation de la pression intra-oculaire ainsi que l'accoutumance ou l'addiction aux barbiturates; prévenir les conducteurs de véhicules des possibilités de somnolence. **Effets secondaires:** l'acide déhydrocholique peut provoquer une diarrhée passagère; la belladone peut causer des troubles visuels et la sécheresse de la bouche. **Contre-indications:** Occlusion des voies biliaires, hépatite aiguë glaucome et hypotrophie prostatique. **Présentation:** DECHOLIN-BB,* flacon de 100 comprimés. **Aussi:** DECHOLIN* avec belladone (acide déhydrocholique, 250 mg.); extrait de belladone, 10 mg. et DECHOLIN* (acide déhydrocholique 250 mg.) en flacons de 100 et de 1,000 comprimés.

AMES
COMPANY OF
CANADA, LTD
Toronto Ontario

*MARQUE DÉPOSÉE

CA34963F

● ORGANISATION DE VOYAGES INDIVIDUELS OU EN GROUPES ● ÉMISSION DE BILLETS ● ÉTABLISSEMENT GRATUIT D'ITINÉRAIRES ● LOCATION D'AUTOMOBILE ● RÉSERVATIONS D'HÔTELS ● ASSURANCES DE VOYAGES OU BAGAGES ● SERVICE DE GUIDES ET D'ACCUEIL DANS TOUTES LES VILLES DU MONDE ENTIER PAR NOS CORRESPONDANTS.

■ ■ ■

VOYAGES CLAUDE MICHEL, INC.

100, D'Youville, Québec - Téléphones: 525-4877 - 525-4878

Stationnement assuré en plein cœur de Québec **Face au Palais-Moncalm**

Antihypertensif et sédatif d'action progressive et soutenue...

calme et détend

RAUSENAL

RAUWOLFIA SERPENTINA
avec ISONAL, RUTINE et ACIDE ASCORBIQUE (Vitamine C)

●

Rausénal associe l'action tranquillisante et hypotensive du *Rauwolfia Serpentina* à l'effet sédatif de l'Isonal.

J. M. MARSAN & CIE LIMITÉE, 2795, chemin Bates, Montréal.

(D)

DANS LES INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES

LA TERRAMYCINE

OXYTÉTRACYCLINE PFIZER

EST LE TRAITEMENT QUI PRODUIT LE PLUS SÛREMENT UN RÉTABLISSEMENT PROMPT ET SÛR

TERRAMYCINE | CAPSULES (à 250 mg — flacons de 16 et 100; à 125 mg — flacons de 25)
SIROP (à 125 mg/5 cc — flacons de 60 cc et 16 oz)
GOUTTES PÉDIATRIQUES (à 100 mg/cc — flacons-compte-gouttes de 10 cc)
SOLUTION INTRAMUSCULAIRE (à 100 et 250 mg — ampoules de 2 cc)
INTRAVEINEUSE (fioles de 250 et 500 mg)

Pfizer PFIZER CANADA MONTRÉAL 9, P.Q.

4163

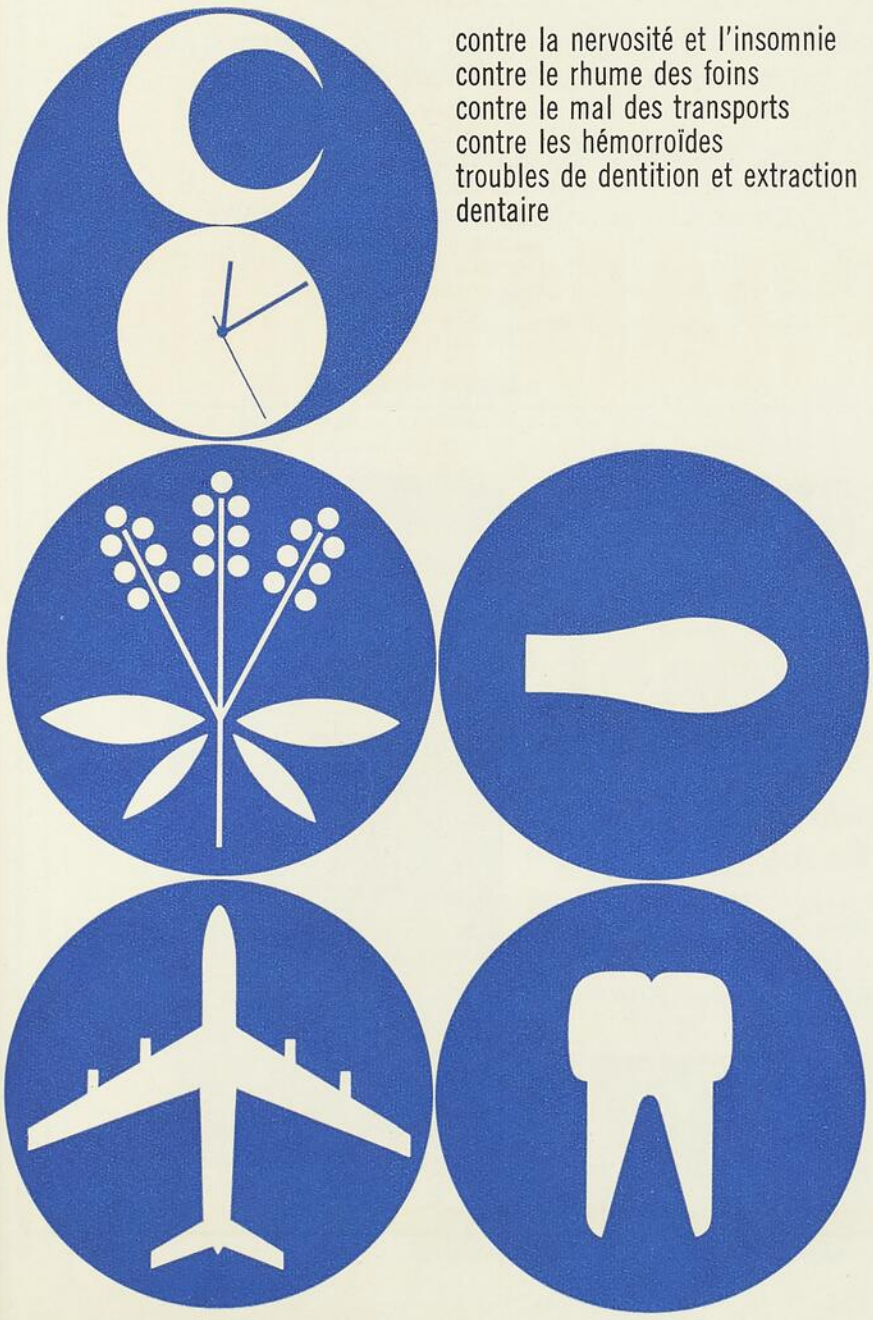
une
action unique
en son genre!

Phénergan

prométhazine

contre la nervosité et l'insomnie
contre le rhume des foins
contre le mal des transports
contre les hémorroïdes
troubles de dentition et extraction dentaire

hypnotique
anti-émétique
antihistaminique



comprimés, dragées
liquide
suppositoires
ampoules
multidoses

renseignements et échantillons
sur demande

Poulenc Limitée
8580 Esplanade, Montréal

(E)

sommaire
suite

ANALYSES

LE REIN ARTIFICIEL DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE 398

VALEUR DIAGNOSTIQUE DE L'HYPERCALCÉMIE 398

TAUX DE PROTHROMBINE ET ÉPISODES HÉMORRAGIQUES AU COURS DE LA MÉDICATION ANTICOAGULANTE 400

RÉVERSIBILITÉ DU DÉFAUT DE CONCENTRATION URINAIRE CHEZ LES PATIENTS AVEC HYPERCALCÉMIE 401

TRAITEMENT DE LA PANCRÉATITE AIGUË 402

COMPLICATIONS ÉLECTROLYTIQUES DUES AUX MÉDICAMENTS 403

LA TOUX
vaincue par le traitement au
"PINOCODEINE" (N)
MARQUE DÉPOSÉE

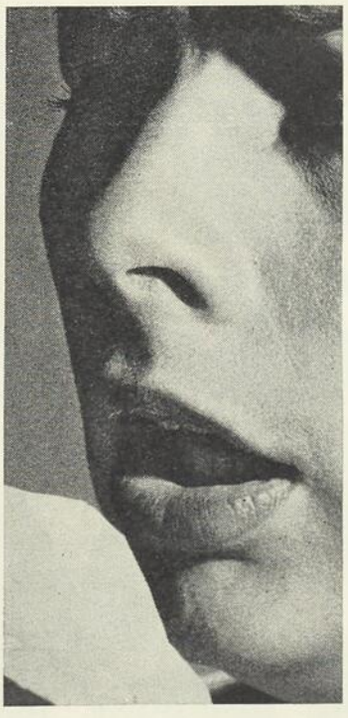
Chaque once liquide renferme:

pinus strobus	32 gr.	(2.1 G.)
prunus virginiana	32 gr.	(2.1 G.)
sanguinaria canadensis	4 gr.	(0.25 G.)
populus balsamifera	2 gr.	(0.12 G.)
chloroformum	1 min.	(0.06 cc.)
codeinae phosphas	1 gr.	(60 mg.)
base de sirop aromatisé		q.s.

(N) Prescription de narcotique permise par téléphone.

POSOLOGIE — D'une à deux cuillerées à thé toutes les quatre heures. Présenté en flacons de 16 onces liquides.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES DE QUALITE
Charles E. Frosst & Co.
MONTRÉAL CANADA
Maison entièrement canadienne - Fondée en 1899



LORSQUE VOUS PRESCRIVEZ

CÉFRACYCLINE

MARQUE DÉPOSÉE

votre patient reçoit une

TÉTRACYCLINE
TAMPONNÉE

Frosst

de HAUTE QUALITÉ mais à BAS PRIX

Soumise au contrôle de la qualité, continu et rigoureux, des laboratoires Frosst, la "Céfracycline" est conforme aux plus hautes normes de la pharmacopée.



COMPRIMÉS

Chaque comprimé contient 250 mg de chlorhydrate de tétracycline.

POSOLOGIE — Adultes: un comprimé quatre fois par jour. Cette dose peut être légèrement dépassée dans des circonstances particulières.

Enfants: 8 mg par jour, par livre de poids, répartis en doses fractionnées, e.g. pour un enfant de 30 lb — ¼ de comprimé quatre fois par jour: 60 lb — ½ comprimé quatre fois par jour.

Flacons de 16 et de 100 comprimés



SUSPENSION

Chaque cuillerée à thé de 5 cc renferme de la tétracycline équivalant à 125 mg de chlorhydrate de tétracycline.

POSOLOGIE — Enfants: 8 mg par jour, par livre de poids, répartis en 4 doses fractionnées, e.g. pour un enfant de 30 lb — ½ cuillerée à thé quatre fois par jour: 60 lb — 1 cuillerée à thé quatre fois par jour.

Adultes: 2 cuillerées à thé quatre fois par jour.

Flacons de 60 cc



GOUTTES

Chaque cc (20 gouttes) contient de la tétracycline équivalant à 100 mg de chlorhydrate de tétracycline (environ 5 mg par goutte).

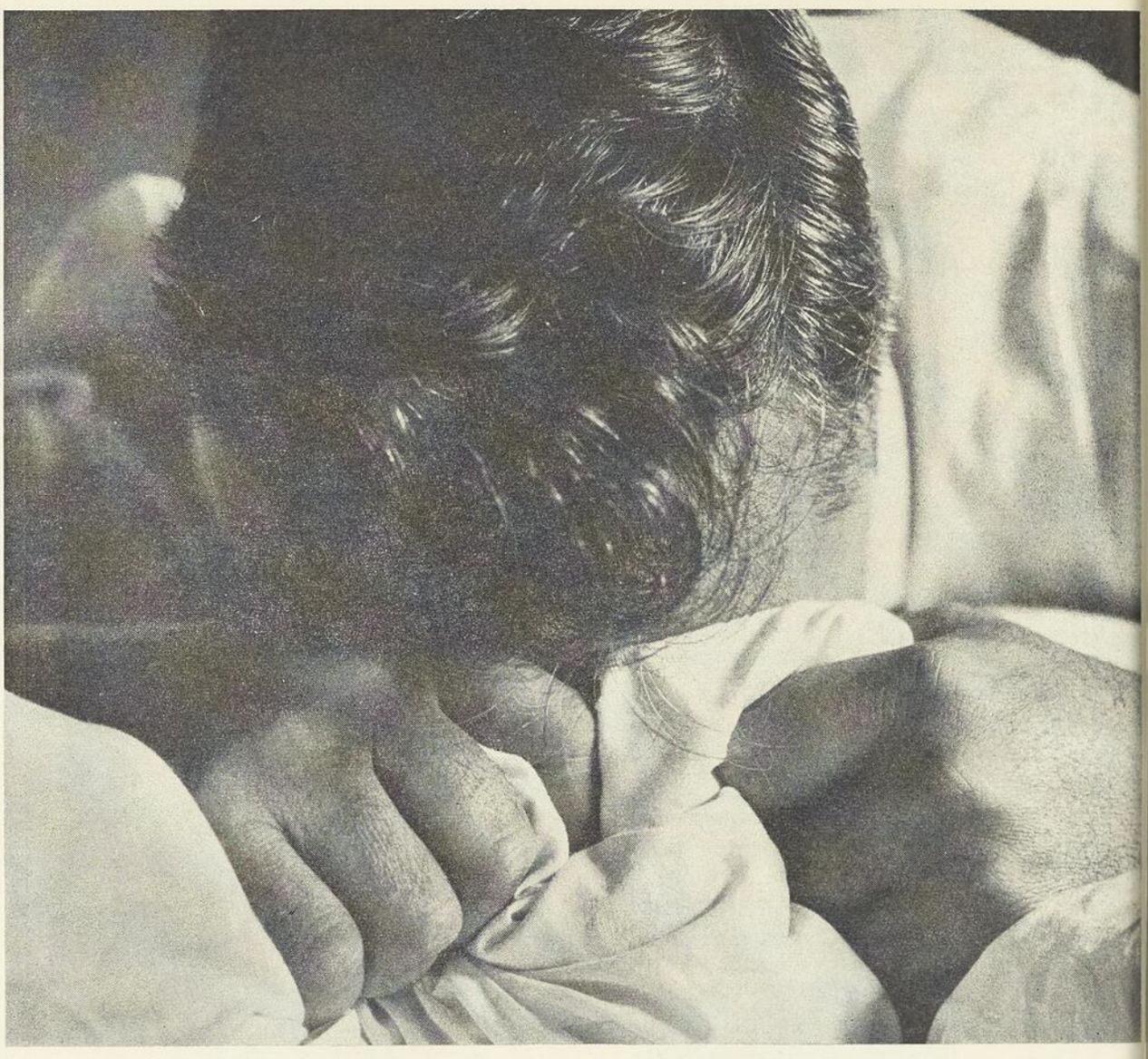
POSOLOGIE: 8 mg par jour, par livre de poids, répartis en 4 doses fractionnées, e.g. pour un bébé de 10 lb — 4 gouttes quatre fois par jour: 20 lb — 8 gouttes quatre fois par jour: 30 lb — 12 gouttes quatre fois par jour.

Flacons de 10 cc, avec compte-gouttes gradué

MISE EN GARDE: les antibiotiques à large spectre provoquent quelquefois une surcroissance de micro-organismes résistants. Des effets secondaires tels que glossite, stomatite, proctite, nausées, vaginite ou dermatite peuvent survenir mais disparaître à la suite de l'administration de doses minimales efficaces. Il est essentiel d'exercer une vigilance constante. L'administration de tétracycline à la femme enceinte et au nourrisson peut amener une pigmentation et une hypoplasie dentaires chez le bébé. On conseille donc d'éviter son emploi chez de tels patients. Par ailleurs, là où aucune autre préparation de risques éventuels moindres ne peut contrôler l'infection, employer la tétracycline.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES DE QUALITÉ
Frosst
Charles E. Frosst & Co.
MONTRÉAL CANADA
Maison entièrement canadienne · Fondée en 1899

(F)



particulièrement utile dans la douleur chronique

DARVON® COMPOSÉ-65

(dextro-propoxyphène et acide acétylsalicylique composés, Lilly)

Le fait qu'il n'engendre pas de toxicomanie constitue un facteur très important dans le choix d'un analgésique destiné au soulagement de douleur chronique.

Au cours de six années d'emploi clinique DARVON s'est avéré un analgésique efficace et remarquablement bien toléré dans la douleur aiguë et chronique. Même après administration prolongée, DARVON n'entraîne pas d'état de besoin, d'euphorie ou d'accoutumance. Les effets secondaires tels que nausées et constipation sont minimes.

Posologie usuelle: 1 capsule trois ou quatre fois par jour.

Darvon® (chlorhydrate de dextro-propoxyphène, Lilly)

320226

Lilly

Eli Lilly and Company (Canada) Limited, Toronto, Ontario

ARTICHOBYL



MÉDICATION HÉPATIQUE, CHOLAGOGUE ET DIURÉTIQUE

à base d'extrait de feuilles d'artichaut

•

EXTRÊME DOUCEUR DE SON ACTION

•

PAS DE CONTRE-INDICATION

•

4 à 12 dragées par jour, réparties sur la journée.

J. EDDÉ, LIMITÉE, 202, avenue Laurier est, Montréal 14. VI. 9-7306

un des principaux piliers dans la chimiotherapie des infections



gantrisin® 'roche'

hoffmann-la roche limitée montréal

la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

Secrétariat : Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

M. le professeur Raoul KOURILSKY, de Paris.
M. le professeur Albert JENTZER, de Genève.
M. le professeur Henry L. BOCKUS, de Philadelphie.
M. le professeur Alexander BRUNSCHWIG, de New-York.
M. le professeur Charles H. BEST, de TORONTO.
M. le professeur Jean MARCHE, de Paris.

BUREAU

Président :	M. le professeur Charles-A. MARTIN.
Vice-président :	M. le professeur J.-Avila DENONCOURT.
Secrétaire général :	M. le docteur Rolland CÔTÉ.
Secrétaire correspondant :	M. le professeur Georges-A. BERGERON.
Trésorier :	M. le docteur Grégoire SAINT-ARNAUD.
Membres :	MM. les professeurs Émile GAUMOND, Léo GAUVREAU, Eustace MORIN et René SIMARD ; MM. les docteurs Claude BÉLANGER, F.-X. BRISSON, Roland CAUCHON, Jean-Paul DÉCHÊNE, Pierre GRONDIN, Jean-Marie LEMIEUX, Jean-Marie LOISELLE et Yves ROULEAU.

MEMBRES

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

LAXATIF DOUX

(sans accoutumance)

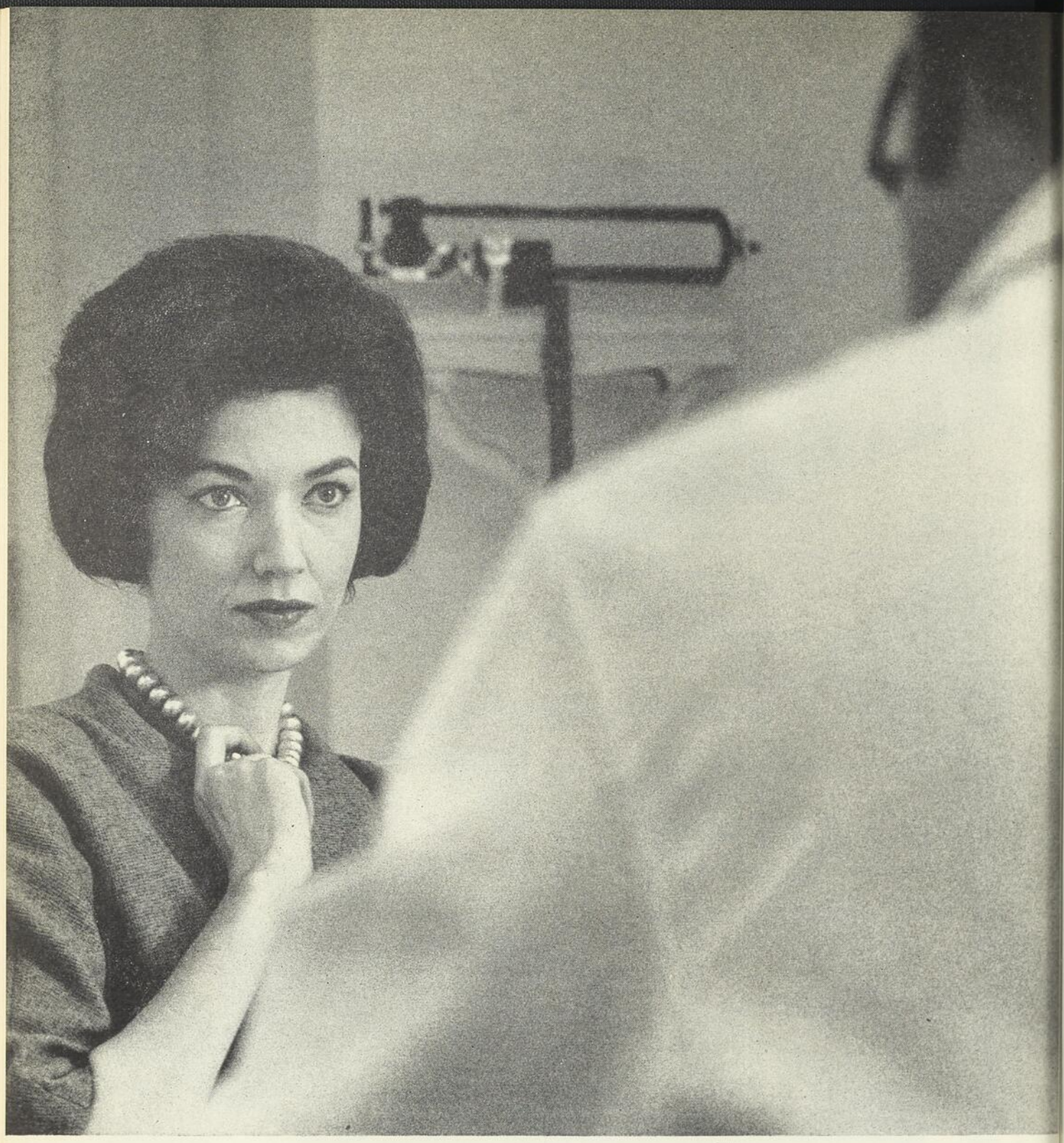


1 à 2

comprimés par jour

CORONET DRUG COMPANY

260 Est Rachel, Montréal - Agent Général



Motif de la consultation: Nausées de la grossesse.
Rien d'autre à signaler.

Grossesses précédentes: 2/ toutes deux menées à terme.
Pas de restrictions dans le régime ni autres complications.

Grossesse actuelle: Dernière période menstruelle il y a 6 semaines. Nausées matinales et vomissements depuis 5 jours.
Pression artérielle 130/78
Pouls 76 Urine: nég.

℞ Trilafon: 4 mg q.a.m. & q.h.s. Révision du régime alimentaire et du mode de vie.
Reviendra dans un mois.

Le tranquillisant antiémétique de grande efficacité même à faibles doses.

Trilafon* perphénazine
comprimés à 2, 4 et 8 mg, répétabs à 8 mg

Schering

Pour une documentation complète, consulter la littérature officielle de Schering.

*Marque déposée

QUALITÉ VÉRIFIÉE

LA QUALITÉ DOUBLEMENT VÉRIFIÉE

POUR *la pureté*
la fraîcheur
la richesse

LAIT
CRÈME
YOGHOURT
CRÈME GLACÉE

Laval

875, 4e AVENUE, QUÉBEC 3. TÉLÉPHONE : 529-9021



M5 avec table d'illumination transparente.

Wild M5

Microscope stéréoscopique

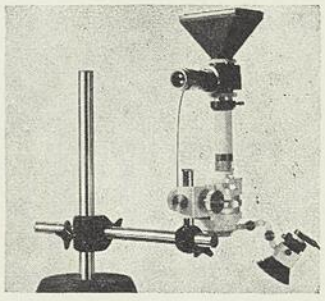
rendement optimum

Cet appareil de précision peut s'adapter aux accessoires versatiles de Wild, ce qui en fait un microscope spécial utilisable à toutes fins.

Revolver à quatre paires d'objectifs inclus dans le statif donnant par exemple des grossissements de 6, 12, 25, 50 avec paire d'oculaires 10x.

Une nouvelle boîte en métal protège le microscope et facilite son transport.

Garantie entière d'un service rapide et d'une livraison efficace des accessoires et des pièces de rechange.



Statif flexible, tube photographique et caméra pour microphotographie

Pour information supplémentaire, veuillez écrire à :

WILD OF CANADA LIMITED
881, Lady Ellen Place,
Ottawa 3, Ontario.

Agents par tout le Canada — Service complet de réparation à Ottawa, Edmonton et Toronto.

quand chaque minute compte

SYNCILLINE*

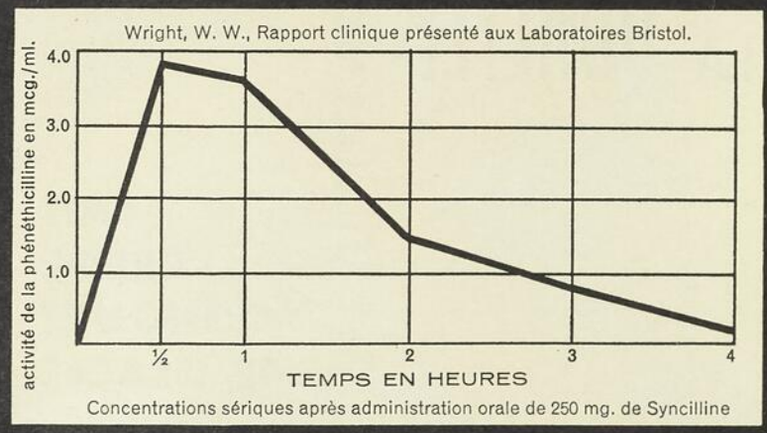
(phénéthicilline potassique)

Plafond de concentration sérique *pratiquement immédiat.*
Taux sanguins *plus élevés* que ceux de toute autre pénicilline orale.

Résultat: un contrôle PLUS RAPIDE et plus effectif de l'infection à un coût thérapeutique minime.

Un autre produit Bristol

BRISTOL LABORATORIES OF CANADA LTD.
286 ouest, rue St-Paul, Montréal



Concentrations sériques après administration orale de 250 mg. de Syncilline

*Marque de commerce

AZOSULPEN®

NADEAU

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES



Chaque gélule contient: sulfaméthizol 250 mg, pénicillineV potassique (tamponnée avec du carbonate de calcium) 250,000 unités int. et chlorhydrate de phénylazodiaminopyridine 50 mg.

Contre-indication: Insuffisance hépato-rénale aiguë.

FLACONS DE 25 ET 100 GÉLULES

LABORATOIRE
NADEAU
LIMITÉE MONTRÉAL



De retour à la maison pour refaire ses forces

...ET CELA SE FERA EN PARTIE AVEC LE SURBEX*-500

C'est bon de retourner à la maison—de plus d'une façon. Maintenant il peut prendre de la nourriture encore une fois, et le Surbex-500 a remplacé les injectables. Chaque Filmtab réunit des quantités thérapeutiques de complexe B et 500 mg de C—la dose la plus concentrée d'acide ascorbique qu'on trouve dans un produit de ce genre.

Vos patients obtiennent l'activité d'un produit injectable. Mais la dose est sous forme orale facile à prendre.

Grâce à l'enrobage Filmtab, la grosseur est diminuée dans une proportion allant jusqu'à 30%, et ils sont *beaucoup* plus faciles à avaler. Les odeurs et arrière-goûts désagréables de vitamines sont efficacement renfermés à l'intérieur du Filmtab. Et comme le procédé d'enrobage Filmtab n'emploie pas d'eau, l'activité du produit se maintient plus longtemps.

Les patients obtiennent les reconstituants que vous recommandez, et ils les ont le plus facilement possible.

ABBOTT

Chaque Filmtab de SURBEX-500 représente:

Mononitrate de Thiamine	15 mg
Riboflavine	10 mg
Niacinamide	100 mg
Chlorhydrate de Pyridoxine	5 mg
d-Pantothénate de Calcium	20 mg
Acide Ascorbique	500 mg
Foie Desséché, N.F.	150 mg

Présenté en flacons de 30, 100, 1000 et 5000.

FILMTAB* **SURBEX*-500** Dose thérapeutique de complexe B *plus 500 mg de C*

SEDATION DIURNE

le Gradumet* de NEMBUTAL* est la forme posologique de Nembutal à dégagemen prolongé pour la sédation diurne

Pentobarbital Sodique sous Forme à Dégagement Prolongé, Abbott

Supprime les pointes et les creux dans la sédation barbiturique diurne

Le Gradumet de Nembutal est une nouvelle combinaison ingénieuse: un barbiturique qui a subi l'épreuve du temps dans une matrice en plastique pulvérisé. La drogue est dégagée de cette matrice inerte à une vitesse contrôlée durant toute la journée. La vitesse de ce dégagement ne dépend que de la présence constante des humeurs gastro-intestinales — et n'est pas influencée par des changements de motricité ou d'activité enzymatique.

Le résultat? Les deux graphiques montrent l'efficacité de cette nouvelle forme posologique mieux que des mots ne peuvent le faire. Voyez la réponse EEG égale produite par une seule dose orale de Gradumet de Nembutal. Comparez avec le tracé EEG dentelé donné par les trois doses conventionnelles de capsules de Nembutal à intervalles de quatre heures.

Dure toute la journée—et pourtant si doux que le patient peut continuer son travail

Un seul Gradumet de Nembutal pris le matin procure jusqu'à 12 heures de sédation diurne soutenue. En quelques minutes le patient commence à se détendre et son anxiété à se calmer.

Pourtant le Gradumet de Nembutal exerce une action modérée. Aux doses normales le Nembutal n'affecte pas les réflexes médullaires. Ordinairement l'intelligence et le jugement demeurent intacts. Le malade poursuit ses activités de façon normale.

Une sédation contrôlée est réalisée sans effet médicamenteux cumulatif

Le Nembutal que renferme le Gradumet (contrairemen aux médicaments qui doivent être éliminés de l'organisme) est inactivé rapidement, la détoxication se faisant surtou dans le foie. Il s'ensuit un grand avantage sur les médica ments comme le phénobarbital: il y a peu de risque d toxicité cumulative.

A la fin de la journée, la matrice épuisée et inoffensiv est éliminée dans les selles.

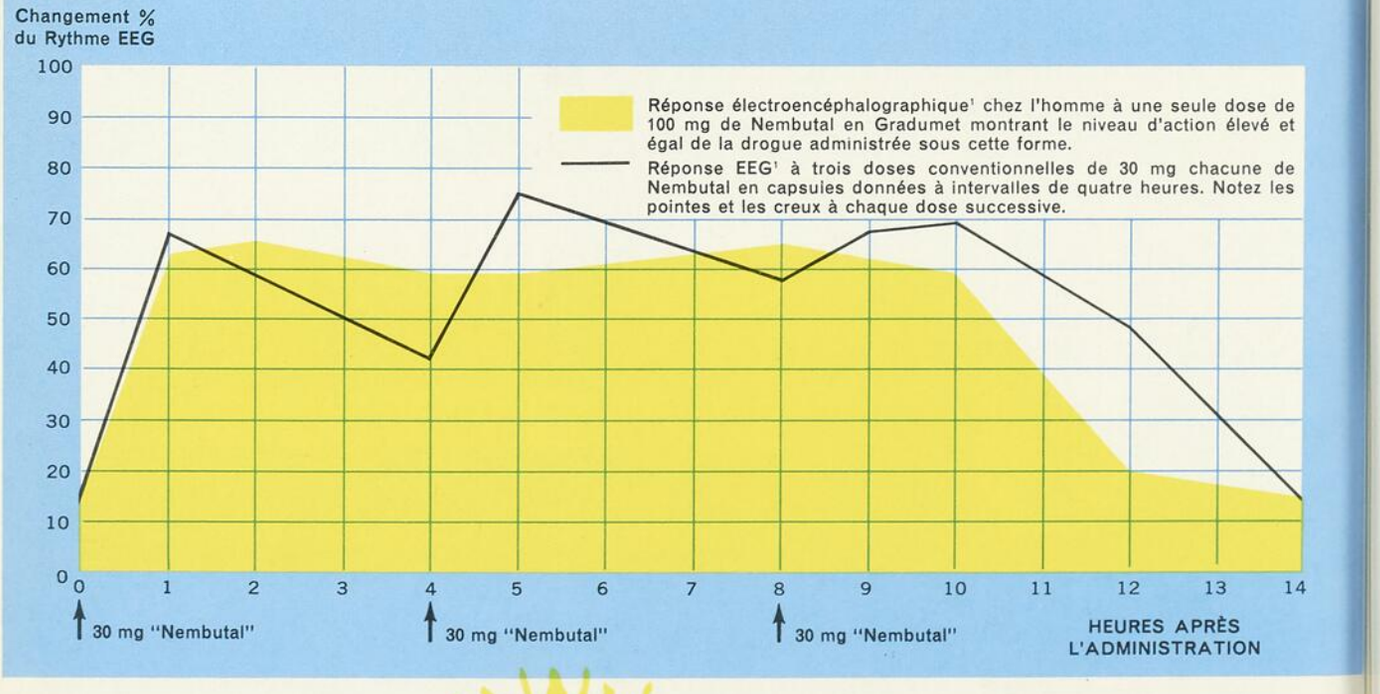
Il y a remarquablement peu d'effets secondaires. Du fait qu'il réunit une activité élevée par rapport à la dos et une détoxication rapide, le Nembutal offre une grand marge de sécurité. Prescrivez les Gradumets de Nembuta pour usage diurne contre les troubles tels que l'anxiété l'agitation, l'irritabilité ou la tension nerveuse.

Présentation: Gradumet de Nembutal, 100 mg; en flacon de 25, 100 et 1000.

Informations médicales détaillées fournies sur demand adressée aux Laboratoires Abbott Limitée, Case Postal 6150, Montréal.

[1]Vazuka, F. A., Caractères Neuro-Pharmacologiques du Pentobarbita Sodique sous Forme à Dégagement Prolongé Mesurés Electroencé phalographiquement chez l'Homme. Rapport soumis aux Laboratoire Abbott, mai 1961 (à paraître).

*NOM DÉPOSÉ





Gradumet de NEMBUTAL
procure une **sédation diurne**
égale et contrôlée

Laval médical
VOLUME 34 NUMÉRO 3 MARS 1963

ÉDITORIAL

RÉFLEXIONS SUR LA CONSTANCE DU MILIEU INTÉRIEUR

L'étude du métabolisme de l'eau et des électrolytes, en rapport avec les mécanismes homéostatiques de l'organisme et plus particulièrement en rapport avec la fonction rénale, ne constitue plus l'apanage du physiologiste isolé du clinicien.

L'expérience clinique quotidienne souligne de plus en plus l'importance d'une connaissance étendue et intégrée de la physiologie et de la pathologie du milieu intérieur pour le diagnostic et le traitement de problèmes aussi courants et aussi divers que ceux des œdèmes cardiaques, hépatiques et rénaux, des maladies associées à des déséquilibres acido-basiques tels que le diabète, l'insuffisance rénale, l'hypoventilation ou l'hyperventilation pulmonaire, des désordres gastro-intestinaux tels que le syndrome de malabsorption, des maladies du système nerveux, des soins préopératoires et postopératoires, des problèmes chirurgicaux tels que le choc et les brûlures. A ces problèmes, s'ajoutent les répercussions importantes sur l'homéostase du milieu intérieur d'agents thérapeutiques employés aussi couramment que les stéroïdes et les diurétiques.

L'étude de la composition électrolytique des animaux primitifs a montré que les liquides de ces organismes vivants ne diffèrent pas tellement de l'eau de mer et cette observation est devenue un des arguments principaux en faveur de l'hypothèse voulant que la vie ait commencé dans l'eau de mer (4). Il est, en effet, facile à imaginer qu'à partir de composés inorganiques quelques molécules d'acide nucléique se seraient formées dans l'eau de mer ; cette expérience a d'ailleurs été faite en laboratoire (6). Les premiers organismes vivants capables de se reproduire ont donc vécu dans un milieu relativement constant dont leur survie dépendait entièrement. Un des points saillants de l'évolution dans l'échelle animale est la capacité toujours plus grande de résister aux changements du milieu extérieur. Ceci ne devient possible

que lorsque l'organisme acquiert des mécanismes qui lui permettent de maintenir la constance de son milieu intérieur : c'est ce qui faisait dire à Claude Bernard « la fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre » (1).

S'il est d'importance capitale que la composition ionique et osmotique de l'organisme soit maintenue en deça de limites très étroites au delà desquelles la vie est impossible, c'est que les organismes un peu évolués diffèrent des êtres vivants dépourvus de mécanismes homéostatiques par deux caractéristiques. Premièrement, leur masse et leur forme sont constantes, malgré un *turnover* rapide de leurs différents constituants ; on connaît, en effet, les changements de forme subis par les êtres vivants dépourvus d'osmorégulation lorsqu'ils sont plongés dans un environnement de composition variable. Deuxièmement, ils peuvent régler leur activité métabolique malgré ce *turnover* rapide de leurs différents constituants (5). Le métabolisme cellulaire est, comme on le sait, dépendant de l'activité enzymatique ; or, des variations de composition ionique ou de concentration osmolaire affectent l'activité enzymatique, à tel point que les cellules ne peuvent plus contrôler leur activité métabolique et la subordonner à l'activité fonctionnelle de tout l'organisme.

La constance du milieu intérieur est assurée par des mécanismes homéostatiques très sensibles qui règlent la qualité et l'intensité des échanges, tant au niveau cellulaire qu'au niveau extracellulaire. Conventionnellement, les échanges d'eau et d'électrolytes se font au niveau des membranes cellulaires. Toutefois, depuis l'avènement du microscope électronique, le concept de la membrane cellulaire, telle qu'elle était connue, est discutable, puisque aucune membrane distincte ne peut être vue à la surface de la cellule. La surface cellulaire est en effet perforée et les pores s'ouvrent sur un système de canaux débouchant profondément à l'intérieur de la cellule et possiblement jusqu'à l'intérieur du noyau (2). Les parois de ce système de canaux sont faites d'un fin réticulum endoplasmique ; leur surface, considérable par rapport au volume de la cellule, explique bien la rapidité et l'intensité des échanges qui s'y font.

Les mécanismes sous-jacents aux échanges constants qui se font au niveau des membranes cellulaires font l'objet de beaucoup de travaux. La perméabilité physique des membranes se traduit par les phénomènes de filtration, de diffusion et plus récemment par celui de multiplication à contre courant (2). Toutefois, on retrouve au niveau des membranes des mouvements d'ions qui ne se font pas selon un gradient d'activité chimique ou de potentiel électrique ni en suivant la puissance d'attraction qu'exerce un solvant en mouvement. Il faut alors invoquer un mécanisme de transport actif, une perméabilité physiologique qui est spécifique à la cellule vivante. Cette perméabilité diminue ou disparaît lorsque la cellule est lésée ou morte et dépend entièrement de la production intracellulaire d'énergie. Ce mécanisme cellulaire serait assimilable à une pompe ionique métaboliquement activée et modifiée dans son fonctionnement par l'action de différents médicaments et hormones (7).

La capacité d'adaptation d'un organisme et son fonctionnement optimum exigent la subordination et l'intégration de l'activité métabolique de ses différents organes et cellules. L'organisme est doté de systèmes homéostatiques tous interdépendants qui, sensibilisés par une variation dans le volume ou la concentration de

la substance dont ils sont responsables, confient à un mécanisme neuro-vasculo-endocrinien le soin de modifier la qualité ou l'intensité des échanges afin de rétablir l'équilibre (7).

Devant les variations énormes auxquelles son milieu ou son environnement extérieur le soumet, le milieu intérieur demeure d'une constance remarquable. Cet état d'équilibre est expliqué par les propriétés physico-chimiques et biologiques des membranes et par l'entrée en jeu de mécanismes homéostatiques précis et sensibles. Les cellules de l'organisme sont en état d'activité constante. L'entrée des substances nutritives, la sortie des métabolites, l'élaboration des hormones et des enzymes, la réparation et la multiplication cellulaires nécessitent un équilibre dynamique conservé grâce à la constance de composition, de concentration et de volume du liquide extra-cellulaire qui baigne et enveloppe chaque cellule.

Claude-C. ROY

BIBLIOGRAPHIE

1. BERNARD, C., Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme, Paris 1958.
2. DAUSON, H. A., A text book of general physiology, 2e éd., *Little, Brown and Co.*, Boston, 1958.
3. GIEBISH, G., The contribution of measurements of electrical phenomena to our knowledge of renal electrolyte transport, *in* Heart, kidney and electrolytes, *Grune and Stratton*, p. 70, 1962.
4. MCCALLUM, D. B., The paleochemistry of the body, fluids and tissues, *Physiol. Rev.*, **6** : 316, 1926.
5. RICHTERICH, R., The biochemistry of electrolyte transport, *in* Heart, kidney and electrolytes, *Grune and Stratton*, p. 55, 1962.
6. SCHRAMM, G., *Time Magazine*, **80** : 17, 66, (26 oct.) 1962.
7. TALBOT, N. B., RICHIE, R. H., et CRAWFORD, J. B., Metabolic homeostasis, *Harvard Press*, p. 2, 1959.
8. WIZ, H., The location of antidiuretic action in the mammalian kidney in the neurophypophysis, Proceeding of the VIIIth symposium of the Colston Society, *Academic Press*, New-York, 1958.

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE D'EXPLORATION DU SYSTÈME VASCULAIRE À L'AIDE D'UN CATHÉTER À BALLON *†

J.-A. AWAD, J.-M. LEMIEUX, M. BEAULIEU et W. LOU

La plupart des affections pulmonaires provoquent diverses lésions aux vaisseaux pulmonaires. La visualisation de ces vaisseaux au moyen d'une substance radio-opaque devient souvent un élément essentiel de diagnostic.

L'opacification vasculaire est largement utilisée dans l'exploration des vaisseaux de la grande circulation ; on est, cependant, réticent lorsqu'il s'agit des vaisseaux pulmonaires. Ici, il faut avouer que les techniques déjà décrites sont compliquées et souvent onéreuses.

Ce travail a pour but d'exposer une technique simple d'exploration du système vasculaire pulmonaire.

HISTORIQUE

Carlens et ses collaborateurs (5) préconisèrent en 1951 l'oblitération temporaire d'une artère pulmonaire principale à l'aide d'un cathéter pourvu d'un ballon. Cette interruption circulatoire réalisait une pneumonectomie fonctionnelle et permettait d'évaluer électivement la fonction respiratoire du poumon perfusé. Déjà, ils indiquaient qu'il serait intéressant, aux fins de diagnostic, d'injecter une substance opaque dans l'arbre artériel du poumon non perfusé. En 1956 et 1957, Short (9) et Doyle (6), travaillant sur le cadavre, parvinrent à obtenir de belles artériographies pulmonaires par simple injection d'une substance opaque dans une artère pulmonaire principale. Bolt en 1957 (3 et 4) et Bell en 1959 (2), introduisirent dans les vaisseaux sous-segmentaires, en cours de cathétérisme cardiaque, une substance opaque dans le but de visualiser les petits vaisseaux terminaux chez les cardiaques. L'angiocardiographie élective (7) et l'artériographie pulmonaire (8) au cours du cathétérisme cardiaque sont aujourd'hui des méthodes courantes d'exploration. Le temps pulmonaire est, cependant, trop fugace pour permettre une opacification précise et nette. Il en résulte qu'en raison de l'absence des détails, on ne peut procéder à une lecture valable des clichés obtenus.

DESCRIPTION DE LA MÉTHODE

La technique que nous proposons permet l'artériographie pulmonaire avec un minimum d'équi-

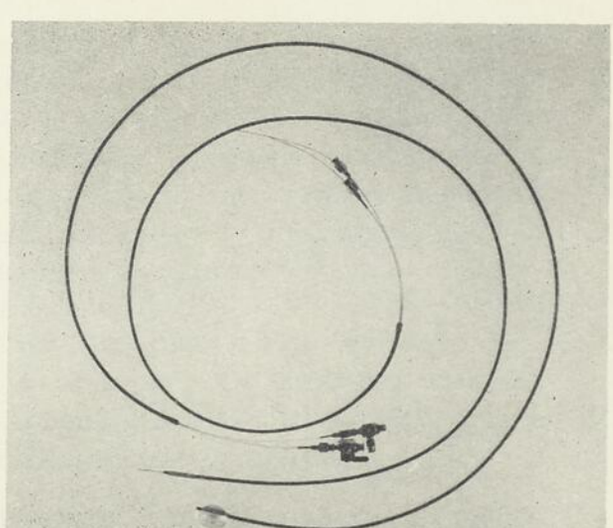


Figure 1. — Deux cathéters à ballon du type Dotter-Lucas ; celui du haut est pourvu d'un mandrin et son ballon est dégonflé ; celui du bas a un ballon gonflé.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 29 novembre 1962.

† Subvention nationale à l'hygiène faite au Département de recherches, Hôpital Laval (projet 604-7-395).

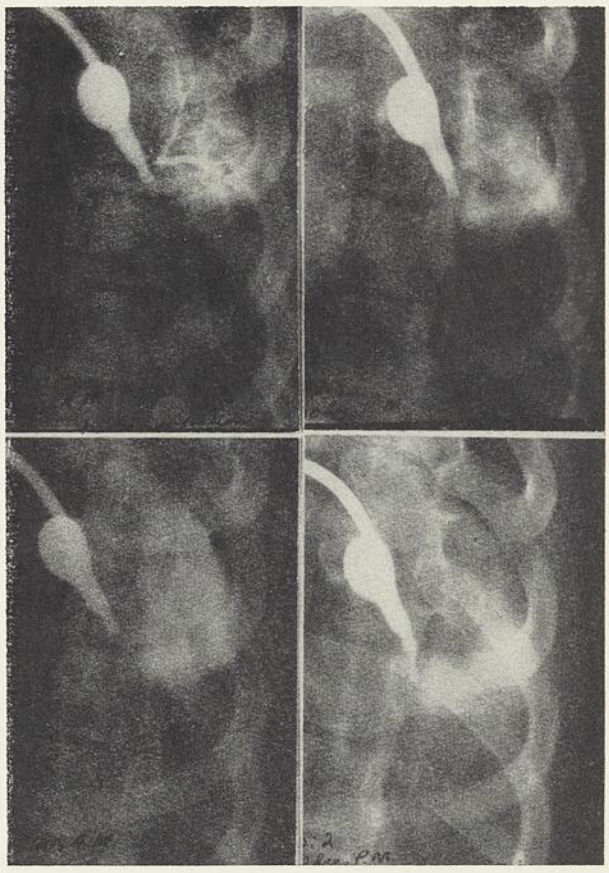


Figure 2. — Artériogramme d'un segment pulmonaire sur un chien. Le ballon a été gonflé avec deux cm³ d'Hypaque à 75 pour cent et 1,5 cm³ d'Hypaque à 75 pour cent a été injecté.

En haut, à gauche : immédiatement après l'injection. Les artères segmentaires sont bien visualisées ; les vaisseaux capillaires apparaissent sous forme d'opacité diffuse ;
En bas, à gauche : une heure après l'injection ; l'opacification persiste ;
En haut, à droite : deux heures après l'injection ; l'opacification persiste encore ;
En bas, à droite : cinq heures après l'injection ; l'opacification persiste toujours.

---

pement qu'on peut d'ailleurs trouver dans tout hôpital:

1. Un cathéter à ballon du type Dotter-Lucas (figure 1) ;

2. Un fluoroscope pour guider le passage du cathéter dans l'artère pulmonaire ;

3. Une substance radio-opaque. Nous utilisons l'Hypaque à 75 pour cent (diatrizoate de sodium).

L'artériographie pulmonaire a été pratiquée chez 18 chiens pesant de 12 à 25 kg. Le cathéter à ballon est introduit dans une veine fémorale.

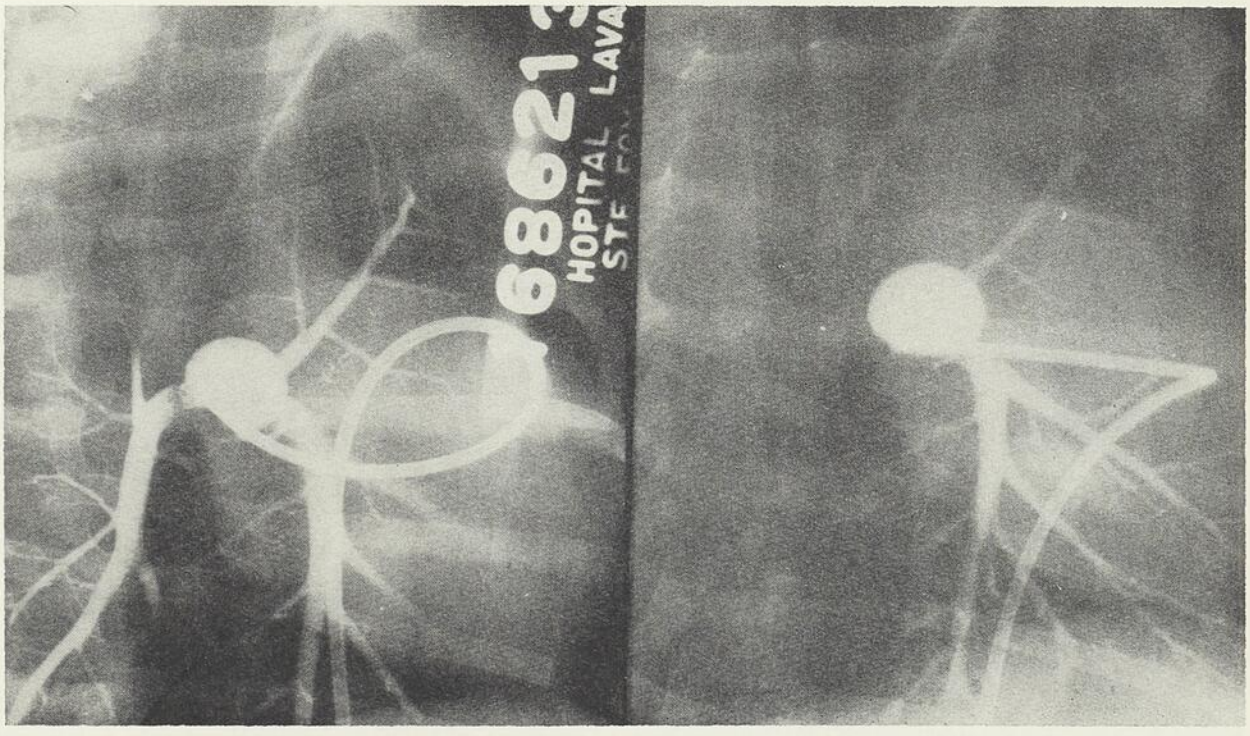


Figure 3. — Artériogrammes pulmonaires de deux chiens. On peut voir les artères des différents lobes et leurs branches.

Il est ensuite glissé vers la veine cave inférieure, l'oreillette droite, le ventricule droit, l'artère pulmonaire et, enfin, dans l'une des deux branches de division.

On gonfle ensuite le ballon à l'aide de la substance radio-opaque (trois à cinq cm^3). L'injection dans le ballon doit être progressive et se faire sous la surveillance de l'activité cardiaque et de la tension artérielle. Cette technique permet de corriger rapidement tout recul ou glissement du ballon dans l'artère pulmonaire principale. Lorsque le ballon prend une forme allongée, l'obstruction est complète, ce qui est rigoureusement requis : cette étape peut être vérifiée par la prise de tension au bout du cathéter, tension qui ne doit pas excéder huit mm de Hg, soit la pression capillaire (1). Puis, on procède à l'injection de la substance opaque dans le cathéter à l'aide d'une seringue ordinaire. Un volume variable, de cinq à huit cm^3, parvient à opacifier tout l'arbre vasculaire du poumon concerné. Puisque la substance tend à demeurer un certain temps dans le segment vasculaire inclus, on peut sans précipitation procéder à la prise de radiographies

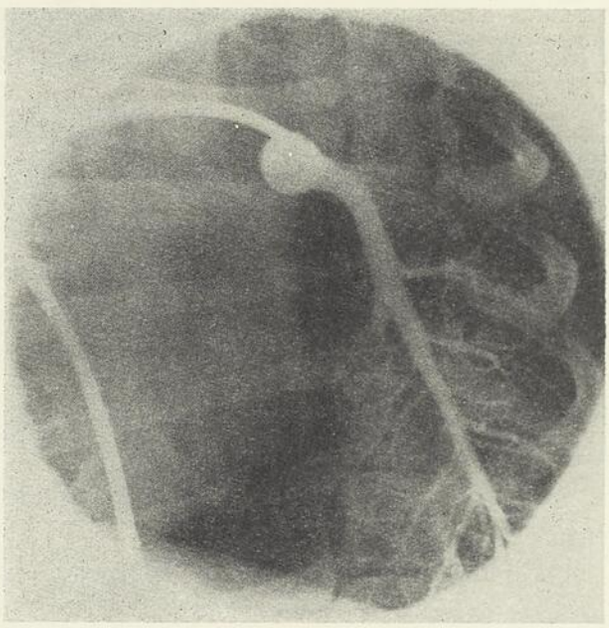


Figure 4. — Artériogramme du lobe inférieur ; on peut voir aussi quelques petites veines pulmonaires.

et, de plus, on obtient un artériogramme d'une grande précision.

Nous avons décrit la technique d'opacification vasculaire de tout un poumon. On peut procéder à la visualisation artérielle élective d'un lobe ou

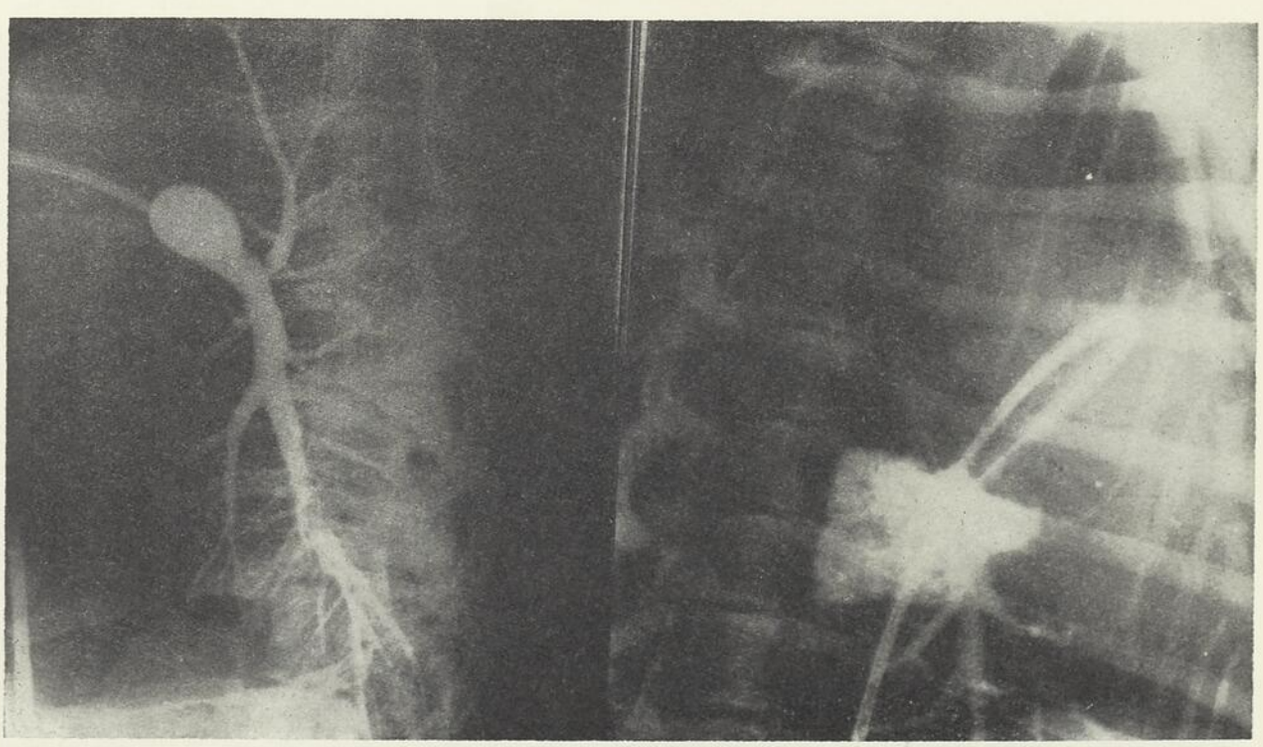


Figure 5. — A gauche, artériogramme du lobe inférieur ; l'injection est faite sous pression normale. — A droite, une quantité relativement grande d'Hypaque a été injectée sous une très forte pression. La substance a diffusé dans les tissus pulmonaires prenant la forme triangulaire à cause de la distribution de l'artère.

d'un segment (figures 2 et 3). Il s'agit de placer le cathéter dans l'artère concernée. Dans ces cas, une quantité moindre de substance opaque devient nécessaire tant pour gonfler le ballon que pour le remplissage.

DISCUSSION

Pour obtenir un bon artériogramme, une obstruction artérielle complète est nécessaire. Si on ne l'obtient pas, la substance opaque est rapidement lavée vers les veines pulmonaires et l'oreillette gauche.

En ce qui concerne le temps de stagnation de la substance opaque, il varie de une à sept minutes et même plus, selon le calibre de l'artère oblitérée. Il est plus court pour une artère de gros diamètre et plus long pour une artère de petit diamètre (figure 2). Dans le premier cas, une meilleure circulation collatérale intrapulmonaire pousse plus rapidement la substance opaque vers le système veineux ; c'est l'opposé dans les vaisseaux périphériques. Si, après avoir mis le cathéter en place, on procède chez le chien à une thoracotomie on peut vérifier cette circulation collatérale. Après avoir gonflé le ballon dans l'artère souche, on procède au lavage de l'arbre artériel distal à l'aide d'un soluté physiologique : tout le poumon prend alors une coloration pâle qui ne persiste que pendant deux minutes environ. Pour une artère lobaire, la pâleur persiste pendant environ six minutes et pour une artère segmentaire, cette pâleur tissulaire peut se prolonger jusqu'à 45 minutes et même beaucoup plus.

En raison de cette stagnation de la substance, on obtient un meilleur remplissage, ce qui se traduit par un artériogramme précis (figure 4). De plus, on a amplement le temps de prendre des radiographies sous différents angles.

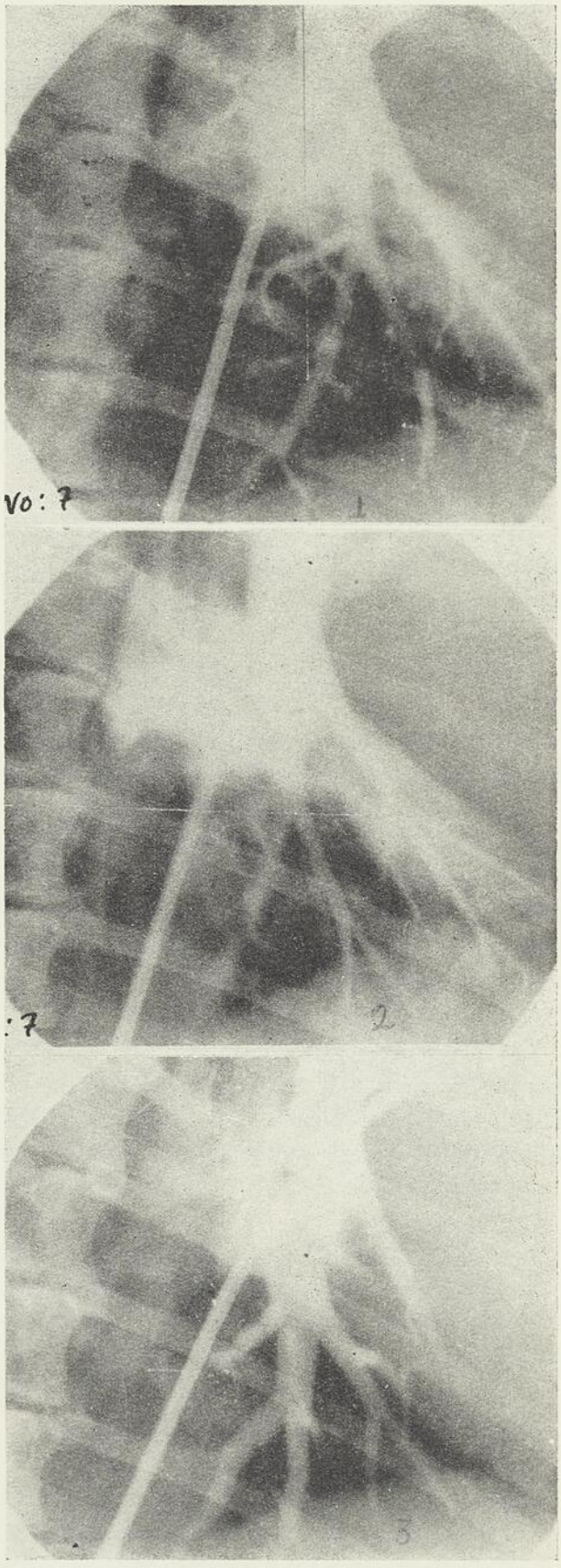


Figure 6. — Artériogrammes pulmonaires pris sur le même chien.

En haut : 8 cm³ d'Hypaque ont été injectés et le cliché pris tout de suite après.

Au centre : 0,5 cm³ d'adrénaline à $^{1}/_{20\,000^{e}}$ a été suivi d'une injection de 8 cm³ d'Hypaque (vasoconstriction artérielle).

En bas : 0,5 cm³ d'acétylcholine a été suivi de l'injection de 8 cm³ d'Hypaque (vasodilatation artérielle).

En ce qui concerne l'injection de la substance opaque, on ne doit pas injecter une trop grande quantité et il ne faut pas appliquer une trop grande pression. Dans l'un ou l'autre cas, on obtiendrait soit une diffusion de la substance vers les alvéoles (10) (figure 5), soit une opacification veineuse pulmonaire, ce qui nous éloignerait du but recherché à savoir, l'opacification artérielle.

Le cathéter avec le ballon gonflé peut être laissé en place pendant une durée de quatre à cinq heures. La technique décrite peut être complétée en 20 minutes.

L'adrénaline injectée dans l'arbre artériel exclu par le cathéter détermine une vasoconstriction ; l'acétylcholine détermine une vasodilatation (figure 6). Ces injections sont bien tolérées et elles pourraient fournir des renseignements sur l'intégrité de la paroi des vaisseaux pulmonaires.

CONCLUSION

L'étude de l'arbre artériel pulmonaire par opacification a été tentée par quelques chercheurs dans certaines affections respiratoires et cardiaques, comme l'emphysème et la fibrose pulmonaire ainsi que la sténose mitrale (2 et 4). Cependant, elle s'est limitée aux artères pulmonaires périphériques. La méthode décrite permet une visualisation précise de n'importe quelle région de l'arbre artériel pulmonaire.

Ce travail avait été entrepris dans le but de mettre au point une méthode de traitement de la tuberculose et du cancer du poumon par perfusion dans l'artère pulmonaire de substances médicamenteuses antituberculeuse et anticancéreuse. L'application humaine de cette technique de diagnostic et de traitement est en voie et elle fera l'objet d'une communication subséquente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Brofman, B. L., Charms, B. L., Kohn, P. M., Elder, J., et Rizika, M., Unilateral pulmonary artery occlusion in man, *J. Thoracic Surg.*, **34** : 206, 1957.
2. Bell, A. I., Jr., Shimomura, S., Guthrie, W. J., Hempel, H. F., Fitzpatrick, H. F., et Beff, C. F., Wedge-pulmonary arteriography : Its application in congenital and acquired heart disease, *Radiology*, **73** : 566, 1959.
3. Bolt, W., Forssman, W., et Rink, H., Selektive lungen-angiographic, Stuttgart, *Georg Thieme Verlag*, 1957.
4. Bolt, W., et Rink, H., Selektive angiographische Beobachtungen an der Endströmbahn der menschlichen lunge im Rohmen der Henzund lungenklinik, *Wien Zeitsch. Innere Medizin*, **41** : 243, 1960.
5. Carlens, E., Hanson, H. E., et Nordenström, B., Temporary unilateral occlusion of the pulmonary artery. A new method of determining separate lung function and of radiological examination, *J. Thoracic Surg.*, **22** : 527, 1951.
6. Doyle, A. E., Goodwin, F. J., Harrison, C. V., et Steiner, R. E., Pulmonary vascular patterns in pulmonary hypertension, *Brit. Heart J.*, **19** : 353, 1957.
7. Goodwin, J. F., Steiner, R. E., et Lowe, K. G., The pulmonary arteries in mitral stenosis demonstrated by angiocardiography, *J. Fac. Radiol.*, **4** : 21, 1952.
8. Knipping, H. W., Bolt, W., Valentin, H., Venrath, H., et Endler, P., Regionale Funktionsanalyse in der Kreilauf- und Lungenklinik mit Hilfe der Isotopenstherakographie und der selektiven angiographie der Lungengefässe ; Beitragzur Präoperativen funktionsanalyse *in* der Thorax chirurgic : *Münch. med. Wochr.*, **99** (1) & (2) 1957.
9. Short, D. S., Postmortem pulmonary arteriography with special reference to the study of pulmonary hypertension, *J. Fac. Radiol.*, **8** : 118, 1956.
10. Smyth, P. N., et Blades, B., Slective chemotherapy of the lung during unilateral pulmonary arterial occlusion with a balloon tipped catheter, *J. Thoracic Surg.*, **40** : 653, 1960.

EMPLOI DU LIBRIUM INTRAVEINEUX DANS LA CURE DE DÉSINTOXICATION ALCOOLIQUE *

Conrad DROLET, Gérard JOHNSON et J.-C. BOURQUE
Clinique Roy-Rousseau

Le traitement de l'intoxication alcoolique a connu, au cours des dernières années, des modifications importantes. La cure classique, avec strychnine à hautes doses apportait un résultat satisfaisant à la majorité des cas, qui requéraient néanmoins une surveillance assez étroite, et ne comportait pas toujours un terme final à l'agitation et à l'insomnie.

L'usage de sérum *cocktail* (largactil-phénergan) a parfois vu se prolonger le *delirium tremens* sans que l'agitation vienne l'expliquer.

L'usage de l'amytal de sodium intraveineux procurait une sédation, mais son emploi n'était pas de tout repos, surtout en regard des complications cardio-respiratoires qui pouvaient survenir chez ces malades.

L'apparition du sulfate de magnésie est venue simplifier la cure, en procurant une sédation assez rapide à l'alcoolique : celui-ci, plus calme, reste éveillé durant le jour et requiert le soir une médication moins énergique, pour lui procurer un sommeil à la fois réparateur et thérapeutique. Au surplus, on peut dire que le pourcentage d'échecs a été sensiblement réduit par cette médication.

Ces échecs se rencontraient chez les patients arrivant en *delirium tremens*, avec une agitation importante, de la température, de l'hallucinose, ou bien chez des patients, lucides mais anxieux, agités, ayant en somme tout le potentiel pour verser dans le *delirium tremens*. Chez ces deux groupes de malades, il importait de trouver une sédation puissante, à effet rapide, pouvant entraîner un sommeil réparateur, et ne provoquant pas de complications chez un malade dont l'état cardio-pulmonaire, le foie ou les reins sont souvent endommagés.

L'usage de divers sédatifs nous entraîna à l'emploi du Librium dans la cure des alcooliques. Il avait été proposé d'en faire un emploi exclusif pour la désintoxication de nos malades. Deux patients furent soumis à des doses importantes de Librium par voie intramusculaire et *per os*. Ce premier essai nous donna des résultats inattendus. Le patient devint ataxique au point de ne plus manger seul, d'avoir une démarche encore plus zigzagante qu'à l'arrivée. Les gestes les plus simples devenaient les plus laborieux, et il était significatif d'observer, par exemple, que pas un cendrier n'avait une surface assez grande pour recevoir la cendre de ces fumeurs malhabiles. Ils nous donnèrent l'occasion fréquente de nous en rendre compte, en venant se plaindre que ce traitement les rendait pires qu'avant. Toutefois, ce qui nous frappa, fut le fait que le patient demeurait aussi éveillé qu'ataxique. Tout cela nous indique que la toxicité du médicament était assez relative. Par ailleurs, l'adjonction du sulfate de magnésium durant les jours suivants, eut tôt fait de soulager le malade.

Cette première épreuve nous amena à modifier l'usage de ce tranquillisant. Tout en conservant le sulfate de magnésie, on commença à utiliser le Librium, cette fois par voie intraveineuse, chez les patients agités, réclamant une sédation immédiate,

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 6 décembre 1962.

incapables de s'alimenter, et refusant dans la plupart des cas, une médication buccale.

Cette étude bien préliminaire réunit plus d'une centaine de cas, où l'on s'est attardé quoique brièvement, à considérer la durée du traitement, l'âge des patients, le mode d'emploi, les réactions observées et, enfin, les suggestions, que nous inspire cet essai.

De ce groupe de patients nous avons constaté que nous avons dû utiliser ce médicament, pour une période de un à trois jours, et ce pour une durée moyenne de une journée et demie. La dose variait de 100 à 500 mg par jour, atteignant en général 400 mg, soit quatre injections de 100 mg données à des intervalles de deux à quatre heures.

L'âge du patient fut, au début, un facteur de limitation et au fur et à mesure, que nous avons procédé, il y eut moins de réserve. Certains patients soumis à cette thérapeutique avaient soixante-dix ans et plus.

Après l'examen, parfois sommaire, à cause de l'état d'agitation du patient, l'injection intraveineuse de Librium était administrée dans une solution de cinq cm^3 de soluté physiologique. L'injection, faite lentement, dans l'espace d'une ou deux minutes, était donnée, en même temps, qu'une injection de sulfate de magnésie et 50 cm^3 de sparine intramusculaire. Nous croyons que d'autres tranquillisants pourraient être utilisés de la même façon que cette dernière.

Au cours de l'injection, nous avons constaté que, graduellement, l'anxiété et la résistance physique du patient décroissaient, sans que celui-ci présente une période d'agitation extrême, comme nous avions l'habitude de l'observer avec certains barbituriques. Dans les minutes qui suivent, un soluté, seul ou avec antibiotiques si la température est importante, peut être aisément installé. Puis, le malade s'abandonne à un sommeil profond, sans modification de la respiration, sans chute de pression artérielle ; il conserve une coloration normale et repose tranquillement.

Le malade demeure endormi pendant un temps variable. Nous avons remarqué, que le patient, qui a reçu de nombreux sédatifs, au cours des heures précédentes, et ce sans succès, va généralement plonger dans un sommeil profond, durant des heures, après une seule injection de Librium intraveineux. Nous avons en mémoire, un patient, d'âge moyen, qui avait réclamé une médication répétée au cours de la nuit, sans toutefois être calmé le matin. Une injection de Librium entraîna un sommeil de douze heures, sans modification des signes vitaux, qui furent observés au cours de ce long silence. Le lendemain, nous étions surpris d'entendre le malade, nous demander ce qui lui était arrivé et dire comme il se sentait mieux.

Nous avouons que nous n'avons pas assisté à d'autre opération-miracle de ce genre, mais cet incident intéressant survenu au début de cette étude, nous a servi d'indice important. Nous avons eu l'impression, qui s'est graduellement confirmée, que cette médication vient potentialiser rapidement la médication tranquillisante administrée à l'alcoolique agité. L'administration est facile et ne produit pas d'effet désagréable au patient, qui se détend, devient parfois accessible à nos conseils, avant de s'endormir paisiblement.

En moyenne, le patient repose quelques heures (quatre à six) et à son réveil peut être suffisamment calme pour s'alimenter, ou doit recevoir une nouvelle injection, qui viendra procurer de nouveau un sommeil réparateur. Cette formule a été répétée jusqu'à quatre ou cinq fois en vingt-quatre heures. Au cours des jours suivants, cette médication a été continuée à des doses décroissantes, ou simplement interrompue, si le patient était suffisamment calme, pouvait s'alimenter, et recevoir ainsi une médication *per os*.

Il faut ajouter que l'observation de ces quelque cent cas nous a appris que la médication n'entraînait pas d'effet secondaire indésirable. Les troubles cardio-respiratoires ne furent pas observés, comme nous l'avons mentionné, mais nous avons administré également la médication à des malades atteints de cirrhoses, d'ictère, de néphrites, de température élevée, sans avoir remarqué de réactions fâcheuses. L'œdème malléolaire observé par des auteurs américains chez quelques patients, ne fut pas noté chez les nôtres.

Cette étude, quoique incomplète, nous permet de formuler deux observations à titre de conclusions:

1. Le résultat le plus évident dans le traitement de l'alcoolique est la maîtrise de l'anxiété. L'action rapide et sûre du Librium intraveineux sur l'excitation intellectuelle désordonnée des alcooliques permet d'obtenir une détente quasi immédiate suivie, comme on le sait, d'un sommeil paisible. Cette constatation nous laisse entrevoir la possibilité d'avoir en main une arme efficace pour le patient atteint d'une forme aiguë d'anxiété, autre que celle de l'alcoolique.

2. La sûreté de la médication, dépourvue d'effets secondaires sérieux, nous suggère qu'elle pourrait être utilisée pour faciliter le transport et la manipulation de patients intoxiqués. Ceux-ci doivent parfois recevoir une dose énergique de sédatifs, avant d'atteindre l'hôpital. L'accumulation de sédatifs, ajoutés à leur état d'intoxication antérieure a suscité, dans certains cas, des complications cardio-respiratoires ou autres. Ces complications compromettent gravement le succès de la cure. L'apport de cette médication semblerait bien simplifier ces difficultés.

LES HYPERDYSGLOBULINÉMIES : ESSAI DE SYNTHÈSE *

Jean OLMER, M. MONGIN et R. MURATORE

Rien de plus banal et disparate qu'une dysprotéinémie. Celle-ci résulte de phénomènes morbides très variés qui ont peu de rapports entre eux.

Il nous paraît cependant possible d'isoler sous le terme d'« hyperdysglobulinémies » un groupe d'affections, d'étiologie connue ou non, dans lesquelles la hausse des globulines est telle qu'elle peut, en dépit d'un abaissement constant de l'albumine, engendrer, au moins épisodiquement, dans chacune de ces affections, une hyperprotidémie.

L'élévation du taux des globulines porte généralement sur les γ-globulines, plus rarement sur les β_2-globulines, c'est-à-dire sur les fractions qu'Heremans inclut dans le « groupe γ ».

Nous ne pouvons faire état ici de toutes les constatations concordantes qui assignent un rôle fondamental aux plasmocytes et aux cellules lymphoïdes réticulaires dans la génèse de ces globulines plasmatiques. L'unité des hyperdysglobulinémies nous semble avant tout liée à un substrat cytologique commun : la prolifération tumorale ou l'hyperplasie des cellules réticulaires des organes hématopoïétiques se différenciant dans le sens plasmocytaire ou lymphoïde. Aussi peut-on distinguer des hyperdysglobulinémies « paraplasiques », telles que le myélome, la macroglobulinémie de Waldenström, certains sarcomes hématopoïétiques et des hyperdysglobulinémies « hyperplasiques » qui s'observent dans des affections variées : cirrhose, cancers, parasitoses, ou infections, collagénose, par exemple.

Nous voudrions seulement indiquer qu'au développement prolifératif ou réactionnel d'un même système cellulaire correspondent des hyperdysglobulinémies caractérisées par un certain nombre de critères biochimiques communs et attirer l'attention sur le rôle physiopathologique important posé par la dysglobulinémie.

I. LES CARACTÈRES PROPRES AUX HYPERDYSGLOBULINÉMIES

L'étude systématique des protéines sériques révèle toute une série d'anomalies qui ne sont pas constantes mais suffisamment fréquentes pour être évocatrices. De telle sorte que ces hyperdysglobulinémies ont entre elles un « air de famille » indiscutable.

A. Nous ne reviendrons pas sur le fait, inclus dans notre définition, qu'il existe dans toutes ces affections, mais de façon inconstante, une hyperprotidémie, d'importance variable, régressant souvent dans les processus chroniques sans que pour autant l'équilibre protéique se rétablisse.

B. Si l'on fait un dosage des euglobulines sériques par la méthode de Vargues, en les précipitant à divers pH, on constate une augmentation globale des euglobulines — qui dépasse très largement le taux normal de sept à neuf g pour mille — et surtout une précipitation particulièrement accentuée pour des pH alcalins : Sandor appelle euglobuline II cette fraction. Elle correspond à l'électrophorèse à une γ-globuline lente. Son taux normal est inférieur à un gramme. Il est dans ces cas beaucoup plus élevé, supérieur à quatre grammes.

La présence, en grande quantité, d'euglobulines explique la fréquente positivité du test de Sia à

* Travail à la Clinique médicale thérapeutique de la Faculté de médecine de Marseille (professeur Jean Olmer), Hôpital de la Conception, Marseille (Ve), France.

l'eau distillée, celle parfois très élevée des épreuves de floculation (thymol, céphaline-cholestérol, cadmium, etc. . . .) et de gélification (formol en particulier).

C. L'accroissement de la viscosité sanguine, l'accélération considérable de la vitesse de sédimentation qui atteint 60 à 100 mm dès la première heure, sont encore le reflet de la dysglobulinémie.

D. Plus caractéristique est la présence de « paraprotéines ». Nous désignons sous ce nom les fractions protéiques absentes du sérum normal qui possèdent des propriétés physico-chimiques particulières. Elles doivent faire l'objet d'une recherche systématique, lorsque leur présence n'est pas évidente. On s'aperçoit alors qu'elles sont très fréquentes dans ce groupe d'affections.

1. Les plus faciles à découvrir sont les cryoglobulines. On sait que ce nom a été donné par Lerner et Watson (1947) à des protéines capables de se modifier à basse température et qui recouvrent leur fluidité lorsque la température s'élève.

Pour les déceler, il suffit de maintenir le sérum à +5°C. : il se fige d'autant plus vite que les cryoglobulines sont plus abondantes. D'après Lerner, Barnum et Watson, à un premier degré la gélification se produit au bout de 24 heures à une semaine : ceci correspond à des taux faibles de l'ordre de 60 mg pour mille ; à un deuxième degré, pour des taux de 60 à 250 mg pour mille, la gélification survient en 24 heures ; enfin, au-delà de 250 mg pour mille, celle-ci se manifeste en quelques minutes ou quelques heures, et même dès la prise de sang ou l'étalement sur lame. Un dosage plus précis impose une centrifugation à +4°C.

Par leur composition chimique et leur migration électrophorétique, ces cryoglobulines se comportent soit comme des β-globulines lentes, soit comme des γ-globulines. Elles s'associent en général à la hausse des euglobulines que nous avons signalée.

Leur présence peut d'ailleurs fausser, à la température du laboratoire, la vitesse de sédimentation et l'électrophorèse.

Avec les euglobulines, elles contribuent à un phénomène très caractéristique : l'empilement des hématies, la formation de « rouleaux » dans l'hématimètre.

2. Moins connues, mais sans doute assez fréquentes, les *pyroglobulines* (Martin et Mathieson) sont définies par leur floculation à 56°C. Elles ont été surtout mentionnées dans le myélome et la maladie de Waldenström. Il arrive qu'elles coexistent avec des cryoglobulines dont elles ont les propriétés électrophorétiques.

3. *La protéine de Bence-Jones* a été surtout étudiée dans le myélome multiple. Nous ne voulons que rappeler ici ses caractères de « paraprotéine » et signaler qu'elle peut s'observer aussi dans la macroglobulinémie de Waldenström, certaines cirrhoses (Burtin et coll.), des leucoses lymphoïdes, des lymphosarcomes (J. Bernard et Seligmann).

Si elle est facilement mise en évidence dans l'urine par sa précipitation à 60°C. et, en principe, sa redissolution à 90°C. (à condition que les urines soient acides et riches en sels neutres), elle a pu être décelée dans le sang par les techniques d'immuno-électrophorèse.

Elle correspond à l'électrophorèse aux globulines β ou γ, malgré son faible poids moléculaire, de l'ordre de 40 000 (Svedberg et Sjögren). Immunologiquement, elle donne avec les γ-globulines une réaction d'identité partielle.

Sa composition chimique est assez particulière puisque, d'après Dent et Rose, elle ne contient pas, ou très peu, de méthionine, peu d'hydroxyproline, et une quantité relativement importante de sérine et thréonine.

4. *Les macroglobulines* sont en général associées à un taux élevé (supérieur à 15 grammes) d'euglobuline « alcaline », plus rarement aux cryoglobulines.

Leur constance est caractéristique à un taux élevé dans la maladie de Waldenström. Mais celle-ci n'en a pas l'apanage exclusif. On les rencontre exceptionnellement dans le myélome, certains sarcomes ganglionnaires ou hémopathies atypiques ; si dans les cirrhoses leur taux reste très faible, il n'en va pas de même dans la trypano-

somiase et de rares splénomégalies tropicale où leur proportion peut atteindre celle de la maladie de Waldenström.

Leur caractère de « paraprotéine » ne découle pas tellement de leur composition chimique assez voisine, en ce qui concerne les acides aminés, de celle des γ-globulines et des β-globulines, ni de leur comportement immunochimique : elles correspondent à des β_2-macro-globulines dont la présence dans le sérum normal est certaine. Il résulte de la taille même de ces molécules ; leur poids moléculaire est de l'ordre du million.

E. Accessoirement, ces dysprotéinémies entraînent une baisse du complément, un pouvoir anticomplémentaire du sérum. Ce dernier, d'après Davies, Kabot et coll., d'après Olhagen, résulte simplement de l'accroissement des γ-globulines et de la baisse conjointe de l'albumine.

Elles paraissent s'accompagner avec une très grande fréquence d'une diminution du taux des lipides sanguins portant surtout sur le cholestérol mais aussi sur les phospholipides. Cette anomalie est souvent retrouvée dans le myélome, la macroglobulinémie de Waldenström, mais aussi dans les eugammaglobulinémies tropicales primitives ou secondaires (Bergot, Charmot) et les cirrhoses hyperdysprotéinémiques.

F. L'électrophorèse libre ou sur papier met en évidence dans tous les cas une baisse plus ou moins marquée de l'albumine et la hausse des γ-globulines ou dans certains myélomes et quelques maladies de Waldenström d'une fraction β-globuline lente. Le pourcentage de la fraction globulinique élevée représente en général au moins 30 pour cent des protéines sériques. On a pensé pouvoir tirer de l'électrophorèse des précisions complémentaires : l'examen direct de la bande de papier, mieux encore que celui de la courbe permet d'opposer les cas où l'élévation des γ-globulines correspond à une tache bien limitée et très dense qui paraît superposée au fond coloré et ceux où la couleur par un dégradé insensible rejoint les β-globulines. Le premier type, avec son pic aigu à base étroite s'observe dans les myélomes, la maladie de Waldenström, certaines hémopathies malignes. Le second type se voit dans les dysprotéinémies secondaires des affections inflammatoires, des cirrhoses et les dysprotéinémies primitives qui s'en rapprochent (splénomégalies tropicales, purpura hyperglobulinémique). Cette distinction est intéressante sur le plan pratique car elle se vérifie fréquemment. Mais il serait certainement abusif d'en déduire, sur le simple aspect du tracé que l'on a affaire dans le premier cas à une « paraprotéinémie » et dans le deuxième à un accroissement purement quantitatif des globulines normales. La notion de migration électrophorétique, à elle seule, ne permet pas d'apprécier la nature « qualitative », normale ou anormale, d'un complexe protéique. Elle doit être confirmée par les divers critères que nous avons précédemment énumérés.

L'hypothèse d'une « paraprotéinémie » peut aussi s'appuyer sur les données du glucidogramme. Dans le myélome et surtout dans la macroglobulinémie la fraction globulinique en excès se colore très fortement par le réactif de Schiff-acide périodique contrairement aux γ-globulines normales mais le même phénomène a été observé dans les dysglobulinémies tropicales, dont certaines sont secondaires à la trypanosomiase.

En définitive, chacune des différentes données biochimiques ne permet pas, isolément, de résoudre le dilemme : augmentation de constituants normaux ou anomalie de structure. Par contre, l'ensemble des moyens techniques se recoupe avec la clinique pour distinguer :

1° *Les dysprotéinémies les plus accentuées :* Ce sont celles des myélomes, de la macroglobulinémie de Waldenström, de certaines hémopathies malignes encore mal classées. Dans ces affections se rencontrent avec le maximum de fréquence les protidémies les plus élevées, les proportions les plus fortes d'une fraction globulinique isolée, les paraprotéinémies les plus complexes.

Le trouble protéique est d'une fixité remarquable tout au long de l'évolution. Seule la corticothérapie à fortes doses parvient à l'infléchir réellement. Par contre, il ne varie pas en fonction de l'état clinique, même si celui-ci paraît s'améliorer

spontanément ou sous l'influence de traitements palliatifs. On a l'impression d'une « lésion » humorale indélébile.

2° *Les dysprotéinémies secondaires ou primitives d'allure « réactionnelle » :* Dans l'ensemble, les anomalies protéiques y sont à un degré moindre. Lorsqu'il s'agit de dysprotéinémies secondaires, dans chaque affection causale, il n'y a souvent qu'une différence de degré entre les cas rares où la dysglobulinémie est très accentuée et ceux, plus courants, où elle fait figure de témoin discret.

D'autre part, la dysprotéinémie y est beaucoup plus labile et lorsqu'il existe un traitement efficace, comme dans le kala-azar ou la maladie du sommeil, elle disparaît complètement à la guérison. Elle peut varier spontanément et suivre les poussées de l'affection comme dans le purpura hyperglobulinémique.

Les troubles protéiques ressemblent beaucoup à ce que l'on observe chez les chevaux qui reçoivent par voie veineuse des injections répétées de suspension microbienne, pneumocoques en particulier. Il se constitue chez certains d'entre eux une hyperprotidémie avec hyperglobulinémie et les anticorps antimicrobiens formés ont un poids moléculaire très élevé de l'ordre du million. Ce processus d'hyperimmunisation ne s'observe pas avec la même intensité si l'on administre l'antigène par voie sous-cutanée. Cette « macroglobulinémie » expérimentale offre de grandes analogies avec ce que nous appelons dysprotéinémie d'allure « réactionnelle ».

II. CONSÉQUENCES DE L'HYPERDYSGLOBULINÉMIE

Une des propriétés essentielles des dysprotéinémies que nous étudions est d'être pathogène. Le trouble protéique n'apparaît pas seulement comme un témoin de la maladie, un signe humoral parmi beaucoup d'autres signes cliniques ou biologiques. Il est un chaînon dans le processus morbide. Un certain nombre de phénomènes pathologiques découlent directement du déséquilibre protéique sanguin, quelle qu'en soit la cause.

III. MANIFESTATIONS VISCÉRALES

A juste titre, Michon et Streiff, dans diverses publications et leur monographie récente, ont fait une étude synthétique des atteintes de divers viscères au cours des hyperdysglobulinémies, soulignant ainsi le rôle fondamental du trouble humoral dans les lésions de ces organes.

A. *Néphropathies :*

C'est l'étude parallèle des perturbations rénales dans le myélome et la macroglobulinémie qui démontre de toute évidence la parenté du processus physiopathologique.

1. Cliniquement, la participation rénale, si banale dans le myélome, n'est pas exceptionnelle dans la macroglobulinémie et se manifeste de façon analogue. Si elle est moins fréquente dans d'autres dysglobulinémies, cela peut être dû soit à la brièveté de l'évolution dans certains cas de grande malignité (cancers métastatiques, leucoses, sarcomes) soit à l'inverse au caractère relativement plus atténué des anomalies protéiques (purpura hyperglobulinémique, cirrhoses, par exemple).

2. Il faut toutefois souligner que même en l'absence de toute insuffisance rénale clinique ou biologique, une dysglobulinémie majeure a les plus grandes chances de s'accompagner d'une protéinurie. Il ne s'agit pas nécessairement d'une « albumosurie » de type Bence-Jones bien que, comme nous l'avons déjà dit, celle-ci ne soit pas spécifique du myélome. Dans la majorité des cas, l'élimination urinaire des protéines concerne l'albumine et une ou plusieurs fractions globuliniques que caractérise l'électrophorèse.

Le fait a été signalé aussi bien dans les cirrhoses avec hyperglobulinémie, que dans les splénomégalies tropicales avec macroglobulinémie de Charmot ou les dysgammaglobulinémies « essentielles » d'Hammack. Il n'a rien pour nous étonner puisque, déjà, Whipple, en maintenant l'équilibre protéique des animaux carencés par perfusion de plasma homologue, observait la constitution progressive d'un déséquilibre des protéines plasmatiques avec hausse des γ-globulines, baisse de l'albumine et protéinurie.

L'élimination urinaire des protéines apparaît donc comme une conséquence très générale de la constitution d'une dysprotéinémie plasmatique. Elle est en rapport soit avec le faible poids moléculaire des protéines qui passent facilement à travers le filtre glomérulaire. Tel est le cas des protéines de Bence-Jones — soit avec une lésion de l'appareil glomérulaire. Tout ce que nous avons déjà dit de la vraisemblance d'une action capillarotoxique des paraprotéines nous aide à comprendre que le floculus en subira les effets. Les altérations des glomérules, quelque peu méconnues dans les études classiques sur le rein myélomateux comme elles le furent longtemps dans la néphrose lipoïdique, ont été maintenant décelées tant dans la maladie de Kahler (Bell, Renderath) que dans la macroglobulinémie (Zollinger).

La nocivité du filtrat protéique pour les cellules tubulaires est certaine. Il peut s'agir d'obstruction de la lumière tubulaire par les cylindres de paraprotéines entraînant l'aspect de néphrohydrose avec destruction mécanique de l'épithélium. Mais il faut tenir compte aussi de la réabsorption par les cellules tubulaires des protéines qui sont à leur contact, celle-ci pouvant entraîner des lésions dégénératives.

Ce mécanisme n'est certainement pas seul en cause puisqu'il peut exister accessoirement une sclérose vasculaire ou interstitielle banale, une amylose ou des infiltrations du parenchyme rénal par les cellules néoplasiques plasmocytaires ou lymphocytaires.

Cependant la dysprotéinémie parait bien avoir le premier rôle dans la constitution des troubles rénaux.

B. *Neuropathies :*

Là encore, il serait sans doute abusif de tout réduire au facteur dysglobulinémique. Les hémorragies consécutives aux troubles de l'hémostase, les infiltrats cellulaires dans les gaines de Virchow-Robin ou dans le perinèvre expliquent en partie les troubles nerveux, centraux ou périphériques fréquemment rencontrés, au même titre que dans les leucémies par exemple.

Mais le rôle de la paraprotéinémie, qu'il s'agisse de la protéine myélomateuse, de macroglobuline ou de cryoglobuline est indiscutable. Le terme d'encéphalose (Meier, Zollinger, Wohrmann) correspond ainsi à des troubles ischémiques cérébraux, souvent variables ou régressifs dont le substratum anatomique est, là encore, vasculaire : Zollinger, en particulier, dans la macroglobulinémie a bien décrit ces suffusions péricapillaires colorées par le P.A.S. qui témoignent de la stase circulatoire et de la désorganisation de la paroi endothéliale. L'intervention de la dysglobulinémie pourrait même jouer un rôle dans la séméiologie nerveuse de la trypanosomiase d'après Collomb et Salles. Au niveau du système nerveux périphérique, l'atteinte fonctionnelle des *vasa nervorum* peut rendre compte également des manifestations polynévritiques souvent qualifiées de syndrome de Bing-Néel-Harbœ et bien décrites plus récemment par Garcin et coll.

C. *Myocardose :*

Son expression clinique est généralement très discutée mais les constatations anatomiques concordent là aussi avec les désordres endothéliocapillaires déjà mentionnés : œdème interstitiel dissociant les fibres musculaires, images de rupture, de dilatation et de stase au niveau des petits vaisseaux nourriciers.

Il en résulte parfois des modifications électrocardiographiques de type ischémique, variables, parfois régressives (Wuhrmann).

IV. MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES

Celles-ci se rencontrent souvent au cours des affections dysprotéinémiques. On les observe dans les myélomes, la macroglobulinémie de Waldenström surtout, les hémopathies, les cirrhoses et le purpura hyperglobulinémique.

Du point de vue clinique, elles se caractérisent surtout par des éruptions purpuriques d'intensité variable et des saignements des muqueuses (épistaxis, gingivorragies).

L'explication de ces troubles n'est certes pas univoque : ils peuvent dépendre d'une thrombo-

pénie en rapport avec l'invasion néoplasique de la moelle qui raréfie les éléments normaux. Parfois une insuffisance rénale vient encore accroître la fragilité capillaire. Exceptionnellement, dans les cas où existe une splénomégalie volumineuse, des stigmates d'hémolyse et une moelle encore active, peut-on invoquer un hypersplénisme responsable de la thrombopénie (Dameshek).

En général, il parait légitime de rattacher la tendance hémorragique à la paraprotéinémie elle-même. Le mécanisme de son action est certainement fort complexe mais il s'éclaire à la lumière de ce que l'on observe lors de l'injection intraveineuse de macromolécules artificielles (Dextran, Polyvinylpyrolidone).

En utilisant de grosses quantités de Dextran à six pour cent, comme substitut du plasma, dans le traitement du choc, on a constaté parfois des épistaxis abondantes, des saignements d'ulcère gastrique. Les troubles de l'hémostase consistent en une baisse du fibrinogène immédiate et transitoire, suivie, trois à neuf heures après le début de la perfusion, d'un allongement du temps de saignement et du temps de Quick-Standart, lequel est mal corrigé *in vitro* par l'apport des facteurs du complexe prothrombine. Pour réaliser un allongement du temps de saignement, il faut au moins injecter 60 grammes de Dextran en une seule fois ou répéter les injections. Des cylindres hyalins, des hématies nombreuses apparaissent dans les urines. En 24 heures, tout rentre dans l'ordre.

L'expérience peut être reproduite chez l'animal aussi bien avec le Dextran que la P.V.P. : on observe une thrombopénie transitoire (Behrmann et Hartmann, Davidson et Stern, Marmont et coll.). La durée de vie des plaquettes transfusées est raccourcie.

In vitro, les macromolécules sont capables d'agglutiner les plaquettes, d'inhiber la thromboplastinoformation (Calman) et d'interférer dans le passage du fibrinogène à la fibrine.

Il paraît légitime d'établir un rapprochement entre les effets des macromolécules artificielles et ceux des paraprotéines. Lorsque celles-ci accompagnent de grands syndromes hémorragiques, on constate des troubles complexes de l'hémostase à la fois d'ordre plasmatique, plaquettaire et vasculaire. La présence des globulines anormales peut à elle seule en rendre compte.

Lüscher et Labhart, Uhlinger, Schaub ont invoqué surtout leur intervention dans la conversion du fibrinogène en fibrine. La paraprotéine se lierait au calcium plasmatique dont le rôle est indispensable dans cette conversion : il se formerait une « profibrine » (Apitz) qui serait responsable de la non rétraction du caillot et de la gélification du plasma. Si l'on dilue le plasma ou si l'on apporte un excès de calcium, la coagulation peut se normaliser. L'inhibition pourrait porter aussi sur un agent accélérateur de la thrombine. Long a mis en évidence un effet inhibiteur d'une macroglobuline isolée sur la proconvertine et la proaccélérine. Des constatations analogues ont été faites par Favre-Gilly.

La paraprotéine peut également altérer l'adhésivité des plaquettes (Braunsteiner) et même en l'absence de thrombopénie en réduire l'activité comme en témoigne parfois le test de Biggs et Douglas.

L'action sur les parois capillaires est enfin capitale : l'accroissement de la viscosité sanguine est un facteur de stase capillaire favorisant mécaniquement la rupture. En témoignent en particulier les purpuras cryoglobulinémiques déclenchés par le froid où les lésions capillaires sont visibles sur la conjonctive bulbaire refroidie ou au niveau des extrémités digitales.

La protéine anormale peut se déposer au contact de l'endothélium : ceci est évident dans l'amyloïdose cutanéomuqueuse des myélomes (Propp et coll.) ; un phénomène voisin a été observé en particulier par Zollinger dans la macroglobulinémie. Même en l'absence de dégâts capillaires histologiquement visibles, il est très vraisemblable d'imaginer une action capillarotoxique (Jean Bernard), peut-être par anoxie de l'endothélium. Un mécanisme allergique a été envisagé également, en particulier à propos de la cryoglobuline : en précipitant au niveau des vaisseaux elle se comporterait comme un antigène sensibilisant le malade, les phénomènes vasculaires ulté-

rieurs s'expliquant par un conflit antigène anticorps, lors de nouvelles précipitations de la cryoglobuline. Ainsi Duperrat a constaté une intradermoréaction positive à la cryoglobuline chez un de ses malades.

V. MANIFESTATIONS CIRCULATOIRES PÉRIPHÉRIQUES

Dans leur expression majeure : syndrome de Raynaud, purpura nécrotique, acrocyanose, elles dépendent avant tout de la présence d'une cryoglobuline. Mais la viscosité sanguine accrue peut à un degré moindre en être responsable. Dans la macroglobulinémie en particulier, elle s'accentue avec le froid, même en l'absence de cryoglobuline — ce qui expliquerait la régression spontanée des troubles chez certains de ces malades à la saison chaude.

C'est en particulier au niveau de la circulation rétinienne que les troubles vasculaires sont mis en évidence : la stase sanguine entraîne un gonflement et une tortuosité du réseau veineux, parfois de l'œdème papillaire ou une thrombose de la veine centrale. Et ceci, tout aussi bien dans le myélome que dans la macroglobulinémie ou les dysprotéinémies voisines.

VI. DÉFICIT IMMUNITAIRE

Un des caractères les plus importants des paraprotéines est d'inhiber la synthèse normale des anticorps.

Le fait est clairement établi sur le plan clinique. Le myélome, la macroglobulinémie, certaines dysprotéinémies primitives (Hammack) entraînent une sensibilité très anormale aux infections banales, en particulier respiratoires et urinaires. Celles-ci prennent chez ces malades une gravité particulière ou récidivent facilement.

La plupart des anticorps sont incorporés aux γ-globulines. D'autres, comme les isoagglutinines correspondent à une fraction lourde (20 U.S.) ; il en est de même du complexe properdine de Pillemer, dont la constante de sédimentation est de 27 U.S. et qui joue un rôle capital dans la défense contre l'infection. On conçoit donc la perturbation de ces éléments en présence de paraprotéines dont les constantes physico-chimiques sont voisines.

L'électrophorèse ne permet pas de différencier de façon précise la paraprotéine des globulines normales, surtout lorsqu'elle migre avec les γ-globulines. Par contre, dans la macroglobulinémie, lorsqu'on pratique l'électrophorèse sur le sérum débarrassé de ses fractions lourdes, on constate généralement une baisse des γ-globulines. Il en est de même avec la méthode de chromatographie de Fahey. L'immunoélectrophorèse révèle dans toutes ces affections des anomalies des γ-globulines normales : elles sont particulièrement importantes dans le myélome, mais s'observent aussi dans les macroglobulinémies, les cirrhoses, les dysglobulinémies primitives. Le trait normal des γ-globulines est souvent diminué, remplacé ou accompagné par des lignes de précipitations supplémentaires qui se raccordent à lui. L'électrophorèse en gel d'amidon fait parfois souvent mieux ressortir l'anomalie protéique par rapport aux globulines normales.

Divers auteurs ont en outre tenté des essais de vaccination en comparant avant et après les titres d'anticorps (Zimmermann, Layani et coll., Hammack). On a essayé le vaccin antityphoïdique, antidiphtérique, les antigènes glucidiques pneumococciques. Les résultats sont concordants, ils montrent un défaut de synthèse des anticorps chez ces malades.

Ainsi les hyperdysprotéinémies se rapprochent des syndromes hypo- ou agamma-globulinémiques constitutionnels ou acquis (néphrose lipoïdique, leucoses lymphoïdes en particulier). Ceci traduit l'atteinte du système générateur des anticorps soit en raison de sa transformation maligne (leucoses, myélomes, maladie de Waldenström) soit par suite d'une déviation fonctionnelle (dysglobulinémies de type « réactionnel » : parasitoses par exemple).

Nous n'avons voulu souligner que les conséquences les plus frappantes des dysglobulinémies.

Il en est probablement d'autres qui nous échappent encore. C'est ainsi que Wuhrmann avait

émis l'hypothèse, d'après quelques cas cliniques, qu'une dysprotéinémie permanente et chronique pouvait être une condition favorable à l'éclosion d'une tumeur maligne. Ceci n'a pas été encore vérifié mais il est possible que des observations plus nombreuses et surtout plus longuement suivies permettent un jour une étude statistique concluante.

D'autre part, la formation préférentielle de paraprotéines aux dépens de composants protéiques normaux du plasma n'intervient pas seulement sur les éléments de la coagulation et les anticorps. Elle doit retentir sur d'autres fractions globuliniques fonctionnellement différenciées telles que la sidérophilline, la céruléoplasmine ou les « cenapses » lipidoprotéiques sans que nous soyons encore capables d'en jauger l'importance.

C'est tout le métabolisme protéique qui paraît souffrir de la synthèse des protéines anormales. Warter et Metais ont bien montré ainsi que les myélomateux se comportaient comme des sujets en état de carence protéique chronique, en utilisant leur technique d'étude de l'absorption intestinale par la Méthionine, le glycocolle marqué et les hydrolysats de protéines. La rapidité de l'absorption intestinale de ces éléments et de l'élimination rénale du glycocolle semble traduire cette condition de carence.

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie, on pourra se reporter à notre ouvrage :

Jean Olmer, M. Mongin, R. Muratore et D. Denizet, Myélomes, macroglobulinémies et dysglobulinémies voisines, *Masson et Cie*, Paris.

L'UTILISATION DU SODIUM RADIOACTIF POUR L'ÉTUDE DES MÉTHODES DE PERFUSION RÉGIONALE *

Roger GHYS, [1] Jean COUTURE, [2]
Wilfrid CARON, [2] Maurice BEAULIEU, [2] Wu LOU [2] et Luc DESCHÊNES [2]

Faculté de médecine, université Laval, Québec, P. Q., Canada

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, le traitement de certains types de cancers peut se faire par perfusion régionale de substances chimiothérapiques. Par cette méthode, on peut injecter une quantité importante d'agents antimitotiques dans une région donnée de l'organisme, tout en protégeant des effets néfastes de ces médicaments les cellules les plus sensibles des autres régions, notamment les cellules hématopoïétiques. La moelle ainsi protégée peut suffire aux besoins de l'organisme et les effets secondaires défavorables de ce traitement sont évités en grande partie.

Différentes méthodes ont été mises au point par les cancérologues pour isoler plus ou moins complètement une partie de l'organisme.

Creech (2), le premier, a mis au point une méthode de traitement qui permet d'obtenir des résultats thérapeutiques assez intéressants. Cette méthode consiste à isoler, le plus complètement possible, au point de vue circulatoire, de façon temporaire, un segment donné (un membre inférieur, par exemple) : ceci permet d'y introduire des quantités importantes d'un agent chimiothérapique. Par cette technique, on canule l'artère et la veine et on relie la veine à une pompe qui filtre et oxygène le sang et le retourne dans le système artériel, après addition du médicament approprié. On peut arriver, en appliquant le même principe, à perfuser sélectivement à peu près toutes les régions de l'organisme.

Cette méthode a été simplifiée par l'introduction de cathéters à ballonnets dans les gros vaisseaux, ce qui permet d'éviter une laparotomie ou une thoracotomie (5). Malgré les avantages de cette méthode, des quantités appréciables du médicament peuvent quand même passer dans la circulation générale par la circulation collatérale. Ces fuites varient selon la rapidité de fixation du médicament utilisé au niveau des tissus. La température corporelle exerce une influence importante à ce point de vue : de façon à tenir compte de ce facteur, l'hypothermie régionale a été préconisée et utilisée avec succès par plusieurs auteurs (7 et 9).

BUT DU TRAVAIL

Nous avons étudié les conditions permettant de réaliser, chez le chien, une perfusion régionale satisfaisante et d'en vérifier l'efficacité *in vivo*. Nous avons utilisé successivement les cathéters et l'hypothermie ; dans une seconde phase du travail nous avons mis au point une combinaison des deux méthodes.

Nous avons porté notre choix sur le sodium radioactif comme agent traceur. Le sodium est injecté dans la circulation générale : l'apparition de radioactivité dans le sang de la région isolée

* Ce travail a été subventionné par *The National Cancer Institute of Canada*.

1. Département de biochimie (directeur : docteur Rosaire Gingras).

2. Département d'anatomie (directeur : docteur Pierre Jobin).

permet de mesurer la rapidité de passage de la substance d'une région à l'autre et, par conséquent, l'efficacité du blocage circulatoire. Avec les faibles quantités de radioisotopes utilisées, la dose d'irradiation et la quantité pondérale d'électrolytes sont négligeables et ne modifient nullement les conditions de l'expérience.

TECHNIQUES ET MODALITÉS EXPÉRIMENTALES

Animaux utilisés

Des chiens de races diverses et de poids variant de 13 à 18,5 kg ont été utilisés. Ils furent anesthésiés au nembutal ou au pentothal, suivant le cas, après une prémédication (morphine et atropine).

Techniques chirurgicales

A. UTILISATION DE CATHÉTERS AVEC BALLONNETS : [1]

1. Installation d'une infusion de soluté mixte (glucose, NaCl) dans une veine cubitale. L'animal reçoit un goutte à goutte de soluté pendant la durée de l'intervention.

2. Introduction de cathéters avec ballonnets dans une artère et une veine fémorales. Les ballons sont remontés jusque dans l'aorte abdominale et la veine cave inférieure, juste en dessous des vaisseaux rénaux. Le cathéter artériel est relié à un manomètre à mercure destiné à mesurer la pression artérielle dans le segment isolé (figure 1).

3. Canulation d'une carotide primitive, aux fins de mesurer la pression artérielle, dans la circulation générale.

4. Canulation d'une veine jugulaire, du côté opposé à l'infusion, et de l'autre veine fémorale, aux fins de prélèvements (figure 1).

5. Interruption de la circulation dans les membres inférieurs, par gonflement des ballonnets, après avoir injecté à l'animal un mg/kg d'héparine. Immédiatement, la pression artérielle tombe pratiquement à 0 dans le segment distal, tandis qu'elle augmente de 20 à 30 mm de Hg dans le segment proximal (figure 1).

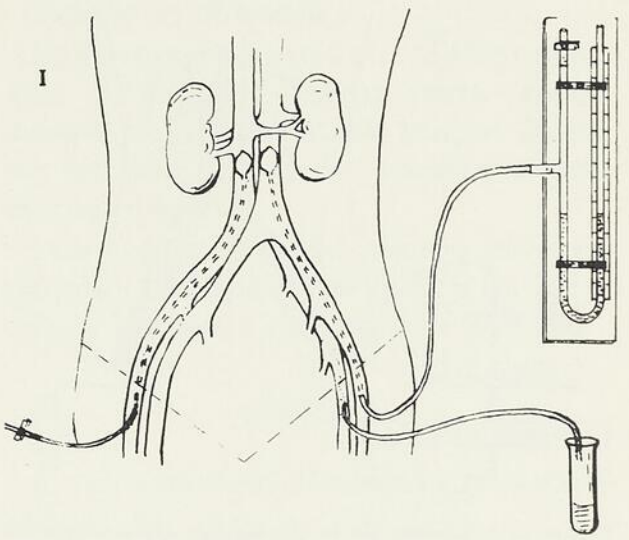


Figure 1. — Introduction des cathéters avec ballonnets.

6. Injection, par l'intermédiaire du dispositif d'infusion du membre supérieur, du produit étudié. Des échantillons de sang sont prélevés de deux en deux minutes tant dans le segment proximal que dans le segment distal.

Dans certaines expériences, un manchon pneumatique de tensiomètre a été gonflé à 200 mm de Hg autour de la partie supérieure de l'abdomen, de façon à diminuer la circulation collatérale.

B. UTILISATION DE L'HYPOTHERMIE :

La technique opératoire décrite plus haut est suivie en ce qui concerne l'extrémité céphalique de l'animal ; par contre, les connexions au niveau des membres inférieurs sont entièrement différentes (figure 2) :

1. Canulation de l'artère et de la veine fémorale d'un côté et mise en communication avec les secteurs artériel et veineux d'une pompe *Sigmamotor*. Le cathéter veineux est remonté jusque dans la veine cave inférieure alors que le cathéter artériel ne pénètre que de quelques centimètres dans l'artère fémorale.

2. Canulation de l'autre veine fémorale aux fins de prélèvements.

3. Une veine jugulaire est canulée pour la mesure de la pression veineuse. Le sang prélevé dans la veine cave inférieure passe dans un

1. *Balloon catheters* Dotter-Lukas, fournis par U.S. Catheter Instrument Corp., Gleen Falls, N. Y., U.S.A.

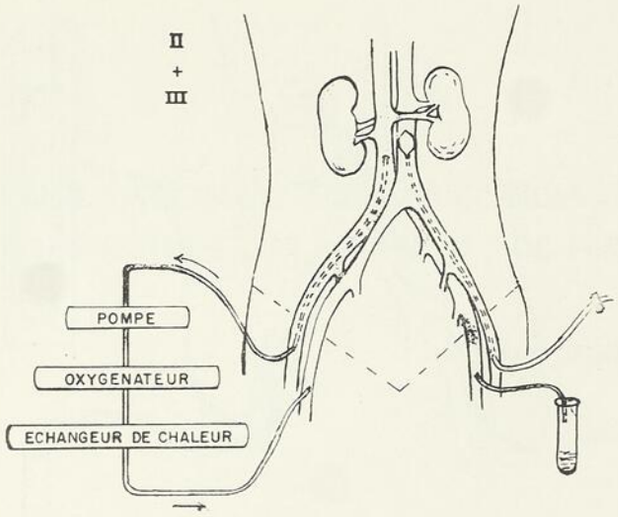


Figure 2. — Schéma de la circulation extra-corporelle aux membres inférieurs.

oxygénateur à bulle. Il est ensuite refroidi dans l'échangeur de température de Brown jusqu'à 15 à 20°C. et enfin réintroduit dans l'artère fémorale. Le débit varie de 25 à 40 cm^3 par kg de poids total, ce qui est satisfaisant dans la plupart des cas.

Il est essentiel de ne commencer la perfusion que si la tension veineuse est normale (12 cm de H^2O) ou légèrement élevée. Des thermocouples avaient préalablement été introduits dans l'œsophage et le rectum. Dès le début de la perfusion, la température rectale descend rapidement ; la température œsophagienne reste stable, mais diminue également de 3 à 6°C. si l'expérience se prolonge.

C. UTILISATION COMBINÉE DE L'HYPOTHERMIE ET DE CATHÉTERS AVEC BALLONNETS :

La technique opératoire est semblable à celle de l'hypothermie mais, en plus, un cathéter à ballonnet est introduit par l'artère fémorale jusque sous les artères rénales (figure 2). Ce cathéter est muni d'un dispositif pour la mesure de la pression artérielle distale. Le ballonnet est gonflé au moment de la mise en marche de la circulation extracorporelle.

Dans ces conditions, le débit est plus facile à régulariser dans le segment isolé et le gradient de température est obtenu plus rapidement : une différence de 8 à 12°C. entre la circulation générale et la région perfusée peut être aisément obtenue.

Mesures de radioactivité :

L'utilisation de sodium radioactif est actuellement une des méthodes de choix pour les études de la dynamique circulatoire (8).

Il existe deux isotopes radioactifs du sodium utilisables en pratique. L'un et l'autre émettent des radiations gamma énergiques et peuvent être obtenus avec une activité spécifique élevée. La principale différence réside, pour l'utilisateur, dans leur période : elle est de 2,6 ans pour ^{22}Na, de 15 heures pour ^{24}Na. Dans les études de circulation chez l'homme, c'est presque toujours ^{24}Na que l'on utilise, car sa très courte période permet de soumettre les patients à un minimum d'irradiation ; ici, ce facteur n'entre pas en ligne de compte. Par contre, la longue période du ^{22}Na libère de la servitude d'un horaire très précis pour la réalisation des expériences ; les mesures de radioactivité peuvent être retardées d'un ou deux jours, sans calcul de correction pour tenir compte de la décroissance. Enfin il a été possible de faire toutes les expériences avec un seul envoi de ^{22}Na bien qu'elles aient duré plus d'un an.

Pour les mêmes raisons, l'emploi du ^{22}Na, qui est produit dans le cyclotron et coûte très cher au microcurie, s'est en fait avéré la solution la plus économique.

Les mesures sont faites sur des échantillons d'environ deux cm^3 de sang total. Les tubes en nitrate de cellulose sont pesés avant et après le prélèvement de l'échantillon et les résultats sont calculés sur la base de un g de sang. Le sang est lysé par addition d'eau distillée jusqu'à un niveau déterminé correspondant à la géométrie idéale pour le compteur employé.

La mesure est faite en plaçant l'échantillon dans le puits d'un cristal creux de 2″ de diamètre, faisant partie d'un compteur à scintillations. Ce dernier est relié à un *scaler* (*Ultrascaler 192A*, de Nuclear-Chicago), au moyen d'un analyseur à un seul canal réglé de façon à obtenir la valeur la plus élevée possible pour le rapport :

Activité d'un étalon de ^{22}Na/mouvement propre.

Dans ces conditions, un microcurie de ^{22}Na correspond, sur notre compteur, à environ $1,8 \times 10^5$ coups par minute (ou 3×10^3 coups par seconde) et le mouvement propre (*background*) est de l'ordre de 10 coups par minute.

Un microcurie correspond, par définition, à $3,71 \times 10^4$ désintégrations par seconde et l'utilisation de l'analyseur fait tomber le rendement absolu à moins de 10 pour cent, valeur assez faible pour un compteur à scintillations. Simultanément, le mouvement propre qui, sans analyseur, est de plusieurs centaines de coups par minute, est réduit, du fait de la discrimination, à un chiffre extrêmement faible pour une installation de ce type.

L'efficacité relative du système de comptage est donc excellente.

La solution de ^{22}Na contenait lors des premières expériences 1,1 microcurie/cm^3 dans du liquide physiologique à neuf pour mille de NaCl. Les chiens ont reçu, en moyenne, 0,239 microcuries/kg soit un peu plus de 0,2 cm^3/kg (porté, dans les quelques dernières expériences à 0,4 cm^3/kg pour compenser la décroissance et une certaine perte de sensibilité du compteur).

En supposant une répartition homogène du Na dans tout l'organisme, cela fait donc $4,3 \times 10^4$ coups par minute/kg (ou 43 coups par minute/g). En fin d'expérience, dans un échantillon de deux cm^3 de sang, on devait donc s'attendre à trouver une activité au moins égale à huit fois le mouvement propre, ce qui permet d'obtenir des chiffres d'activité corrigés très significatifs en un temps de comptage raisonnable (un minimum de 1 000 coups a été compté pour chaque échantillon) *.

Une seule technicienne a fait toutes les manipulations radioactives ; elle n'a jamais reçu de dose de radiations mesurable au moyen de *films-badges* sensibles à un minimum de 40μc/semaine.

* Même quand les animaux sont sacrifiés en fin d'expérience, comme c'est le cas ici, nous nous efforçons d'utiliser des doses de produits radioactifs aussi faibles que possible. Les doses de ^{22}Na employées (moins de 0,25 microcuries/kg) exposent un chien de 15 kg à une irradiation de 10 à 12 mr pendant les premières 24 heures. Ces quantités sont inférieures à celles (environ 0,5 microcuries/kg) généralement utilisées chez l'homme pour les études de la circulation.

Injection d'ypérite azotée :

De très fortes doses (0,4 à 1,2 mg/kg de poids total de l'animal) d'ypérite azotée (*nitrogen mustard*, Mustargen de Merck, Sharp et Dohme) ont été injectées dans la circulation générale chez sept chiens.

Pour réduire la toxicité vis-à-vis des endothéliums vasculaires, la dose totale a été donnée en trois injections à cinq minutes d'intervalle.

RÉSULTATS

A. UTILISATION DES CATHÉTERS AVEC BALLONNETS :

Les expériences ont porté sur une série de douze chiens. Dans quatre cas, l'intervention n'a pas réussi parfaitement : dans trois de ceux-ci, la rupture d'un ballonnet en cours d'expérience a été la cause de l'échec. Ces ballonnets avaient déjà été utilisés et restérilisés, ce qui a eu pour effet d'en augmenter la fragilité. Il est donc important de n'utiliser que du matériel neuf pour ces travaux. Dans deux autres cas, la quantité de ^{22}Na était trop faible et les mesures étaient entachées d'une importante erreur statistique. Il reste donc six animaux, soit la moitié, chez lesquels l'expérience s'est déroulée de façon satisfaisante à tous points de vue.

La figure 3 démontre la variation de radioactivité dans un cas typique. La courbe supé-

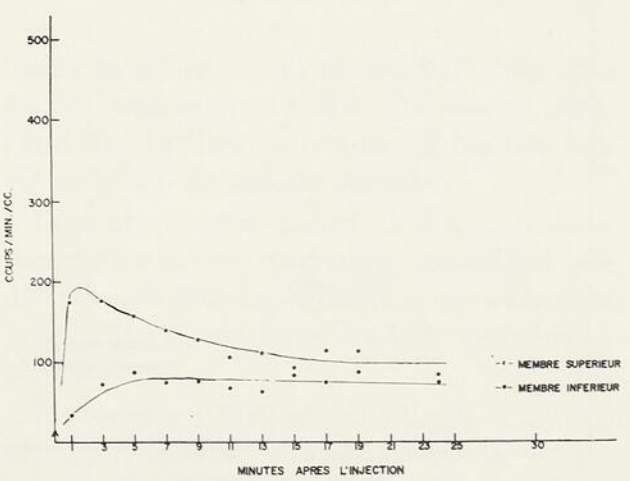


Figure 3. — Variations de la radioactivité dans un cas typique de la première série.

rieure correspond à la mesure de la radioactivité ramenée à un gramme de sang, dans un échantillon prélevé au niveau d'un membre supérieur, dans une veine différente de celle où l'injection a été faite. Le premier prélèvement est fait une minute après l'injection de ^{22}Na ; ce laps de temps est plus que suffisant pour assurer une répartition homogène du traceur dans la circulation générale (1). La courbe inférieure mesure la radioactivité d'échantillons prélevés au niveau d'une veine fémorale.

L'activité des échantillons provenant du membre supérieur donne une idée de la rapidité du mélange de ^{22}Na dans la circulation générale et de son passage dans les espaces extravasculaires et les tissus.

On constate que le maximum d'activité est atteint dès la première mesure ; la chute est rapide pendant les 10 premières minutes et ralentit ensuite.

L'activité des échantillons provenant du membre inférieur correspond à la mesure de la quantité de Na qui passe par la circulation collatérale dans la région isolée. Il est probable que la diffusion extravasculaire joue ici un certain rôle. Ce rôle est difficile à préciser mais il est à coup sûr secondaire dans une expérience de courte durée.

On observe une augmentation assez rapide d'activité pendant les quatre premières minutes, ensuite un plateau est atteint.

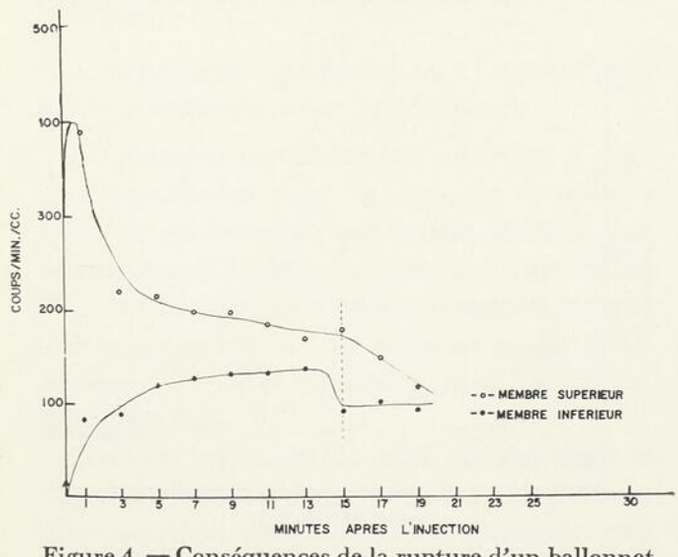


Figure 4. — Conséquences de la rupture d'un ballonnet vers la quatorzième minute.

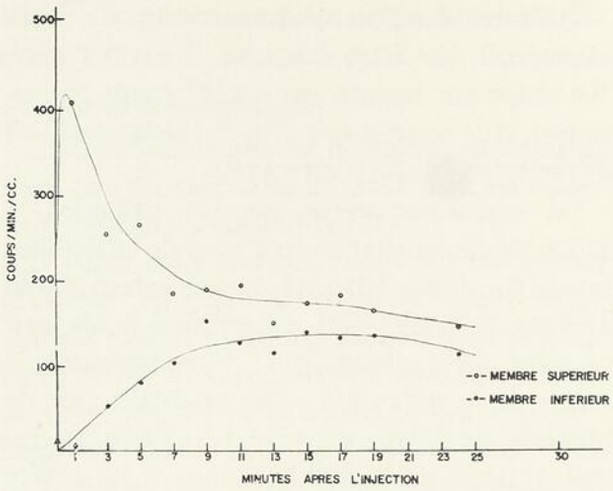


Figure 5. — Mesures de la radioactivité après la mise en place d'un manchon de tensiométrie à l'abdomen.

Près d'une demi-heure après l'injection on note encore une légère différence entre les deux régions.

La figure 4 donne les mesures de radioactivité dans un cas où un ballonnet s'est rompu vers la quatorzième minute après l'injection. Les deux courbes chutent immédiatement et se rejoignent en quelques minutes.

La figure 5 correspond aux mesures faites dans un cas où un manchon de tensiomètre, servant de tourniquet, a été placé autour de l'abdomen de l'animal. On constate que la différence initiale d'activité entre les deux circulations est beaucoup plus considérable et que l'activité, dans la région isolée, augmente plus lentement. On peut donc en conclure que l'addition du manchon retarde significativement le passage de la substance radioactive par la circulation collatérale, malgré que la compression réalisée de cette manière chez le chien soit assez imparfaite. Les mêmes constatations ont été faites par Lawrence chez le chien et chez l'homme (4).

B. UTILISATION DE L'HYPOTHERMIE :

Cette méthode a été appliquée à neuf chiens. Dans quatre cas, il n'a pas été possible de faire une injection de Na, l'hypothermie régionale n'ayant pu être obtenue ou ayant été réalisée après un temps trop long, ce qui aurait compliqué l'interprétation des résultats. Dans un cas, l'analyse des courbes de radioactivité n'a pas

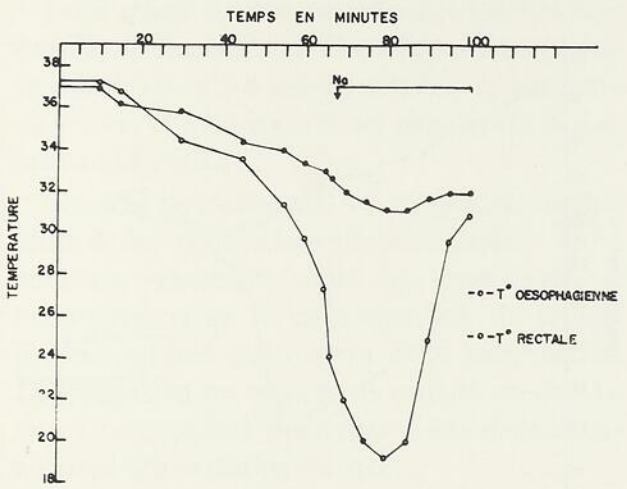


Figure 6. — Variations de la température au cours d'une expérience satisfaisante sous hypothermie.

été possible. Dans quatre cas, l'expérience s'est déroulée de façon entièrement satisfaisante.

Les figures 6 et 7 correspondent à un de ces cas. Un gradient de température suffisant est obtenu 80 minutes après le début de la circulation extracorporelle ($\Delta = 8°C.$). A ce moment, le Na est injecté. Le passage du produit radioactif vers le membre inférieur est très lent puisqu'un plateau n'est obtenu qu'après environ 15 minutes. Après une demi-heure, il subsiste encore une différence assez importante entre la radioactivité des membres supérieurs et inférieurs.

Dans certains cas, il paraît s'établir une barrière thermique très stable, qui empêche pratiquement tout mélange des deux circulations pendant les

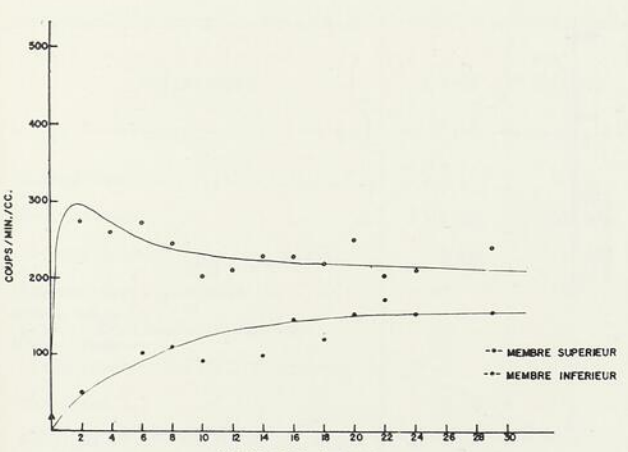


Figure 7. — Variations de la radioactivité dans le cas de la figure 6.

premières minutes après l'injection. La figure 8 illustre cette situation.

C. UTILISATION SIMULTANÉE DE L'HYPOTHERMIE ET DE BALLONNETS :

Cette expérience a porté sur un total de 15 chiens ; dans cinq cas, l'intervention chirurgicale a échoué et aucune injection n'a été faite. Des 10 chiens restant, sept ont reçu une injection de ^{22}Na et d'ypérite azotée, mais une déficience du système de comptage de radioactivité a rendu les mesures inutilisables dans trois cas ; les trois autres chiens n'ont reçu que de l'ypérite.

Dans le cas le moins favorable (figures 9 et 10), on obtient une différence de radioactivité très suf-

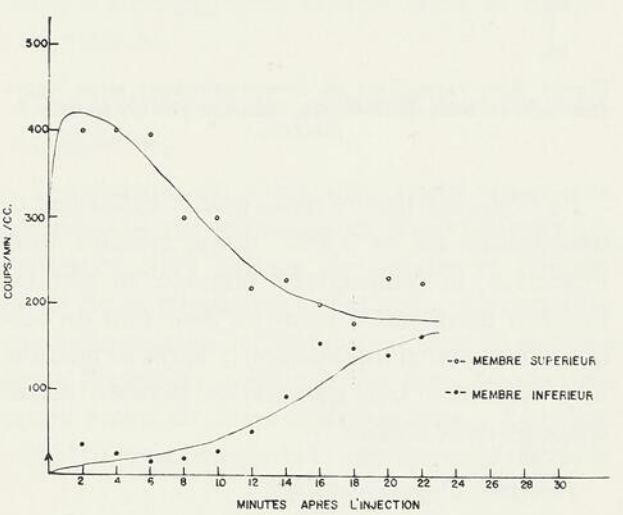


Figure 8. — Variation de la radioactivité dans un cas où une barrière thermique stable empêche le mélange des deux circulations pendant les premières minutes après l'injection.

fisante et qui se maintient très bien jusqu'à la fin de l'expérience : en effet, 20 minutes après l'injection, l'activité est encore 3,5 fois plus élevée au niveau du membre supérieur.

Dans un cas idéal (figures 11 et 12), la chute de température est très rapide : on obtient une différence de 8°C. en 10 minutes qui s'accentue jusqu'à 11°C., une heure après le début de la perfusion.

A ce moment, l'animal est réchauffé et la température s'équilibre très rapidement (en 20 minutes). Il faut noter que, en fin d'expérience, la température œsophagienne a baissé de 6°C.

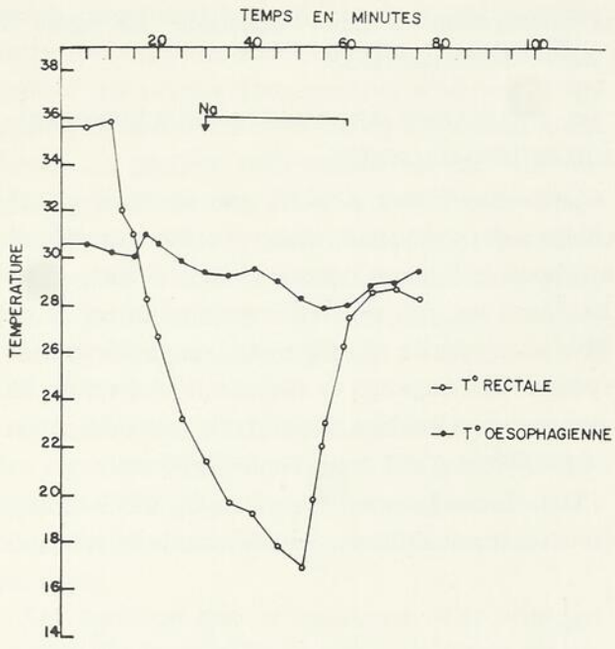


Figure 9. — Variations de la température sous hypothermie et avec ballonnets, dans le cas le moins favorable.

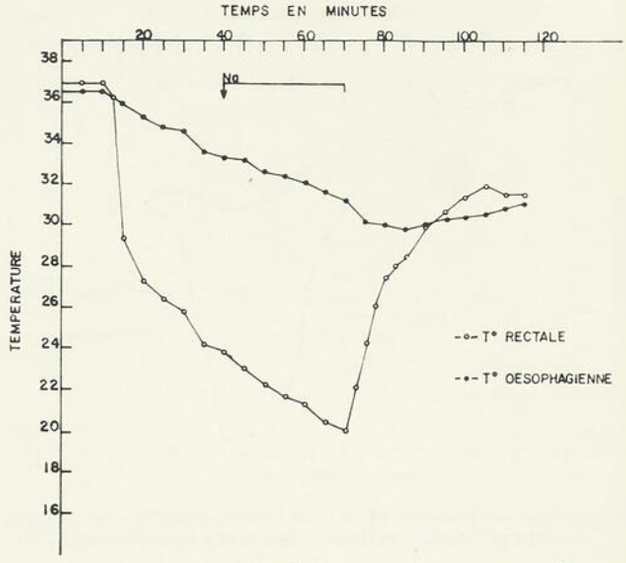


Figure 11. — Variations de la température sous hypothermie et avec ballonnets, dans un cas idéal.

Le ^{22}Na est injecté alors que la différence de température est de 9,5°C. Deux minutes après l'injection, la radioactivité mesurée au membre inférieur représente à peine un pour cent de celle observée au membre supérieur ; après 20 minutes, une différence très significative persiste encore entre les deux régions.

Injection d'ypérite azotée :

Sept chiens ont reçu pendant la période d'hypothermie des injections d'ypérite à des doses variant de 0,4 à 1,2 mg/kg. L'injection a été faite dans une veine jugulaire, en doses fractionnées dont la première correspondait à l'injection de ^{22}Na.

Ces injections n'avaient pour but que de vérifier la tolérance des animaux à ce médicament dans ces conditions expérimentales particulières ; la plupart des chiens devaient, en effet, être sacrifiés après l'expérience. Deux des trois chiens ayant reçu 1,2 mg/kg d'ypérite sont morts en fin d'intervention par suite d'un état de choc consécutif à l'injection du médicament. Par contre, les doses d'ypérite de 1,0 mg/kg ou inférieures n'ont apparemment pas gêné la réanimation.

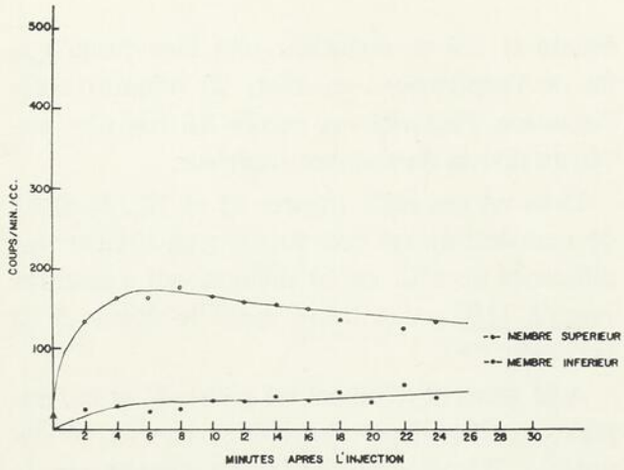


Figure 10. — Variation de la radioactivité dans le cas de la figure 9.

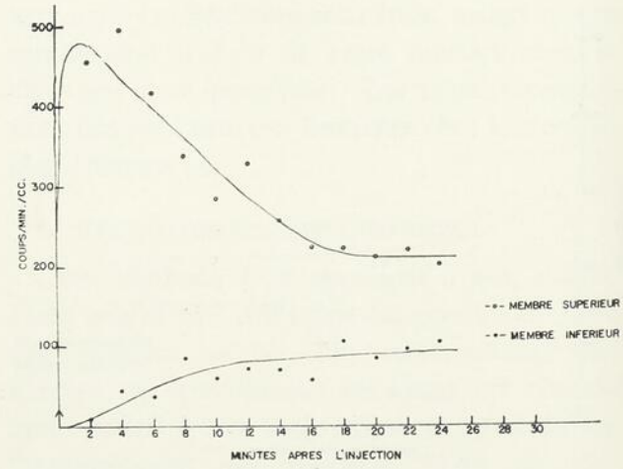


Figure 12. — Variations de la radioactivité dans le cas de la figure 11.

Deux chiens ont été sacrifiés sept jours et neuf jours après la perfusion. Ils avaient reçu respectivement 1,0 et 0,8 mg/kg d'ypérite. Un autre est en vie et bien portant six mois après la perfusion (0,8 mg/kg).

Chez ces trois animaux, il a été possible de procéder à des vérifications hématologiques. On a noté une importante chute des lymphocytes et l'apparition dans le sang circulant de cellules jeunes quelques jours après cette intervention. La diminution du nombre de cellules en circulation est cependant beaucoup moins dramatique qu'après une perfusion totale.

Le tableau I nous montre les formules sanguines faites chez le chien conservé jusqu'à ce jour et ayant reçu 0,8 mg/kg d'ypérite azotée le 10 avril 1962. On voit, qu'à part l'anémie, il y a eu très peu de modifications hématologiques significatives chez cet animal. La baisse de la formule rouge n'est pas attribuable au médicament, mais plutôt à une difficulté de la technique de perfusion. Chez les deux animaux sacrifiés après une semaine, la moelle sternale était microscopiquement détruite tandis que la moelle iliaque paraissait normale. L'examen histo-pathologique de la moelle iliaque a montré une moelle abondante et riche, qui, selon toute apparence, avait été protégée des effets de l'ypérite.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Ce travail avait plusieurs buts :

1. Nous avons vérifié si la méthode de dilution isotopique permet d'évaluer rapidement et simplement l'efficacité d'un blocage ou d'une dérivation de la circulation régionale.

2. Une fois ce point établi, nous avons étudié l'efficacité relative des diverses méthodes réalisant l'isolement circulatoire temporaire d'une région anatomique.

3. Enfin, dans les conditions qui paraissent le mieux « diviser » l'organisme en deux territoires circulatoirement indépendants, nous avons essayé d'apprécier la résistance des animaux à de fortes doses d'antimitotiques injectés dans la circulation centrale.

1. Utilisation de Na radioactif pour l'étude de la circulation :

L'utilisation du ^{22}Na s'est révélé un moyen commode et sûr de mesurer de façon quantitative l'efficacité d'un blocage circulatoire et l'importance de la circulation collatérale. La quantité en valeur absolue de ^{22}Na dans le sang 20 minutes après l'injection a été calculée dans 10 cas pris parmi toutes les séries expérimentales. Le calcul a été fait pour le sang de la circulation générale et

TABLEAU I

Formules sanguines d'un chien (n° 17) ayant reçu 0,8 mg/kg d'ypérite azotée le 10 avril 1962

PRÉLÈVEMENT	11/4/62	13/4/62	16/4/62	30/4/62	15/5/62	12/6/62	9/10/62
Hémoglobine	8,3 g	7,8 g	8,0 g	7,7 g	11,5 g	13,1 g	16,6 g
Globules rouges	2 390 000	2 280 000	1 680 000	3 270 000	4 850 000	5 820 000	7 030 000
Globules blancs	17 450	11 200	6 450	6 350	7 550	4 650	5 650
Polynucléaires neutrophiles	57	75	61	60	54	53	45
Neutrophiles à noyaux en bâtonnets	35	14	16	10	3	5	1
Lymphocytes	5	6	18	20	22	16	27
Monocytes	0	2	1	2	2	0	0
Eosinophiles	1	3	5	8	19	26	27
Basophiles	0	0	0	0	0	0	0

de la circulation locale des membres inférieurs. Les résultats sont exprimés, dans le tableau II, par rapport à une répartition homogène (théorique) du ^{22}Na dans tout l'organisme (tableau II).

TABLEAU II

Pourcentage d'activité, dans le sang, 20 minutes après l'injection, par rapport à une répartition homogène (théorique) du ^{22}Na dans tout l'organisme

N° DU CHIEN	CIRCULATION GÉNÉRALE	CIRCULATION LOCALE : MEMBRE INFÉRIEUR
I- 1	2,56	1,65
I- 3	3,77	3,07
I- 4	3,49	2,74
II- 3	2,76	2,07
II- 4	3,39	3,09
II- 6	2,21	2,12
II- 7	2,23	2,07
III- 4	2,02	0,56
III- 7	3,02	1,21
III-10	2,30	1,84
Moyenne.....	2,78±0,61	2,04±0,91

On constate que les chiffres se rapportant à la circulation isolée sont très variables, dénotant la réussite inconstante du blocage circulatoire.

Par contre, les valeurs obtenues dans la circulation générale varient peu, compte tenu de la diversité des conditions physiologiques chez les chiens étudiés : on peut dire que, chez ces animaux, la concentration du Na injecté dans la circulation est encore, après 20 minutes, de deux et demie à trois fois supérieure à celle que supposerait une répartition homogène dans tout l'organisme.

Avec l'appareillage dont nous disposons, les résultats peuvent être obtenus très rapidement après l'intervention mais l'information n'est cependant pas simultanée.

En mettant à profit le fort pouvoir de pénétration des rayons gamma émis par le radiosodium, il serait possible d'obtenir une mesure immédiate et continue de l'activité dans les deux régions isolées en disposant de deux systèmes composés chacun d'un compteur à scintillation bien collimaté et d'un dosimètre intégrateur relié à un enrégistreur graphique. Un des compteurs étant placé sur la région précordiale et l'autre sur la région étudiée, il est alors possible de faire une lecture directe du passage de l'élément radioactif d'une zone vers l'autre. Nous espérons pouvoir utiliser cette technique dans nos prochains travaux.

2. Efficacité des différentes méthodes utilisées :

Le nombre de cas analysés est évidemment trop restreint pour nous permettre d'affirmer une nette supériorité d'une technique sur une autre ; cependant cette étude a permis quelques constatations intéressantes qui nous guideront dans nos recherches futures et nous permettront peut-être de mettre au point une technique plus parfaite.

Dans le tableau III nous voyons une étude comparative des résultats obtenus par les trois méthodes ; ce tableau, nous montre en effet, le pourcentage de ^{22}Na décelable dans le membre inférieur à différents moments après l'injection.

L'emploi de cathéters à ballonnets seuls est nettement insuffisant, car le pourcentage de radioactivité s'élève rapidement et atteint un taux très élevé, soit environ 50 pour cent après cinq minutes.

Cependant, l'addition d'un tensiomètre agissant comme tourniquet retarde d'une façon significative le passage de sodium dans le membre inférieur ; dans ce cas, le pourcentage moyen n'est plus que de 25 pour cent après cinq minutes. Cette méthode présente donc un certain intérêt pratique et est d'ailleurs utilisée avec succès par Lawrence (4).

L'utilisation de l'hypothermie seule a apporté des résultats moyens : il fut impossible dans presque tous les cas d'obtenir un gradient de température permettant l'isolement complet des deux circulations. Les dosages de sodium radioactif ont d'ailleurs confirmé ce fait. Dans un cas toutefois, l'isolement a été très satisfaisant mais l'animal avait été refroidi jusqu'à la limite de ce qui

est possible. Cependant l'étude attentive des quatre cas considérés comme satisfaisants au point de vue technique nous a permis d'observer deux points importants qui ont contribué à faciliter la troisième partie de notre expérience. En premier lieu, un gradient de température doit être obtenu rapidement, car, autrement, il y a mélange progressif des deux circulations, ce qui rend l'expérience impossible. En deuxième lieu la différence de température doit être environ de 8 à 10°C. au moment de l'injection de ^{22}Na. Si la différence dépasse 15°C., la réanimation devient difficile.

A la suite de ces constatations, nous avons combiné les deux méthodes en ajoutant à l'hypothermie l'insertion d'un ballonnet intra-aortique. Nous espérions, par l'occlusion de l'aorte, isoler davantage les deux circulations et obtenir un gradient de température beaucoup plus rapidement. Cette hypothèse s'est avérée juste, car, dans plusieurs cas, il y eut diminution rapide de la température rectale par rapport à la température œsophagienne de sorte qu'il a été possible d'obtenir un gradient thermique satisfaisant. D'autre part, l'analyse des échantillons de sodium radioactif a démontré l'efficacité de la méthode, car il y avait isolement satisfaisant entre la région perfusée et la circulation générale. Notons, toutefois, que cet isolement n'est que temporaire et que la substance se répartit peu à peu dans tout l'organisme. Nous n'avons donc pas résolu le problème des fuites, mais la période d'isolement est suffisamment longue pour permettre la fixation adéquate du médicament injecté, en l'occurrence l'ypérite azotée. En effet, le pourcentage de fuite après cinq minutes est inférieur à 20 pour cent dans les meilleures conditions. Il

TABLEAU III

Répartition du ^{22}Na entre la circulation générale (membre supérieur) et la circulation locale isolée (membre inférieur)

Technique expérimentale	N° du chien	Pourcentage de l'activité dans le membre inférieur *			
		1 minute	2 minutes	5 minutes	20 minutes
Cathéters à ballonnets	57 I-1	19,4	27,8	46,9	78,7
	69 I-2	15,4	27,6	57,1	(rupture de ballonnet)
	66 I-4	21,2	32,3	47,8	70,4
Cathéters à ballonnets – tourniquet	72 I-3	2,4	8,6	33,3	84,0
	53 I-5	5,	7,6	21,4	(ballonnet rompu ?)
	55 I-7	5,6	9,3	20,0	100, 50,
Hypothermie :					
Injection au moment du réchauffement	48 II-4	40,6	51,5	69,0	92,6 (réchauffé)
Δ T° : 8° → 11,5°	44 II-3	10,0	15,5	30,8	59,2
Δ T° : 5° (mais T° œsophagienne très basse)	64 II-6	8,0	20,0	53,2	95,2 (réchauffé, 17e min.)
Δ T° : 7° → 10° (sang refroidi à 10° dans circul. extracorp. avant injection de ^{22}Na)	74 II-7	1,2	2,4	5,3	83,3
Hypothermie + ballonnets :					
Δ T° : 8° → 9°	27 III-5	Pas de prél.	Pas de prél.	41,7	76,9
Δ T° : 8° → 11°	17 III-4	9,1	11,5	17,6	28,6
Δ T° : 9° → 11°	62 III-10	5,6	21,7	55,2	82,6
Δ T° : 9° → 11°	45 III-7	1,0	2,1	9,5	42,9

* Activité exprimée en fonction de celle du membre supérieur, à différents moments après l'injection de ^{22}Na.

restait à établir si une amélioration des méthodes nous permettrait l'utilisation de médicaments à action plus lente.

La technique actuelle possède un avantage indiscutable par sa flexibilité : en effet, il est possible de perfuser de cette façon toutes les régions de l'organisme. Notre travail expérimental a démontré la valeur d'une méthode de perfusion qui peut être utilisée dans le traitement des néoplasies de la partie supérieure du corps, soit de la tête, du cou, du thorax, des poumons et, dans certains cas, de la partie supérieure de l'abdomen. La même technique peut être modifiée pour le traitement des néoplasies de l'abdomen, du bassin et des membres inférieurs (3). Il s'agirait, en l'occurrence, de faire une hypothermie générale, et, à l'aide de la pompe à perfusion, de réchauffer le bassin et les membres inférieurs. Une différence de température de 8 à 10°C. peut être ainsi obtenue donnant un isolement satisfaisant des deux circulations. Une méthode basée sur le même principe a été utilisée par Léone (6) à l'occasion de 12 perfusions abdominales et pelviennes. Cependant, la technique des auteurs préconise une laparotomie et l'occlusion instrumentale de l'aorte et de la veine cave. A l'aide de cathéters à ballonnets et de l'hypothermie, nous espérons obtenir les mêmes résultats tout en évitant une laparotomie ou une thoracotomie. Cette question fera l'objet d'un prochain travail.

3. Tolérance à l'injection d'ypérite azotée :

Notons simplement que les animaux ont paru supporter sans effets secondaires l'injection de doses d'ypérite azotée allant jusqu'à un mg/kg de poids total dans les conditions expérimentales. Dans les cas où des biopsies de la moelle osseuse ont été faites, il semble que la moelle de la région perfusée ait été protégée. D'ailleurs cette observation a été corroborée par les formules sanguines faites chez certains de ces chiens.

RÉSUMÉ

Nous avons étudié, chez le chien, différentes méthodes de perfusion régionale, en utilisant des cathéters avec ballonnets, l'hypothermie et enfin une combinaison des deux méthodes.

Nous avons utilisé le sodium radioactif comme agent traceur pour vérifier l'efficacité de ces techniques. Nous avons constaté que cet isotope permettait d'évaluer rapidement et simplement le degré d'isolement de la région perfusée.

L'utilisation simultanée de cathéters avec ballonnets et d'un tourniquet a donné régulièrement des résultats satisfaisants.

Dans certains cas, l'utilisation combinée de l'hypothermie avec un ballonnet intra-aortique a donné des résultats remarquables : ceci nous porte à croire que la méthode pourrait être utilisée dans toutes les régions de l'organisme. Cependant, plusieurs problèmes se posent encore dans le cas d'une application pratique chez l'homme.

SUMMARY

Various techniques for regional perfusion have been investigated in dogs, using balloon-catheters, hypothermia, or a combination of both methods.

Radioactive sodium ^{22}Na has been used as a tracer to check the efficiency of the circulatory block. This isotope permits a fast and single evaluation of the leakages toward the isolated region.

The simultaneous use of balloon-catheters and tourniquet gave consistently satisfactory results. In certain cases, the use of hypothermia with an intra-aortic balloon gave a remarkable circulatory separation.

We think that this method could be applied to all anatomical regions. However, several problems are still to be solved to use these techniques safely in human beings.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bacq, Z. M., Principes de physiopathologie et de thérapeutique générales, 2e éd., *Sciences et lettres*, Liège, 1959.
2. Creech, O., Jr., Ryan, R. F., et Lainblad, Jr., Chemotherapy of cancer : regional perfusion utilising an extracorporeal circuit, *Ann. Surg.*, **148** : 616-632, 1958.
3. Lavigne, J.-C., et Beaujean, M.-A., Étude clinique de la perfusion régionale en chimiothérapie anticancéreuse, *Acta Chirurgica Belgica*, **60** : 350-367, 1961.

4. LAWRENCE, W., Jr., *et al.*, An abdominal tourniquet for regional chemotherapy, *J. Surg. Research*, **1** : 142-151, 1961.
5. LAWRENCE, W., Jr., KUEHN, P., MORI, S., POPPELL, J. W., et CLARKSON, B., Regional perfusion of the pelvis : Consideration on the « leakage » problem, *Surgery*, **50** : 248-259, 1961.
6. LEONE, L. A., *et al.*, Chemical treatment of advanced neoplasms : regional pelvic and abdominal perfusion with nitrogen mustard under general hypothermia, *Cancer chemotherapy report*, **20** : 127-137, 1962.
7. SHINGLETON, W. W., PARKER, R. T., et MAHALEY, S., Abdominal perfusion for cancer chemotherapy with hypothermia and hyperthermia, *Surgery*, **50** : 260-265, 1961.
8. VEALL, N., et VETTER, H., Radioisotope technique in chemical research and diagnosis, *Butterworth*, Londres, 1958.
9. YOUNG, W. C., Jr., LESAGE, A. M., DILLON, M. L., LEE M. M. L., COLLAWAY, H. A., Jr., et REEVES, J. W., Chemiotherapy of intrathoracic neoplasms employing differential pelvic perfusion hypothermia, *Ann. Surg.*, **154** : 372-382, 1961.

REMERCIEMENTS

Les auteurs ont apprécié la collaboration du docteur Bernard Paradis et du personnel du Service d'anesthésie de l'Hôpital Saint-François-d'Assise. Nous remercions vivement pour leur collaboration technique mesdemoiselles A. Morency et L.-M. Raymond, et messieurs G. Racine et G. Houde.

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DU VIRUS DU POLYOME *

Philippe DANIEL

Département de microbiologie,
université Laval, Faculté de médecine, Québec.

Le virus du polyome (Stewart et Eddy, 1957) induit la formation de tumeurs non seulement chez la souris (14 et 15) mais aussi dans d'autres espèces [Hamster (7 et 3), rat (8) et lapin (9)], l'animal nouveau-né étant beaucoup plus sensible que l'animal adulte.

Les études faites jusqu'à présent ont montré qu'il n'y a pas de corrélation étroite entre le pouvoir d'induire des tumeurs chez un animal donné et la possibilité de cultiver *in vitro* le virus dans les tissus de cet animal. Si le virus pousse bien sur cellules de hamster en culture *in vitro*, il ne se reproduit pas sur les cellules de rat bien qu'il induise des tumeurs dans ces deux espèces. Inversement, le virus du polyome se multiplie sur cellules de rein de singe, mais jusqu'à présent l'induction de tumeur par cet agent sur le singe, même nouveau-né, n'a pu être démontrée.

Devant le comportement imprévisible du virus du polyome il a paru intéressant de rechercher les relations du virus du polyome avec diverses espèces cellulaires. Le taux d'absorption et la sensibilité de plusieurs types cellulaires ; les caractères du virus produit par les cellules de rein de singe ainsi que la transformation des cellules de souris, induite, par le virus du polyome, ont été étudiés.

MATÉRIEL ET TECHNIQUES

1. Virus

Le virus du polyome provenant du laboratoire du docteur Rowe, fut passé deux fois sur cellules embryonnaires de souris. Le liquide surnageant du deuxième passage fut congelé après centrifugation et servit de suspension stock de virus.

Il fut observé par des titrages successifs que le virus du polyome était sensible aux congélations et décongélations successives. Le titre en virus infectieux baissait d'un logarithme décimal après trois à quatre cycles de congélation-décongélation. La suspension « mère » de virus fut donc répartie en lots de petit volume dont chacun ne fut utilisé qu'une fois après décongélation.

2. Cellules

Les cultures cellulaires étaient préparées par trypsination cellulaire selon les techniques classiques.

3. Milieu

Le milieu de base était le milieu de Eagle complété par 10 pour cent de sérum de veau, de cheval ou d'homme selon le système cellulaire cultivé.

Le sérum de veau était employé avec les cultures de cellules embryonnaires de souris et les cellules de la souche L.

Le sérum de cheval remplaçait le sérum de bœuf quand le virus du polyome était inoculé sur les cellules afin d'éviter l'effet inhibiteur fréquent du sérum de bœuf.

Le sérum humain complétait le milieu des cellules amniotiques humaines, et des cellules de souche.

* Travail réalisé en partie du *Laboratory of bacteriology, University of Minnesota, School of Medicine,* Minneapolis (docteur Jérome T. Syverton) et à l'Institut Pasteur de Paris, Service des virus (docteur Pierre Lépine).

Dans quelques expériences le sérum embryonnaire de bœuf fut utilisé.

4. Titrage du virus

Winocour et Sachs (17) Dulbecco et Freeman (6) ont montré qu'il est possible de titrer le virus du polyome par la méthode des plages. Cette méthode fut employée comme suit :

Des bouteilles à prescription d'environ 100 ml de volume étaient ensemencées avec trois millions de cellules embryonnaires de souris en deuxième subculture. Vingt-quatre heures après les bouteilles étaient prêtes. Elles étaient alors rinsées deux fois avec la solution de Hanks et inoculées avec 0,1 ml de la dilution virale dans la solution de Hanks. Après une heure d'incubation à la température du laboratoire, les cultures étaient recouvertes avec 10 ml de milieu de Eagle contenant 10 pour cent de sérum de bœuf et 0,9 pour cent de gélose, ou avec un autre milieu contenant 0,5 pour cent de lactalbumine, les acides aminés, les vitamines et la glutamine du milieu de Eagle ainsi que 10 pour cent de sérum de cheval et 0,9 pour cent de gélose.

Le quatrième ou cinquième jour, 0,5 ml d'une solution de glucose à 10 pour cent dans l'eau bidistillée était étendue sur le milieu gélosé.

Au neuvième jour 0,5 ml de rouge neutre au 1/2 000e dans le milieu de Eagle était ajouté. La dilution finale de rouge neutre était donc au 1/42 000e. La lecture était faite le dixième jour et poursuivie jusqu'à destruction de la culture qui survenait parfois aussi tard que le 23e jour. Les plaques apparaissaient au 11e jour et pouvaient atteindre un diamètre de trois à quatre millimètres.

Les études préliminaires de cette technique avaient permis les constatations suivantes :

a) Il est préférable d'employer des cultures de deuxième explantation qui ont moins tendance à se rétracter que les cultures de première explantation ;

b) Le sérum de bœuf, quand l'absence d'inhibiteurs permet son emploi, donne les meilleurs résultats : meilleure fixation au verre, plus longue suivie des cultures, et apparition des plages au septième jour seulement.

c) Avec le sérum de cheval les plaques apparaissaient généralement plus tard. Associé à 0,5 pour cent d'hydrolysat de lactalbumine, dont l'intérêt a été montré par Winocour et Sachs (18), dans le milieu de Eagle les résultats obtenus sont comparables à ceux donnés par le sérum de bœuf ;

d) Le sérum embryonnaire de veau à la concentration de 10 pour cent entraîne très souvent la rétraction cellulaire ;

e) L'introduction de glucose le quatrième jour ou cinquième jour est nécessaire pour garder les cellules longtemps sous le milieu gélosé. L'abaissement du pH est compensé en dévissant légèrement les bouchons des bouteilles pendant le temps convenable.

5. Détermination de la présence du virus

La présence du virus fut déterminée par l'observation de l'effet cytopathogène sur cellules de souris et sa neutralisation par un immusérum de lapin.

Pour rechercher la production éventuelle de virus par un type cellulaire, cinq passages furent réalisés sur ce type cellulaire. Le liquide surnageant du cinquième passage et les débris cellulaires obtenus après congélation-décongélation étaient passés sur cellules de souris cinq fois de suite. Cette précaution est nécessaire, comme nous le verrons plus loin, car le virus du polyome passé sur cellules de rein de singe ne récupère son activité cytopathogène sur les cellules de souris qu'après plusieurs passages.

Des cellules de rein de singe étaient inoculées en même temps que les cellules en expérience et servaient de contrôle à la technique.

6. Mesure du taux d'absorption

Une série de cultures cellulaires en bouteilles à prescription d'environ 100 ml étaient rinsées deux fois avec la solution de Hanks. L'excès de liquide était enlevé par aspiration avec une pipette Pasteur et 0,1 ml de la suspension virale

était introduite. Au temps choisi 0,9 ml de solution de Hanks était ajouté, mélangé avec la suspension virale et recueilli pour titrage ultérieur.

RÉSULTATS

1. Absorption et production du virus du polyome par diverses espèces cellulaires

Des expériences préliminaires avaient montré que 90 pour cent des particules virales sont absorbés par les cellules de souris en moins d'une heure dans les conditions expérimentales employées (figure 1).

Une durée d'absorption de une heure fut donc adoptée de routine pour les autres espèces cellulaires expérimentées. Les résultats des mesures d'absorption, et l'étude de la production virale sont rassemblées dans le tableau I.

En dehors des cellules embryonnaires de souris et des cellules de rein de singe, seules les cellules L permettaient l'absorption et la croissance du virus comme cela a déjà été montré par Balduzzi et Morgan (1). En particulier malgré de nombreux essais les cellules amniotiques humaines ont été trouvées insensibles à l'action du virus contrairement à ce qui a été affirmé par Dmochoski (5).

En aucun cas il n'y eut d'absorption du virus par les cellules incapables d'en produire, ni de transformation même après des observations d'une durée de deux mois.

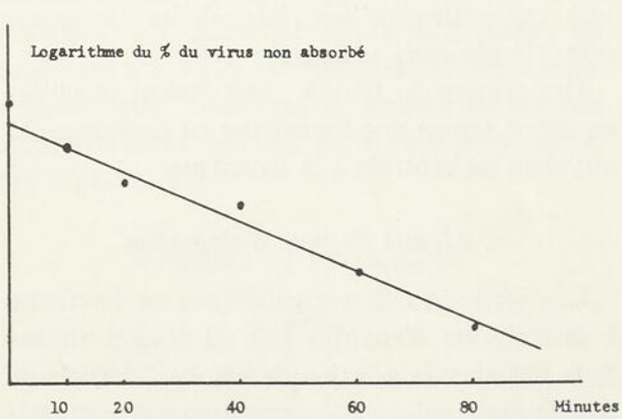


Figure 1. — Vitesse d'absorption du virus du polyome sur cellules embryonnaires de souris.

TABLEAU I

Absorption et production du virus du polyome par divers types cellulaires

Type cellulaire	Pourcentage d'absorption après 1 heure	Production de virus
Rein humain	<10	0
Amnios humain	<10	0
HeLa	<10	0
EE[1]	<10	0
Rein de singe	>70	+
Rein de lapin	<10	0
Cellules de lapin [2] (lignée 56.88)	—	0
Rein	—	0
Rein de spermophile	—	0
Rein d'écureuil de Taniras	—	0
Rein de gerbille	—	0
L	>90	+

1. Cellules de souche isolées à partir de tissu pulmonaire humain normal (Sylverton et McLaren, 1956).
2. Cellules fibroblastiques en lignée continue.

Il fut tenté de sensibiliser artificiellement au virus les cellules de rein de lapin par irradiation aux rayons X. Les cellules reçurent une dose de 1 000 r une semaine avant, juste avant et une semaine après l'inoculation. Aucune absorption ou croissance ne fut observée.

Occasionnellement une portée de gerbilles nouveau-nées furent inoculées par voie sous-cutanée avec 4.10^3 unités formant des plages (U.F.P.) Aucune tumeur ne pouvait être décelée après trois mois.

2. Caractères spéciaux de la production de virus par les cellules de rein de singe

Le virus se multiplie sur les cellules adultes sans effet cytopathogène. Pour mettre en évidence le virus de polyome il convient donc de passer le liquide surnageant des cultures sur cellules embryonnaires de souris.

Cependant, l'effet cytopathogène n'apparaît pas immédiatement. Il faut plusieurs passages pour que les lésions apparaissent même si le virus du polyome n'a été passé qu'une seule fois sur cellules de rein de singe. Cette lente réapparition de l'effet cytopathogène peut s'expliquer de plusieurs façons :

a) Ou bien le titre du virus produit par les cellules de rein de singe est trop faible ;

b) Ou un inhibiteur gêne la multiplication virale ;

c) Ou, enfin, le virus produit par les reins de singe a intrinsèquement une virulence atténuée pour les cellules de souris.

Ces trois éventualités ont été envisagées successivement

a) *Titre du virus du polyome dans le liquide surnageant des cellules de rein de singe :*

La suspension de virus du polyome venant des cellules embryonnaires de souris (polyome-C.E.S.) fut passée cinq fois sur cellules de rein de singe toutes les deux semaines. Des dilutions décimales du liquide surnageant furent ensuite inoculées sur cellules embryonnaires de souris et des passages furent effectués également toutes les deux semaines.

Le titrage du virus (tableau II) montrait que l'apparition des lésions se faisait au troisième

TABLEAU II

Titrage sur cellules embryonnaires de souris du virus du polyome cultivé sur cellules de rein de singe

Dilution	Premier passage	Deuxième passage	Troisième passage	Quatrième passage
Pur	0	0	+	+++
10^{-1}	0	0	+	+++
10^{-2}	0	0	+	+++
10^{-3}	0	0	+	+++
10^{-4}	0	0	0	0
10^{-5}	0	0	0	0
Témoin	0	0	0	0

0 = pas de lésion ; + = lésions discrètes ; +++ = lésions affectant les ¾ des cellules.

passage et en même temps pour toutes les dilutions infectantes. Cette expérience montre qu'il y a assez de virus pour donner un effet cytopathogène au cours du premier passage car une suspension virale préparée sur cellules de souris d'à peu près le même titre (4.10^3 U.F.P., 0,1 ml) donne un effet cytopathogène évident en sept jours et au premier passage.

b) *Recherche de la présence d'un inhibiteur éventuel accompagnant le virus du polyome produit sur cellules de rein de singe :*

L'expérience précédente dans laquelle le fait de diluer la suspension virulente n'accélère pas l'apparition de l'effet cytopathogène n'est pas en faveur de la présence d'inhibiteurs accompagnant le virus du polyome cultivé sur rein de singe (polyome-R.S.). Pour éliminer plus précisément cette hypothèse, il fut recherché si le virus du polyome entraîné sur cellules de rein de singe n'inhibait pas la croissance du virus normal entraîné sur souris. Des cultures de cellules embryonnaires de souris furent divisées en cinq groupes. Le premier n'était pas inoculé, les quatre autres recevaient du virus du polyome entraîné sur cellules de rein de singe. Parmi ces quatre derniers, trois groupes recevaient à des temps variables 4.10^3 U.F.P. de virus du polyome entraîné sur cellules de souris.

L'inoculation préalable de virus venant du singe ne retardait, ni n'accélérait la destruction cellulaire qui survenait au septième jour (tableau III).

TABLEAU III

Apparition de l'effet cytopathogène sur cellules embryonnaires de souris dû au virus de polyome-C.E.S. après ou sans inoculation préalable de cultures avec le virus du polyome-R.S.

Inoculum	Apparition de l'effet cytopathogène
Témoin	—
Polyome-R.S.	5 semaines
Polyome-R.S. + polyome C.E.S. après 1 heure	1 semaine
Polyome-R.S. + polyome C.E.S. après une semaine	1 semaine
Polyome-R.S. + polyome C.E.S. après deux semaines	1 semaine
Polyome-C.E.S.	1 semaine

c) *Virulence du virus du polyome produit par les cellules de rein de singe :*

D'après les expériences précédentes les particules R.S. produites ne sont pas très virulentes pour les cellules de souris. Or il a été noté pour la première fois par Delsal et ses collaborateurs (4) que les virus poliomyélitiques peu ou pas pathogènes éluent différemment sur une colonne de

DEAE-cellulose. Le même procédé peut être employé pour le virus du polyome (3). Il a donc été recherché si les virus du polyome éluaient différemment sur ces colonnes selon leur origine. Les figures 2 et 3 montrent clairement que le virus produit sur cellules de souris éluaient en queue de fractionnement, tandis que le virus-R.S. semble avoir une élimination très étalée.

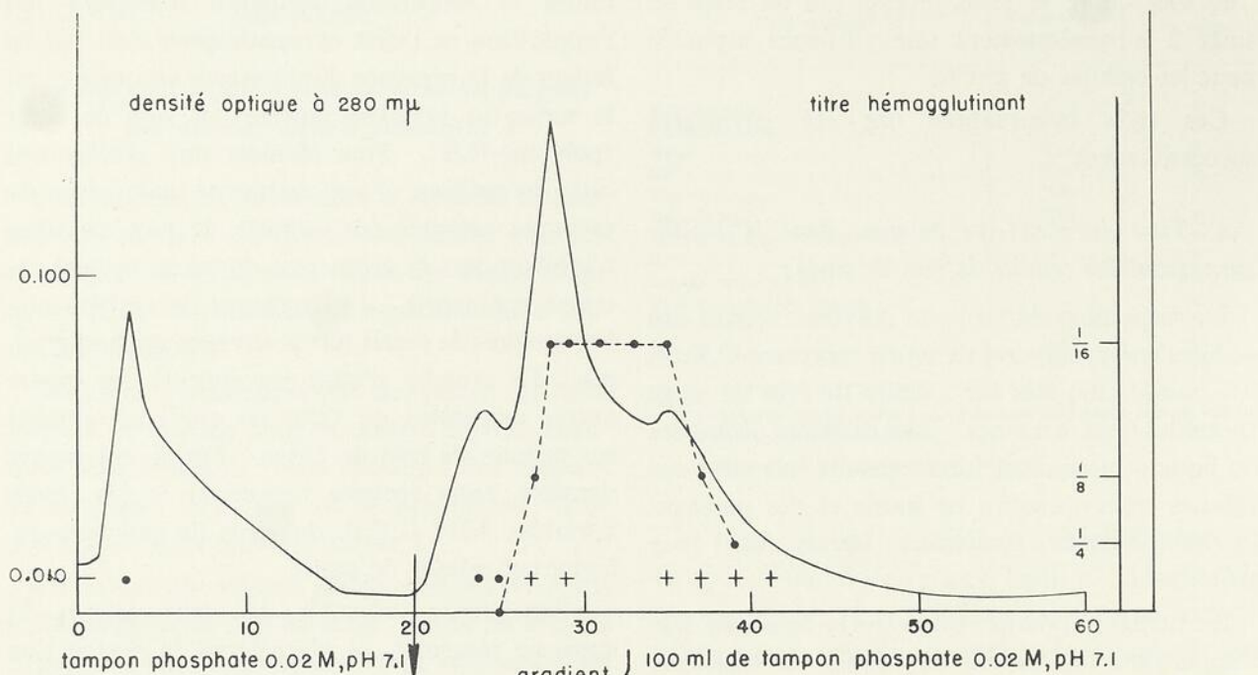


Figure 2. — Chromatographie sur colonne de DEAE-cellulose du virus du polyome produit sur cellules embryonnaires de souris.

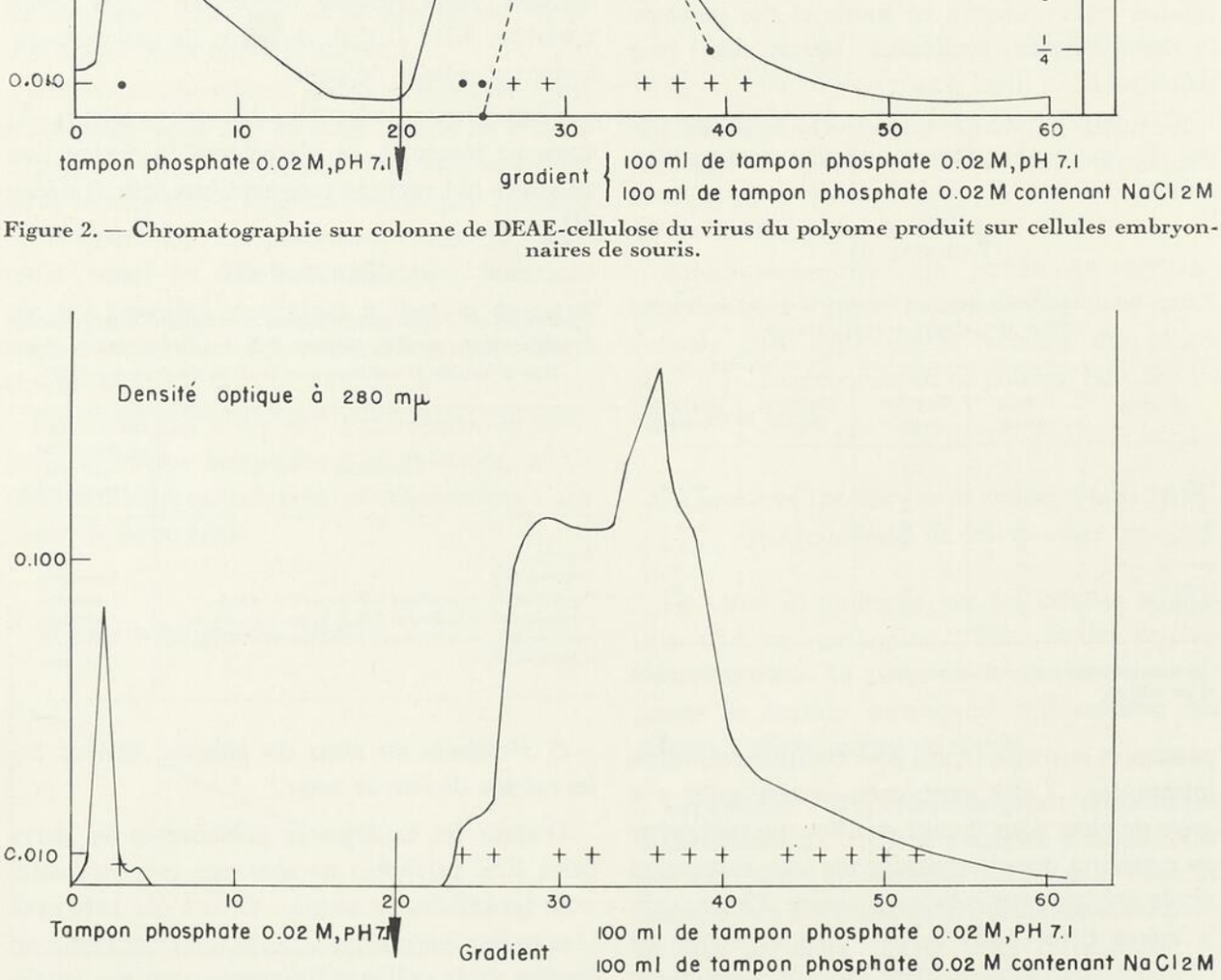


Figure 3. — Chromatographie sur colonne de DEAE-cellulose du virus du polyome produit sur cellules de rein de singe.

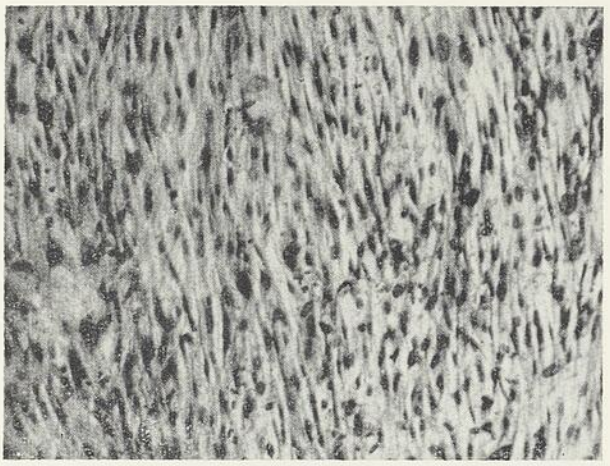


Figure 4. — Primoculture de cellules embryonnaires de souris, non inoculée. ×135.

d) Transformations cellulaires sous l'influence du virus du polyome :

Medina et Sachs (13), Vogt et Dulbecco (16) ont montré que le virus du polyome pouvait induire la transformation des cellules de souris et de hamster (16), amenant la formation de lignées cellulaires à croissance continue.

Selon Vogt et Dulbecco le phénomène évolue en trois étapes : destruction, état végétatif des cellules survivantes et finalement croissance régulière des cellules « transformées ». Au cours de ce travail des modifications cellulaires à évolution

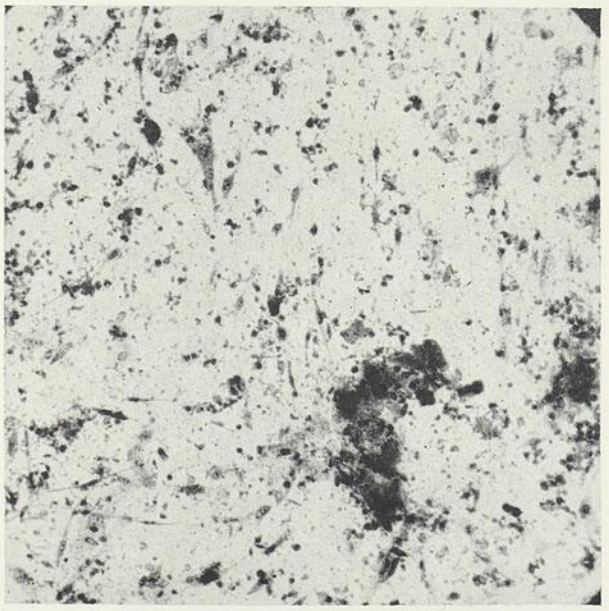


Figure 5. — Primoculture de cellules embryonnaires de souris, 14 jours après l'inoculation du virus du polyome. ×135.

un peu différente ont été fréquemment observées, le plus souvent avec des suspensions virulentes de titre faible inférieur à 10^4 par ml.

La « transformation » cellulaire a été étudiée plus précisément sur cellules de souris cultivées en tubes de Leighton inoculée avec 4.10^3 U.F.P. de virus. L'évolution était suivie chaque jour et des cultures étaient colorées au temps convenable à l'hématoxyline-éosine.

La destruction cellulaire commençait au septième jour et continuait jusqu'au quinzième jour. A ce moment une faible fraction des cellules sur-

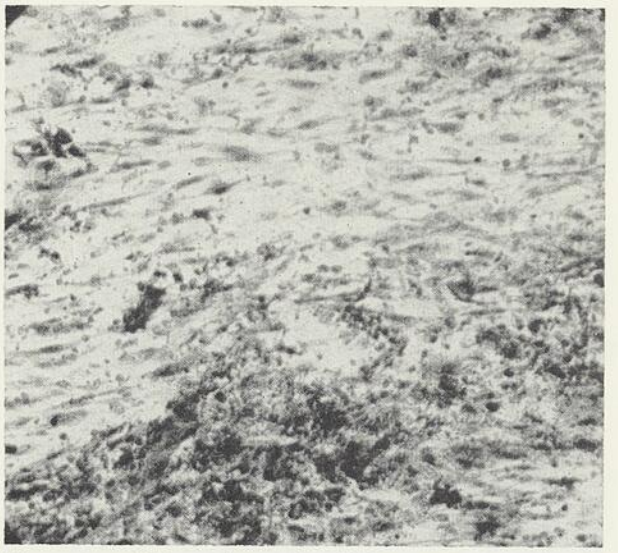


Figure 6. — Primoculture de cellules embryonnaires de souris, 21 jours après l'inoculation. ×135.

vivait (figures 4 et 5). Puis survenait une période de croissance très active de cellules fusiformes qui en quelques jours envahissaient les cultures (figure 6). Bien que desséminées ça et là des lésions cellulaires typiques du polyome pouvaient être observées dans les cellules en croissance. Entre trois et quatre semaines la morphologie cellulaire changeait. Des cellules plus étalées apparaissaient. La plupart dégénéraient très vite (figure 7). Finalement, les cellules survivantes, apparemment en bon état, d'aspect fibrocytique envahissaient peu à peu les cultures (figure 8). Ces cellules à croissance assez lente purent être repiquées cinq à six fois, puis finirent par dégénérer lentement en quelques mois. En aucun cas une lignée permanente ne put être établie.

Le virus du polyome-R.S. amenaient les mêmes phénomènes, mais beaucoup plus lents et plus estompés surtout en ce qui concernait les périodes de destruction.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les travaux effectués sur la sensibilité de diverses cellules animales *in vitro* au virus du polyome, ainsi que les résultats exposés ici montrent une fois de plus qu'aucune logique ne permet de prévoir la réceptivité cellulaire au virus.



Figure 7. — Primoculture de cellules embryonnaires de souris, 27 jours après l'inoculation. ×135.

Les cellules rénales de hamster assurent une bonne croissance du virus, mais des cellules du même type provenant d'espèces aussi voisines de la souris comme la gerbille, le tamias, l'écureuil, le spermophile sont réfractaires.

Ce qui est encore plus remarquable c'est l'influence de la différenciation qui survient dans les cultures histotypiques sur la modification de la sensibilité cellulaire. Le rat et le lapin qui réagissent au virus par la production de tumeurs donnent *in vitro* des cellules incapables de reproduire le virus, tandis que les cellules de rein de singe, insensibles *in vitro*, sont productrices de virus *in vitro*. Il faut donc admettre que les cellules puissent perdre ou modifier leurs récep-

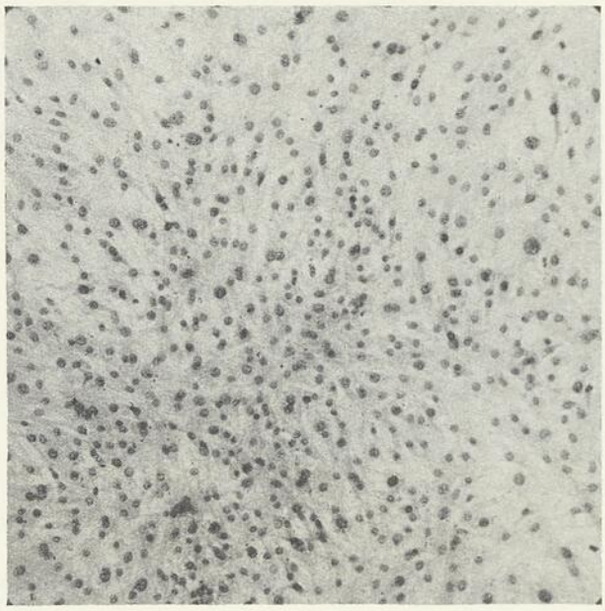


Figure 8. — Primoculture de cellules embryonnaires de souris, 36 jours après l'inoculation. ×135.

teurs viraux, peut-être de nature mucoprotéique (10), selon leur plus ou moins grande différenciation.

Il s'agit là d'un problème qui dépasse le cadre du virus du polyome, car il existe maints exemples du manque de parallélisme entre sensibilité *in vivo* et *in vitro*. Pouvoir maîtriser *in vitro* le degré de différenciation des cellules mises en culture

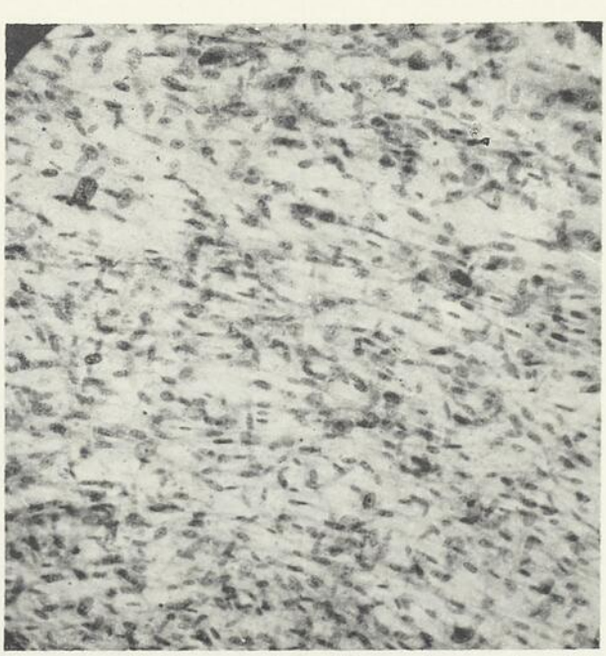


Figure 9. — Culture non inoculée, contemporaine de la culture montrée sur la figure 8. ×135.

serait très profitable à l'étude des virus en général, et des virus oncogènes en particulier.

Les caractères du virus produit sur cellules de rein de singe suggèrent fortement que la population du virus du polyome produit sur cellules de souris est hétérogène quant à sa capacité de croissance. Ceci permet d'expliquer les observations de Winecour et Sachs (18), c'est-à-dire l'asynchronisme de la production de virus par les cellules embryonnaires de souris. La preuve de l'hétérogénéité ne peut être apportée que par l'emploi de méthodes physiochimiques telles que la chromatographie sur résines, comme cela a déjà été fait sur colonne de DEAE-cellulose (4), pour divers types de virus poliomyélitique. Nous avons déjà signalé plus haut que le virus du polyome, préparé sur cellules de rein de singe et chromatographié sur colonne de DEAE-cellulose élue d'une façon différente que le virus préparé à l'aide de cellules embryonnaires de souris.

Les résultats concernant l'induction d'une croissance rapide dans les cellules de souris sous l'influence du virus du polyome montrent qu'une association virus-cellule instable peut s'établir. La cellule pouvant subir une poussée de mitoses très importante suivie d'une lyse avec altérations nucléaires type polyome. Cette phase d'association instable peut être due à la surinfection de la cellule « transformée » par un virus externe ou un changement dans le comportement du virus au sein de la même cellule qui, de promoteur de mitoses, devient cytopathogène. La première éventualité est soutenue par ce fait que les tumeurs de souris polyomateuses cultivées *in vitro* sont encore sensibles au virus (11 et 12). La deuxième hypothèse, si elle se révélait exacte, rapprocherait ce phénomène d'association instable de celui de la lysogénie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Balduzzi, C., et Morgan, H. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **106** : 23, 1960.
2. Daniel, P., et Delsal, J. L., *C. R. Acad. Sci.*, **14** : 1663, 1962.
3. Defendi, V., *Nature*, **188** : 508, 1960.
4. Delsal, J. L., Lépine, P., et Sautter, V., *C. R. Acad. Sci.*, **251** : 290, 1960.
5. Dmochoski, L., *Bact. Rev.*, **23** : 18, 1959.
6. Dulbecco, R., et Freeman, C., *Virology*, **8** : 396, 1959.
7. Eddy, B. E., Stewart, J. E., et Young, R., *J. Natl. Cancer Inst.*, **20** : 747, 1958.
8. Eddy, B. E., Stewart, J. E., Stanton, M. F., et Marcotte, J. N., *J. Natl. Cancer Inst.*, **22** : 161, 1959.
9. Eddy, B. E., Stewart, J. E., Kirchstein, R. L., et Young, R. I., *Nature*, **183**: 766, 1959.
10. Hartley, J. W., Rowe, W. P., Chanock, R. M., et Andrews, B. E., *J. Exptl. Med.*, **110** : 81, 1959.
11. Hellström, I., et Hellström, K. E., *Exp. Cell. Res.*, **26** : 608, 1962.
12. Hellström, I., Hellström, U. E., et Sjögren, H. O., *Virology*, **16** : 282, 1962.
13. Medina, D., et Sachs, L., *Virology*, **10** : 387, 1960.
14. Stewart, S. E., Eddy, B. E., Gochenour, A. M., Borgese, N. G., et Grubbs, G. E., *Virology*, **3** : 380, 1957.
15. Stewart, S. E., Eddy, B. E., Borgese, N. G., *J. Natl., Cancer Inst.*, **20** : 223, 1958.
16. Vogt, M., et Dulbecco, R., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **46** : 365, 1960.
17. Winocour, E., et Sachs, L., *Virology*, **8** : 397, 1959.
18. Winocour, E., et Sachs, L., *Virology*, **11** : 699, 1960.

PATHOLOGIE DE L'ANSE AFFÉRENTE *

Hector BEAUDET, F.R.C.S. (C)

Les problèmes et complications relevant de l'anse afférente sont nombreux et d'assez grande importance du fait de leur taux de mortalité. Leur étiologie est très variée et le syndrome clinique peut être aigu, subaigu ou chronique, mais assez net.

Classification :

Ces complications peuvent être groupées sous sept chefs principaux :

1. La déhiscence du moignon duodénal ;
2. L'hémorragie de l'ulcère laissé en place ;
3. Le syndrome de l'anse afférente ;
4. L'invagination dans l'estomac ;
5. La hernie ;
6. La gastro-iléostomie ;
7. La blessure du cholédoque, du canal de Wirsung et de la vésicule.

1. La déhiscence du moignon duodénal :

C'est sans doute la plus fréquente et la plus mortelle complication dans les séries de gastrectomies rapportées dans la littérature. Peace Jordon et DeBakey en ont observé une incidence de 3,4 pour cent après résection gastrique pour ulcère duodénal.

Les principales causes sont d'abord la localisation de l'ulcère et l'état inflammatoire plus ou moins prononcé au moment de l'intervention, état inflammatoire qui aurait pu être une contre-indication à l'excision. Une dénudation portant atteinte à la vascularisation peut également empêcher la cicatrisation. Enfin, l'obstruction de l'anse afférente avec distension et stase des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales, causent la digestion et la déhiscence de la suture duodénale.

L'hématome, l'infection, une erreur de technique, le mauvais état général du patient par maladie débilitante, la cachexie avec hypoprotéinémie, anémie, etc., entrent en ligne de compte.

Le syndrome clinique apparaît vers la quatrième ou la cinquième journée après l'opération. Il se manifeste par une douleur assez aiguë à l'hypochondre droit accompagnée de nausées et parfois de vomissements, une élévation de la température et une accélération du pouls ; certains patients présentent un état de choc. On observe une défense de la paroi contre la main qui palpe la région, mais cette défense demeure difficile à interpréter à cause de l'incision médiane ou paramédiane récente. La sonorité préhépatique de même que le croissant d'air sous le diaphragme décelé par la radiologie ont une valeur diagnostique amoindrie du fait qu'on les retrouve presque toujours après les laparotomies hautes.

Si l'abdomen a été drainé, on voit apparaître le liquide duodénal à la paroi ; sinon un ictère se précise ; il est dû à l'absorption de bile par le péritoine. A défaut de diagnostic et d'un traitement approprié, l'évolution se fera vers une péritonite mortelle.

Le but du traitement est d'éviter l'abcès sous-hépatique droit et, surtout, la péritonite. Il faut donc immédiatement instituer un drainage efficace avec succion permettant la dérivation à l'extérieur du liquide duodénal, et la formation d'un trajet fistuleux. Celui-ci, après quelque temps, guérit seul. Une succion gastrique diminue la quantité de liquide passant par la fistule. La nutrition, l'équilibre électrolytique et le maintien de l'état

* Reçu pour publication le 27 décembre 1962.

général sont assurés par voie parentérale. L'antibiothérapie est administrée si jugée nécessaire. Reconnue à temps et traitée de cette façon, cette ennuyeuse complication est d'un bon pronostic.

Personnellement nous en avons eu deux cas sur une série de 543 gastrectomies. Tous deux avaient été drainés parce que la suture duodénale ne nous paraissait pas satisfaisante. Le premier chez une dame de 66 ans gastrectomisée pour un cas du pylore, le second chez un ulcéreux duodénal de 43 ans amaigri par dénutrition.

2. L'hémorragie :

L'hémorragie de l'anse afférente, est d'intensité variable et provient de sources diverses. Elle peut originer de la ligne de suture du moignon ou de l'ulcère laissé en place, comme elle peut être causée par une duodénite avec ou sans ulcérations superficielles de la muqueuse ; enfin, elle peut indiquer une nécrose de la paroi duodénale par distension.

Selon son intensité, l'hémorragie se manifeste en clinique de façons très différentes. Occulte, on la soupçonne par la présence de sang digéré dans les selles (test de Boas positif) et des modifications de la formule sanguine. Le malade n'éprouve qu'un peu de lassitude, de fatigabilité, de légers malaises ou quelques douleurs à l'hypochondre droit.

La démonstration et la localisation radiologiques en sont difficiles, mais on en a rapporté quelques cas dans la littérature médicale ; il vaut donc la peine de faire une exploration radiologique.

Lorsque le saignement est un peu plus prononcé, les symptômes s'accentuent et le patient éprouve parfois un état nauséeux avec un goût de sang dans la bouche.

Enfin, si l'hémorragie est importante, voire massive, l'hématémèse vient en signer le diagnostic.

Le traitement de ces hémorragies est d'abord médical et généralement il s'avère efficace. Sinon il faut toujours penser à l'hypothèse d'un début de nécrose duodénale ou d'une artère qui saigne, que ce soit au niveau de la suture ou au fond d'un ulcère térébrant. Au cours d'une seconde intervention, le chirurgien qui n'a pas localisé de lésion ni au moignon gastrique, ni à la bouche anastomotique ni à l'anse efférente, doit nécessairement explorer soigneusement l'anse afférente. Après la localisation de la lésion que ce soit la suture ou à la paroi duodénale, il faut choisir une intervention qui peut aller de la simple ligature jusqu'à l'exérèse difficile et choquante de l'ulcus, en tenant compte, dans chaque cas, du malade (âge et état général) et de la lésion (siège et étendue).

3. Le syndrome de l'anse afférente :

Ce syndrome consiste en une dilatation de l'anse afférente avec stase duodénale. Il en existe deux formes : la forme aiguë et la forme chronique.

a) *La forme aiguë* est très rare et survient dans les suites opératoires immédiates. Elle est causée par une sténose complète ou presque complète à l'anastomose, à l'anse elle-même par une bouche trop serrée, une anse trop courte ou, enfin, une torsion de l'anse sur son grand axe. L'accumulation des liquides (bile, suc pancréatique, sécrétions duodénales) entraîne une distension progressive, constante et assez rapide de l'anse. L'action combinée de l'augmentation de la pression et des propriétés digestives des liquides peut causer la déhiscence du moignon duodénal ou, si ce dernier résiste, une nécrose de la paroi surdistendue avec éventuellement une perforation.

La perforation se traduit cliniquement par une douleur subjective et objective importante à l'hypochondre droit accompagnée de nausées et parfois de vomissements. La dilatation peut être palpable si elle est assez prononcée. La déhiscence ou la perforation donne le syndrome connu.

b) *La forme chronique* est également assez rare, Elle peut être causée par une pince aortico-mésentérique méconnue, une bride adhérentielle, mais le plus souvent elle est due à un vidangeage du moignon gastrique dans cette anse afférente plutôt que dans l'anse efférente, à la faveur d'une disposition particulière de la bouche anastomotique. Cliniquement, la forme chronique se manifeste par un état nauséeux postprandial, une distension duodénale, des malaises et parfois des douleurs à l'hypochondre droit. Périodiquement l'anse distendue se vide soudainement, ce qui cause des

vomissements. Certains patients se sentent soulagés en se couchant sur le côté gauche, ce qui facilite l'évacuation des aliments du côté de l'anse efférente.

La preuve se fait par la radiographie qui démontre la distension et la stase dans l'anse afférente. Le traitement est chirurgical et consiste en une correction de l'anastomose, ou tout simplement une anastomose latéro-latérale duodénojéjunale du pied de l'anse, selon la technique de Braun.

4. L'invagination dans l'estomac :

Cette invagination se voyait plus souvent après la gastro-entérostomie. Elle découle du fait que l'anse est trop longue. Elle provoque des douleurs, des nausées avec vomissements et même du melæna et des hématémèses si elle est négligée. Il faut la désinvaginer et souvent la réséquer en partie si elle est nécrosée. S'il n'y a pas de nécrose, elle peut simplement être fixée ou raccourcie par résection.

5. La hernie :

Encore due à une longueur démesurée de l'anse, la hernie se fait habituellement dans l'arrière-cavité de l'épiploon.

Elle donne un syndrome de hernie interne plus ou moins marqué et son traitement est chirurgical. Il consiste en un accolement à l'anse efférente avec ou sans anastomose ou en la résection partielle, selon le cas.

6. La gastro-iléostomie :

La gastro-iléostomie est une erreur de technique très rarement rencontrée de nos jours. A cause de l'amaigrissement, du passage rapide d'aliments non digérés dans les selles et de coliques fréquentes, elle peut en imposer pour une fistule gastro-jéjuno-colique.

Le diagnostic est évident au transit digestif de contrôle après l'intervention. Le traitement consiste à supprimer la gastro-iléostomie et à installer une gastro-jéjunostomie haute.

7. Les blessures de la vésicule et du cholédoque :

Méconnues, les blessures de la vésicule et du cholédoque causent une péritonite biliaire, qu'il est nécessaire de drainer avant de pouvoir en faire la réparation ultérieurement.

Dans les blessures de la vésicule reconnues au moment d'une dissection difficile de l'ulcère, nous avons un double choix : la cholécystostomie de dérivation avec réparation de la perforation ou la cholécystectomie d'emblée. Cette dernière donne de meilleurs résultats lorsqu'elle est possible. Le cholédoque peut être blessé dans sa portion susduodénale ou plus bas dans le pancréas. Dans cette dernière alternative, le canal de Wirsung est presque toujours intéressé et s'il y a section complète on la désigne sous le nom de désinsertion de l'ampoule de Vater.

La blessure ou la section susduodénale peut être réparée par une suture bout-à-bout, la cholédoco-duodénostomie avec ligature du bout inférieur, ou enfin la cholécysto-duodénostomie ou jéjunostomie après ligature des deux bouts sectionnés. Lorsque les deux canaux sont coupés, la meilleure méthode à suivre est celle décrite par Santy et Duroux, soit la fistulo-anastomose. Cette intervention consiste à couper le duodénum en aval de l'ulcère et à le réimplanter sur la tête du pancréas, recouvrant ainsi les bouts sectionnés du cholédoque et du Wirsung. Il faut toujours pratiquer une cholécystostomie complémentaire.

En résumé, nous avons tenté de grouper les problèmes de l'anse afférente pour en faciliter le diagnostic et le traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. AIRD, I., A companion in surgical studies, *Livingstone*, 1957.
2. ARTZ, C. P., et HARDY, J. D., Complications in surgery and their management, *Saunders*, 1960.
3. MAINGOT, R., The management of abdominal operations, *MacMillan*, 1953.
4. QUÉNU, J., et PERROTIN, J., Traité de technique chirurgicale, *Masson & Cie*, 1955.
5. SHACKELFORD, R. T., Surgery of the alimentary tract, vol. I, *Saunders*, 1955.

SÉANCE ANATOMO-CLINIQUE DE L'HÔTEL-DIEU DE QUÉBEC

CAS 34-347

Jean-Louis **BONENFANT** et Jean **BEAUDOIN**
rédacteurs

Un patient de 48 ans, est admis à l'hôpital à la mi-novembre pour une hyperthermie paroxystique, de l'anémie, et une atteinte de l'état général.

Le patient aurait toujours été en excellente santé. En août, il fait une chute alors qu'il est sur un escabeau. Il se plaint d'une douleur à la région lombo-sacrée, et l'on note la présence d'une ecchymose à la région traumatisée, ecchymose dont l'évolution est un peu plus longue que normalement.

Jusqu'au 22 octobre, cependant, il se sent assez bien. A partir de cette date, il se plaint de vives douleurs abdominales sous-ombilicales, sans nausées, sans vomissement, ni non plus de modifications de la fonction intestinale. La douleur persistante et une certaine atteinte à l'état général font que le patient est hospitalisé dans un autre hôpital. Durant cette première hospitalisation le patient présente des paroxysmes de température et sa formule sanguine, sans qu'on ait d'explications suffisantes, se lit comme suit :

Hémoglobine	8,25 g
Hématocrite	26%
C.G.M.H.	31,5%
Globules blancs	6 300
Polynucléaires	73%
Eosinophiles	3%
Stabs	10%
Lymphocytes	12%
Monocytes	2%
Anisocytose	++
Poïkilocytose	+

Vers le 11 novembre, on note l'apparition de petites taches purpuriques disséminées et la présence d'un placard ecchymotique, couvrant à peu près toute la région dorso-lombaire. L'état du patient se détériore et il devient dyspnéique.

Examen physique :

Tension artérielle	95/70
Pouls	120/minute
Respiration	28/minute
Température	102°F.

Amaigrissement de 12 livres depuis 1 mois et demi

Poumons : râles pulmonaires bilatéraux, diffus.

Cœur : bruits rapides, réguliers, sans souffle audible ; fréquence : 110-120.

Abdomen : sonorité exagérée : léger ballonnement, sans défense musculaire. Aucune tumeur palpable : la fosse illiaque droite s'explore difficilement.

Région dorsale : ecchymose prenant à peu près toute la région dorso-lombaire.

Membres : petites taches purpuriques disséminées.

Toucher rectal : négatif.

Laboratoire :

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Urines : couleur : citrin foncé ; aspect : légèrement trouble ; densité : 1026 ; réaction : acide ; albumine : légères traces ; glucose : nil.

Hémogramme :

Hémoglobine	4,8 g %
Hématocrite	14%
Érythrocytes	1 500 000/mm^3
C.G.M.H.	34,2%
diamètre	7,6μ
V.G.M.	93,3μ^3
C.H.M.	32$\gamma\gamma$

Quatre normoblastes par 100 leucocytes rencontrés par le frottis

Anisocytose	+
Polychromatophilie	+
Leucocytes	5 400
Myélocytes	3%
Métamyélocytes	13%
Stabs	46%
Polynucléaires neutrophiles	35%
Polynucléaires basophiles	1%
Lymphocytes	1%
Monocytes	1%
Thrombocytes	10 000/mm^3
Sédimentation	14 mm après une heure
Urée	0,70 g %

Evolution et traitement :

Le patient reçoit 1 000 cm^3 de sang frais et 250 cm^3 de globules rouges sédimentés, ce qui porte l'hémoglobine à 7,2 grammes et l'hématocrite à 21,5 pour cent. Il est digitalisé et reçoit des corticoïdes par voie intraveineuse.

La pression artérielle varie constamment entre 120/70 et 80/60. La température se maintient entre 99° et 100° et le pouls demeure aux alentours de 100 par minute. La diurèse est normale.

Coagulogramme :

1. Temps de Quick ..... 17,5″ (témoin : 15″ ; normal : 15″) ;
   Temps de Stypven ..... 16,5″ (témoin : 13″ ; normal : 13″) ;
   Temps de Howell ..... 115″ (témoin : 100″ ; normal : 180″) ;
   Temps de céphaline ..... 67″ (témoin : 67″ ; normal : 60 à 80″) ;
   Consommation de la prothrombine (sérum obtenu après coagulation du plasma) ..... 21″ (témoin : 55″ ; normal : 35″) ;
   Consommation de la prothrombine (sérum obtenu après coagulation du plasma en présence de céphaline) ..... 120″ (témoin : 120″ ; normal : 50″) ;
2. Fibrinogène ..... 3,0 g %.
3. Lyse euglobulines ..... (témoin et malade : 5 h. ; normal : 5 h.) ;
   Lyse caillots ..... (témoin et malade : 24 h. ; normal : 24 h.).
4. Myélogramme : Parmi les cellules normales de la moelle, il existe une prépondérance érythroblastique nette. Certains érythroblastes ont aussi un aspect mégaloblastoïde. Il existe, par ailleurs, des amas de cellules très anaplasiques, dont le noyau est porteur de nombreux nucléoles.

Examens radiologiques :

Abdomen (radiographie de fortune au lit du malade) : On note une aérocolie marquée. Opacité dans le flanc gauche ? (figure 1).

Thorax : Normal.

Cœur et aorte : Cœur augmenté de volume. Élargissement du pédicule vasculo-aortique.

Poumons : Infiltration pommelée diffuse dans les deux champs pulmonaires. Ascension de l'hémidiaphragme droit et zone d'atélectasie à la base droite (figure 2).

Electro-cardiogramme :

Rythme sinusal à 106/minute. Position électrique semi-horizontale. Extrasystoles ventriculaires. Transition entre V3 et V4. Ondes T aplaties en D1, D2, D3, AVL, AVF, et dans les précordiales gauches.

Conclusion : tracé nettement anormal, avec modifications non spécifiques de la phase terminale. Extrasystolie. Espace QT dans les limites de la normalité.

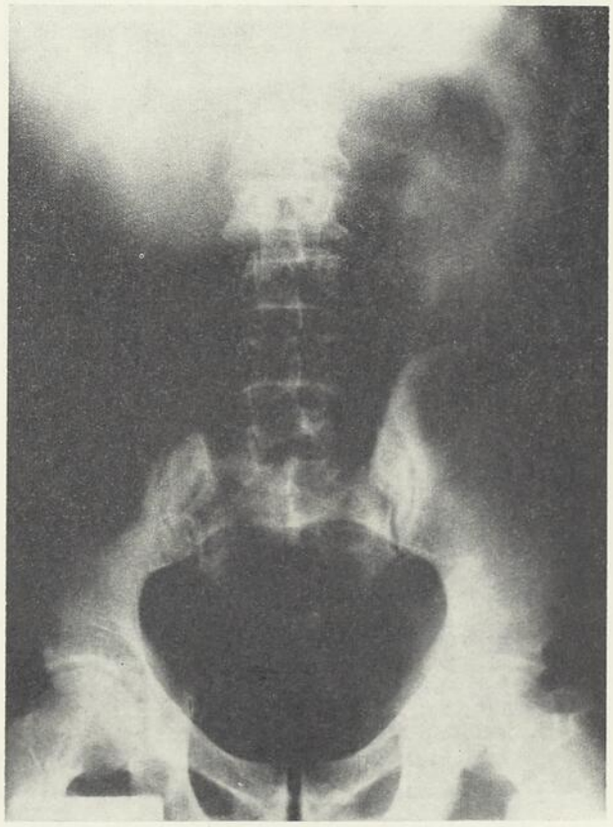


Figure 1.—Radiographie de l'abdomen, au lit du malade.

Tout au long de son hospitalisation, le patient est dans un état confusionnel. Il a parfois du tremblement et des contractures. L'état abdominal reste à peu près le même. Les râles pulmonaires et la dyspnée persistent.

Le 16 novembre, la respiration devient plus embarrassée et la fréquence respiratoire passe à 40 par minute.

Le 17 novembre, la pression artérielle commence à chuter et le patient devient inconscient.

Il décède le 18 novembre en état de choc.

Une autopsie a été pratiquée.

Docteur Gilles Laroche :

L'histoire que l'on rapporte est celle d'un homme de 48 ans, auparavant en bonne santé atteint d'une maladie mortelle à évolution rapide. Nous avons tout de suite été frappés par l'aspect hématologique du problème, même si d'autres facteurs viennent s'y ajouter.

Nous commencerons donc par discuter deux symptômes qui nous semblent essentiels : l'anémie et le purpura.

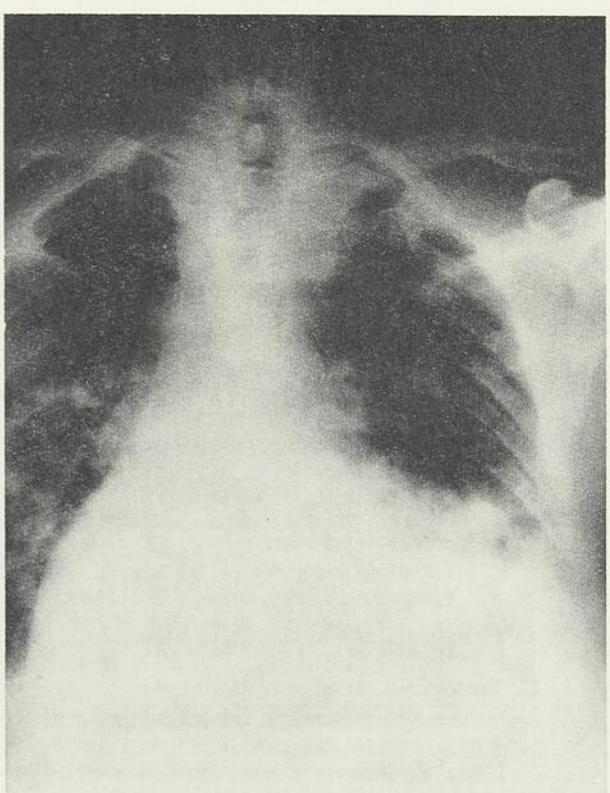


Figure 2. — Radiographie pulmonaire.

L'anémie normocytaire se divise ordinairement en deux classes étiologiques :

1. Anémie de perte :

a) Hémolyse ;

b) Hémorragie ;

2. Anémie par hématopoièse défectueuse :

a) Défaut des cellules hémoformatrices, par intoxication, irradiation ou insuffisance ;

b) Hypersplénisme ;

c) Envahissement de la moelle osseuse par des cellules étrangères : leucémie, cancer ;

d) Maladies chroniques : arthrite rhumatoïde, maladie endocrinienne, etc.

De toute évidence, nous ne pouvons garder que trois de ces hypothèses, soit :

1. L'anémie hémorragique ;

2. L'anémie par défaut de cellules hémoformatrices, par insuffisance ;

3. L'anémie par envahissement de la moelle osseuse par des cellules étrangères.

Nous y reviendrons.

Considérons maintenant le purpura. De toutes les formes connues, nous ne pouvons retenir que le purpura thrombocytopénique et voici pourquoi :

a) La consommation de la prothrombine et sa concentration sont dans les limites de la normalité ;

b) Le temps de Stypven, qui met en évidence la thromboplastine tissulaire et le facteur VII, est normal ;

c) Le temps de Quick qui mesure les facteurs II, V, VII et X, est normal ;

d) La lyse des caillots et des euglobulines en un temps normal nous prouve que le fibrogène est bien normal (3,0 g pour cent) ;

e) Puisque le temps de la céphaline qui mesure tous les facteurs moins les plaquettes est normal et que le temps de Howell qui nous donne les facteurs plus les plaquettes est franchement anormal, nous pouvons en conclure qu'il ne peut s'agir que d'un purpura thrombocytopénique. D'ailleurs le décompte des thrombocytes est à 10 000.

Par conséquent, jusqu'à ce moment, nous retiendrons deux hypothèses :

1. L'anémie par hémorragie, par défaut des cellules hémoformatrices ou par envahissement ;
2. Le purpura thrombocytopénique.

En août, le patient fait une chute ; il se plaint d'une douleur lombo-sacrée et une ecchymose importante apparaît à la région traumatisée. Tout revient dans l'ordre. Deux mois plus tard, des douleurs abdominales vives, une altération de l'état général . . . et l'on connaît la suite.

Nous ne pouvons pas passer sous silence l'histoire du traumatisme ; il a été insuffisant pour produire un état de choc, mais le patient aurait-il lentement saigné dans son abdomen ? C'est une des premières questions qu'on peut se poser,

L'hématome rétro-péritonéal mérite à notre avis d'être discuté. Nous savons qu'il peut contenir jusqu'à 4 000 cm^3 de sang et que ce sang peut venir de tout os, vaisseau ou muscle lésé, situé sous le péritoine. Il donne des douleurs abdominales vives, persistantes, périombilicales dans 70 pour cent des cas ; il peut s'accompagner d'une atteinte de l'état général et entraîner un certain ralentissement du péristaltisme qui serait responsable du ballonnement abdominal que nous avons ici. Il expliquerait aussi l'opacité aperçue à la radiographie dans le flanc gauche. Le seul examen qui aurait pu nous le faire éliminer (pyélographie rétrograde, urographie intraveineuse) n'a pas été fait ; c'est donc dire que cette hypothèse a paru secondaire au médecin traitant. Telle est aussi notre opinion ; l'hématome rétro-péritonéal ne saurait expliquer à lui seul une symptomatologie aussi importante et qui a duré plus de trois mois.

Il a peut-être été une découverte d'autopsie et il n'a eu aucune influence sur le pronostic final. Le traumatisme du mois d'août a été le signe avant-coureur d'une pathologie sanguine chez un sujet qui, en raison d'une altération préalable du sang, était en imminence d'hémorragie. Nous ne croyons donc pas que la perte sanguine soit la cause unique de la pancytopénie et nous faisons appel au purpura thrombocytopénique déjà mentionné. Il peut être lui-même la conséquence directe d'une maladie principale que nous tenterons de découvrir.

Docteur Pierre Bigonesse :

A la lumière de l'exposé du docteur Laroche, nous allons maintenant orienter notre discussion sur les purpuras thrombocytopéniques en nous servant de la classification de Wintrobe (tableau I).

TABLEAU I

Classification des purpuras thrombocytopéniques d'après Wintrobe

I. **Purpura hémorragique « essentiel » ou « primaire » ;** purpura idiopathique thrombocytopénique.

II. **Purpuras symptomatiques.**

A. AGENTS PHYSIQUES, CHIMIQUES, VÉGÉTAUX OU BIOLOGIQUES :

1. *Agents myélopresseurs :*
   Moutardes azotées, TEM, Myleran, uréthane, benzol ;
   Agents qui, donnés à des doses thérapeutiques, peuvent produire un purpura et ceci principalement à cause d'une sensibilité individuelle : quinidine, quinine, sulfonamides, sels d'or, oxytétracyline, phénylbutazone, etc. ;
2. *Agents végétaux :*
   Nourriture, racine d'iris ;
3. *Agents biologiques ;*
4. *Agents physiques :*
   Rayons X et autre forme de radiation ionisante, coup de chaleur, brûlure extensive.

B. MALADIES DU SANG

1. *Leucémies* aiguës ou derniers stages de la leucémie chronique ;
2. *Anémies :*
   a) Aplastiques, idiopathiques, ou dues à des agents physiques ou chimiques ;
   b) Myélophthisiques, néoplasiques ;
   c) Anémie pernicieuse ;
   d) Anémie hémolytique acquise ;
3. *Maladies de la rate :*
   Splénomégalie congestive, maladie de Gaucher, syndrome de Felty, maladie de Hodgkin ;
4. *Purpura thrombocytopénique thrombotique.*

C. INFECTIONS ET AUTRES MALADIES :
Septicémie, endocardite bactérienne subaiguë, typhys, rougeole, mononucléose infectieuse, etc. ;
Lupus érythémateux, sarcoïdose, hémangio-endothéliome, transfusions sanguines massives.

Disons d'abord quelques mots du purpura hémorragique essentiel de Werlhof. Nous l'éliminons assez rapidement parce que cette maladie frappe surtout les enfants et les sujets jeunes ; elle est rare après quarante ans. De plus, ce purpura s'accompagne d'une anémie légère dite splénique, de type hémolytique avec ictère acholurique et autres signes d'hémolyse. La maladie se manifeste d'abord par des hémorragies buccales ou cutanées répétées et par des hémorragies des orifices naturels.

Le purpura de Werlhof évolue par poussées et il y a hyperleucocytose et diminution de la consommation de la prothrombine.

Quant aux purpuras symptomatiques, en premier lieu, nous rejetons les purpuras secondaires à des agents physiques, chimiques, végétaux ou biologiques parce que nous n'avons aucune notion dans l'histoire d'un contact toxique ou médicamenteux. De plus, nous ignorons tout de la profession du malade et de ses habitudes.

Le docteur Eléonore Paquet discutera de la possibilité d'une maladie sanguine associée.

Docteur Eléonore Paquet :

Certains symptômes et signes biologiques que présente le patient peuvent suggérer une leucose dont nous discuterons maintenant la possibilité.

Les leucémies myéloïdes et lymphoïdes chroniques peuvent être éliminées d'emblée par la pauvreté de la symptomatologie caractéristique de ces maladies.

Cependant devant un tel tableau clinique on peut penser à la phase aleucémique d'une leucémie aiguë. Chez l'adulte spécialement, le début d'une leucose aiguë est insidieux, lent et atypique. Une anémie, une thrombopénie et une leucopénie peuvent exister depuis un an avant que le diagnostic ne soit posé.

Ici, en lisant cette histoire, les symptômes qui pourraient indiquer une leucose aiguë sont :

1. L'hyperthermie paroxystique ;
2. L'atteinte marquée de l'état général ;
3. Les taches purpuriques disséminées ;
4. Le placard ecchymotique dorso-lombaire ;
5. La perte de poids ;
6. L'anémie marquée ;
7. La thrombopénie ;
8. La symptomatologie abdominale expliquée par un hématome rétropéritonéal ou par une hémorragie des séreuses ;
9. L'image pulmonaire causée par des infiltrations leucémiques qui se manifestent sous forme de lésions nodulaires, cavitaires, miliaires.

La formule blanche, de son côté, nous semble peu convaincante. Cependant, on peut penser à cette phase aleucémique d'une leucémie avancée où l'image sanguine est variée et même où le leucogramme est normal. Quoiqu'il en soit, on demeure un peu sceptique devant le peu d'éléments jeunes et immatures de cette formule blanche.

Le myélogramme qui permet presque toujours de poser aisément le diagnostic est ici peu contributoire. Il est vrai que dans certains cas, l'interprétation du myélogramme est rendue difficile par le fait que la moelle peut être pauvre en certains endroits et que la ponction ait été effectuée dans ces territoires.

En conclusion, sans rejeter complètement l'hypothèse d'une leucémie associée, nous espérons trouver dans la discussion qui va suivre une explication plus satisfaisante de ce qui est survenu chez ce patient.

Pour terminer ce chapitre, disons un mot de la maladie de Hodgkin. La maladie de Hodgkin pourrait se présenter chez ce patient sous sa forme abdominale et pulmonaire.

Sous le nom de forme abdominale, on décrit ces états fébriles imputés à l'atteinte des ganglions abdominaux profonds dont les symptômes principaux sont la fièvre, la cachexie, la douleur abdominale, l'anémie.

De plus les localisations pulmonaires affectent un type bronchopneumonique (nodules disséminés, infiltrations limités, cavernes) ou encore sont massives, ressemblant au cancer du poumon.

Dans la maladie de Hodgkin, on a une anémie modérée, une polynucléose nette, une éosinophilie fréquente, une lymphopénie nette. La thrombopénie est rare mais peut survenir et donner un

purpura et des hémorragies. Cette hypothèse nous paraît ici peu vraisemblable.

Docteur Pierre Bigonesse :

Parmi les anémies s'accompagnant d'un purpura comme celui dont il est question ici, nous n'avons retenu que les anémies néoplasiques qui seront discutées par le docteur Rochette.

Docteur Antonin Rochette :

Les purpuras thrombocytopéniques secondaires à une infiltration néoplasique de la moelle osseuse peuvent se rencontrer faisant suite à des métastases d'un mélanome malin ou d'une néoplasie siégeant aux reins, à la prostate, à la thyroïde, aux poumons, ou à l'estomac.

Ceci peut se produire lors d'un envahissement de la moelle osseuse, soit par les cellules cancéreuses elles-mêmes, soit par une intoxication produite par les cellules cancéreuses, soit par dénutrition ou par hémorragie.

Les métastases peuvent devenir cliniquement apparentes en quelques jours ou quelques semaines chez un patient n'ayant aucun indice de maladie maligne. Dans ces cas, le diagnostic de la tumeur primitive peut être difficile à établir.

Dans les cas où les métastases ne sont que médullaires, les douleurs osseuses sont absentes et les nodules ne sont pas visibles à la radiographie ou peuvent n'apparaître que tardivement. De plus, on peut parfois identifier des cellules néoplasiques sur le frottis de moelle osseuse bien que ce soit difficile. On note le plus souvent une prolifération érythroblastique.

L'anémie rencontrée dans les cas de métastases à la moelle osseuse est une anémie normocytaire normochrome et la thrombocytopénie est habituelle. Dans le sang circulant, on trouve une prépondérance de forme jeune.

Le patient dont il est question ici, a apparemment toujours été en bonne santé jusqu'à ce qu'un banal accident nous révèle l'existence d'une maladie thrombocytopénique.

La néoplasie pulmonaire ou digestive sont à notre avis les deux néoplasies à retenir. En effet, la néoplasie gastrique produit fréquemment des métastases à la moelle osseuse et aux poumons. Dans le cas présent nous estimons que la radiographie pulmonaire est compatible avec une carcinomatose pulmonaire.

Le cancer primitif du poumon ne peut être éliminé de façon définitive. En effet, il existe possiblement sur cette radiographie quelques nodules primitifs dont les métastases à la moelle osseuse ont pu donner le syndrome hématologique. Nous savons que les mêmes nodules primitifs pulmonaires sont à l'occasion asymptomatique durant plusieurs mois et ne se manifesteront cliniquement que par leurs métastases.

Le léger ballonnement, la fosse iliaque droite qui s'explore difficilement, l'aérocolie et la possibilité d'une opacité dans le flanc gauche, la radiographie, peuvent nous faire soupçonner une néoplasie intestinale qui a évolué à bas bruit et qui s'est d'abord manifestée par ses métastases.

La ponction sternale qui fut pratiquée chez ce malade, nous montre une prédominance d'érythroblastes. De plus, des amas de cellules sont probablement métastatiques sans que l'on puisse, comme il en est très fréquemment le cas, en préciser l'origine. Ce myélogramme nous montre donc un envahissement par des cellules cancéreuses détruisant l'harmonie habituelle de la moelle osseuse.

La formule sanguine de ce patient à 4,8 grammes d'hémoglobine, avec un hématocrite à 14 pour cent, 1 500 000 globules rouges et 46 pour cent de stabs indique une anémie normochrome normocytaire avec prolifération d'éléments jeunes de la lignée granulocytaire. Cet état est compatible avec une invasion cancéreuse de la moelle. De plus, chaque fois que les myélocytes dépassent les lymphocytes, comme c'est le cas ici, il faut suspecter une anémie néoplasique.

L'état confusionnel, les tremblements et les contractures présentés par le malade durant son hospitalisation peuvent être attribuables à des petites hémorragies cérébrales causées par le purpura ou à des métastases cérébrales de la néoplasie primitive.

Nous croyons donc bon de retenir dans le cas présent l'origine néoplasique de ce purpura thrombocytopénique.

Docteur Pierre Bigonesse :

Je voudrais maintenant discuter la possibilité de ce qui est connu sous le nom de purpura thrombocytopénique thrombotique.

Ce syndrome se caractérise par une fièvre irrégulière, une anémie normochrome, un purpura thrombopénique et des troubles neurologiques, auxquels s'associent, à l'examen histo-pathologique, la présence de multiples thrombus hyalins siégeant sur les capillaires et les artérioles.

Cette affection rare touche également les deux sexes et on la rencontre aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Cliniquement, elle se manifeste de la façon suivante : le début, qui peut être soudain, est assez fréquemment précédé d'une infection de type respiratoire. A ce moment, on a décrit divers prodromes tels les malaises généraux, la fatigabilité, les myalgies, les arthralgies, les étourdissements, la céphalée, l'anorexie, les douleurs abdominales et la diarrhée. A remarquer, dans le cas présent, que le début fut tout de même assez soudain et extériorisé par un traumatisme banal. La chute, alors que le malade était sur un escabeau s'est produite en août et la dyspnée n'est apparue que vers le 11 novembre, soit exactement sept jours avant la mort. La dyspnée peut être attribuée ici, soit au retentissement cardio-vasculaire d'une anémie sévère, soit à un processus pulmonaire terminal de l'ordre d'une broncho-pneumonie.

Si l'on analyse maintenant ce que donne la maladie décrite par Moschowitz à la période d'état, on remarque :

1. Une fièvre irrégulière, d'abord modérée, qui peut s'élever à de hauts degrés en phase terminale.

2. Un purpura pétéchial et ecchymotique, d'intensité variable, qui peut ne se manifester que tardivement. Le syndrome de notre patient correspond à ces caractères.

3. Une anémie modérée ou plutôt sévère, de type hémolytique et contrastant avec le peu d'importance des pertes sanguines éventuelles ; cette anémie s'accompagne souvent d'un ictère léger, et est améliorée par les transfusions.

L'anémie est ici sévère avec un nombre de globules inférieur à deux millions par mm^3. Morphologiquement, elle est normocytaire et normochrome. Quant au caractère hémolytique de cette anémie, Wintrobe affirme que l'augmentation de la destruction sanguine s'accompagne d'une réticulocytose marquée (cet examen n'a pas été fait ici) et de la présence de plusieurs cellules rouges nucléées dans le frottis sanguin, mais que l'ictère peut être très léger et que l'existence d'une anémie hémolytique peut passer inaperçue.

Les transfusions ont également amélioré l'anémie qui est passée de 4,8 à 7,2 grammes pour cent d'hémoglobine. De plus, le nombre des globules blancs peut être normal, comme c'est actuellement le cas, mais il est souvent élevé, avec déviation à gauche de la formule d'Arneth.

4. Des troubles neurologiques qui apparaissent parfois au début, plus fréquemment au cours et même à la fin de l'évolution.

Ce sont souvent des manifestations diffuses allant de l'insomnie, de l'irritabilité, à la confusion, au délire, et jusqu'au coma ou à des accès de convulsions généralisées. Cependant, la fluctuation de ces signes est notable et ils régressent souvent pour laisser place à des intervalles libres.

Tout au long de son hospitalisation, notre malade est dans un état confusionnel. Il a parfois du tremblement et des contractures.

Quant à la radiologie, nous expliquons l'image pulmonaire par une bronchopneumonie terminale et l'augmentation du volume du cœur par un retentissement cardio-pulmonaire de l'anémie sévère et possiblement par un épanchement péricardique.

Le myélogramme réflète également une anémie grave : des formes jeunes et des amas de cellules anaplasiques, dont le noyau contient de nombreux nucléoles, apparaissent.

L'évolution, presque constamment fatale, peut se faire sous deux formes : le plus souvent, l'affection est suraiguë, fulminante, fatale en peu de jours ou de semaines ; parfois, et c'est rare, elle évolue de façon chronique.

Si, d'une part, les manifestations neurologiques et l'atteinte pulmonaire s'expliquent bien par la présence des thrombus siégeant un peu partout

sur leurs vaisseaux nourriciers, l'anémie et la thrombopénie restent mal expliquées.

La pathogénie obscure du purpura thrombopénique a amené beaucoup d'opinions variées qu'il serait trop long d'énumérer. L'opinion qui prévaut aujourd'hui est la suivante : un conflit antigène-anticorps ou une toxine puissante peut être la cause à la fois de l'altération endothéliale, du purpura et de l'anémie hémolytique. Certains auteurs pensent que le thrombus hyalin n'est que l'expression, dans la lumière du vaisseau, des produits de la dégérescence fibrinoïde de sa paroi. C'est pourquoi Allen, en 1953, en se basant sur ces arguments histo-pathologiques, range le purpura thrombopénique thrombotique parmi les maladies du collagène.

A la lumière de cette théorie, nous avons alors pensé à la possibilité d'un lupus érythémateux dans notre cas. Nous avons vite rejeté cette hypothèse en pensant que le lupus érythémateux se rencontre souvent chez les jeunes femmes avant la période de la ménopause et qu'il donne plusieurs signes caractéristiques absents ici, notamment les arthralgies diffuses, l'éruption en forme d'ailes de papillon sur le nez et les joues, les lésions papullaires et érythémateuses au visage, aux avant-bras, aux oreilles et au sternum et la leucopénie.

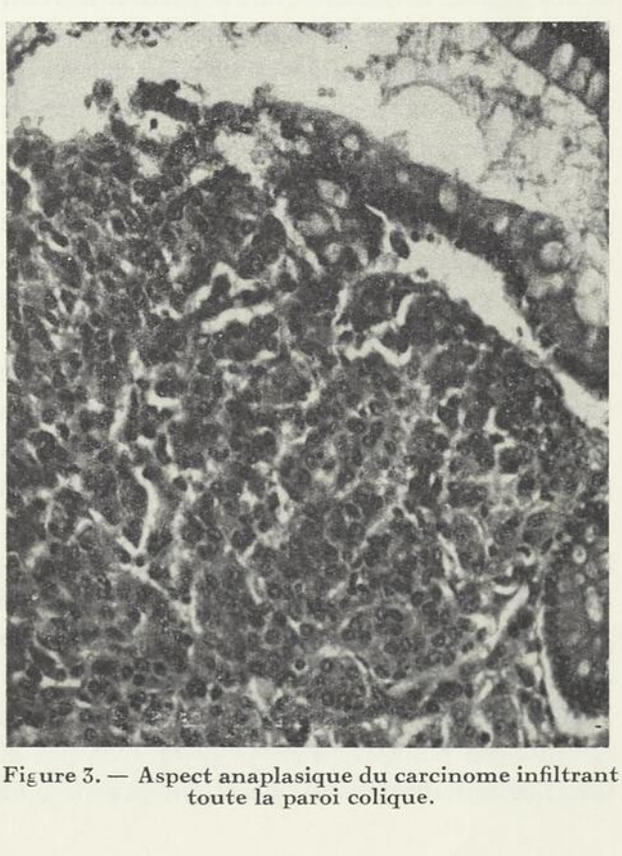


Figure 3. — Aspect anaplasique du carcinome infiltrant toute la paroi colique.



Figure 4. — Artérioles intrapulmonaires oblitérées par un thrombus organisé et envahi par des cellules épithéliomateuses.

De toute cette discussion, nous concluons en retenant deux hypothèses :

1. Une carcinomatose généralisée (métastases pulmonaires, médullaires et cérébrales probables) à point de départ digestif associé à un hématome rétro-péritonéal ;

2. Un purpura thrombocytopénique thrombosant (maladie de Moschowitz). Cependant, nous optons davantage pour la première hypothèse.

DISCUSSION PATHOLOGIQUE

Docteur Jean-Louis Bonenfant :

L'autopsie est pratiquée deux heures après la mort. A l'examen externe, on note des taches purpuriques et des pétéchies aux membres et au tronc. Les cavités pleurales contiennent, à gauche 150 ml et à droite 200 ml d'un liquide séro-fibrineux. Dans la cavité péritonéale, on retrouve 250 ml d'un liquide identique.



Figure 5. — Artérioles intramyocardiques oblitérées par un thrombus hyalin accompagné de deux cellules monstrueuses.

Le cœur (500 g) est modérément hypertrophié, sans autres particularités.

Les poumons sont beaucoup plus lourds que normalement (gauche 1 000 g, droit 930 g), de consistance plutôt ferme. La surface de la coupe est humide et présente un fin piqueté micronodulaire grisâtre. Au hile, il y a quelques ganglions tuméfiés, de 0,5 à 1,5 cm de diamètre, indurés et blanchâtres.

L'estomac est dilaté et contient une grande quantité d'un liquide noirâtre. La muqueuse est sensiblement normale. A l'examen du côlon, on constate que la paroi du cæcum est très dure, blanchâtre et uniformément épaissie par un processus tumoral qui s'étend sur une distance de 10 cm et ulcère la muqueuse. Dans le méso appendiculaire, il y a plusieurs ganglions tuméfiés, indurés et blanchâtres.

Le foie (2 000 g) et les voies biliaires ne présentent rien de particulier de même que le pancréas dont la tête est cependant entourée d'une masse ganglionnaire indurée.

La rate (325 g) est rouge foncé et friable.

Les surrénales sont hypertrophiées (10 g chacune) et en partie détruites par un processus tumoral blanchâtre.

Les autres viscères (reins, vessie, prostate, testicules) ne présentent rien d'important à signaler, ni non plus le cerveau, si ce n'est un petit foyer rougeâtre dans la région du corps calleux.

A l'examen histologique, la tumeur colique correspond à un épithélioma en partie anaplasique, en partie glandulaire qui infiltre toute la paroi à la façon d'une linite plastique (figure 3). L'adénocarcinome détruit une grande partie de la muqueuse appendiculaire et infiltre de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le néoplasme a donné des métastases ganglionnaires juxtacoliques, péripancréatiques et médiastinales. Aux poumons, de très nombreux lymphatiques juxtabronchiolaires sont obstrués par des boyaux épithéliomateux (lymphangite cancéreuse ou syndrome de Bard). En plus de ces métastases lymphatiques, de nombreuses artérioles contiennent des thrombus fibrineux parfois adhérents à la paroi endothéliale ; ces thrombi enrobent souvent

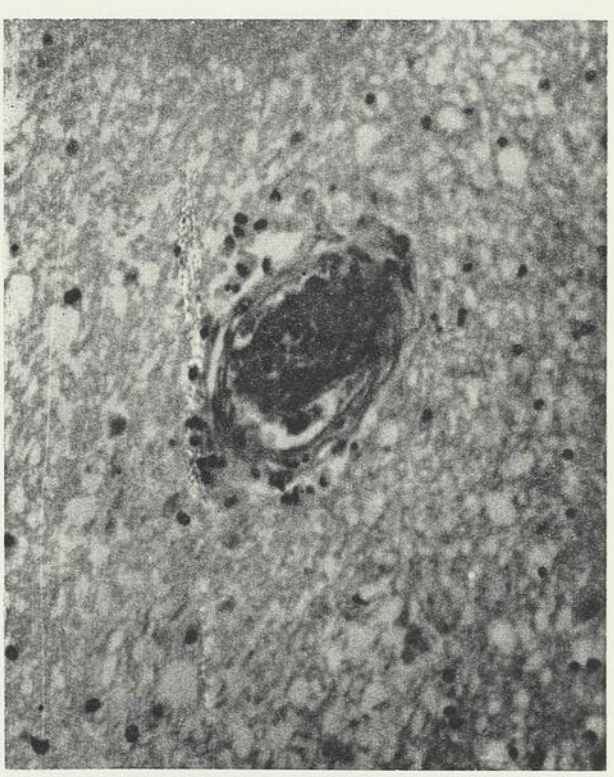


Figure 6. — Artérioles intracérébrales oblitérées par un thrombus hyalin.

des cellules épithéliomateuses (figure 4). Ces oblitérations artérielles présentent différents stages d'organisation, allant du caillot fibrineux à la sclérose complète. Les alvéoles pulmonaires contiennent par ailleurs un abondant liquide d'œdème.

A l'examen du myocarde, on retrouve des oblitérations artériolaires identiques, d'aspect fibrino-hyalin, avec quelques cellules épithéliomateuses (figure 5) ; quelques fibres myocardiques du voisinage présentent une nécrose ischémique récente.

Des lésions thrombotiques identiques ont été retrouvées dans quelques glomérules rénaux et dans le cerveau. Ces oblitérations artériolaires sont assez superposables à celles décrites dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (figure 6).

Les surrénales sont largement infiltrées par l'adénocarcinome mais l'une, en plus de cette infiltration, est largement nécrotique et hémorragique et à la périphérie de ces plages nécrotiques infarctoïdes, on retrouve d'abondants dépôts calcaires.

Un prélèvement osseux fait au niveau d'une vertèbre lombaire montre un envahissement complet de la moelle osseuse par des cellules épithéliomateuses disséminées à travers un stroma scléreux très abondant ; cette sclérose remplace les travées osseuses mais, ici et là, il y a des travées de néoformation.

La rate contient dans ses sinus de nombreux globules rouges et des amas d'érythroblastes avec, ici et là, des mégakaryocytes.

Diagnostics anatomiques :

Adénocarcinome (type linite plastique) du cæcum ;

Métastases ganglionnaires régionales et à distance ;

Lymphangite cancéreuse pulmonaire (syndrome de Bard) ;

Métastases osseuses et surrénaliennes ;

Erythropoïèse splénique ;

Microthromboses artériolaires, pulmonaires, rénales et cérébrales (type du purpura thrombotique thrombocytopénique) ;

Nécrose surrénalienne hémorragique ancienne.

CONCLUSION

A la lumière des renseignements cliniques, nous croyons que ce patient, atteint d'un adénocarcinome du cæcum, asymptomatique malgré les métastases pulmonaires et surrénaliennes, à la suite d'un traumatisme lombaire, a fait un hématome intrasurrénalien et que c'est cette nécrose hémorragique qui serait responsable des multiples microthromboses avec syndrome purpurique et thrombocytopénique. Cette pathogénie a été invoquée expérimentalement par Penick et est maintenant connue sous le nom de syndrome de Penick.

MÉDECINE SOCIALE

REGARDS SUR L'AVENIR DE LA PROFESSION MÉDICALE *

Jacques GÉLINAS
Directeur du Service
de l'Assurance Hospitalisation du Québec

Ce soir, nous voudrions tenter de faire le point et examiner les perspectives qui s'ouvrent devant notre profession et où nous nous engagerons peut-être ; en somme, nous demander où en est la médecine et où elle va.

Nous constatons, dès l'abord, que nous ne pouvons étudier en toute objectivité le décours de son évolution passée, et surtout tenter de le prévoir dans l'avenir sans nous placer dans le contexte de l'évolution de la société en général, et plus particulièrement, dans celui de l'évolution des sciences et de la morale sociale, que cette dernière soit celle des gouvernements ou qu'elle soit celle des populations.

Dans une démocratie, en effet, morale sociale du gouvernement et morale sociale de la population se compénètrent, s'épaulent, se complètent et sont inséparables.

Ceux en qui repose la confiance de l'électorat et qui ont reçu de lui mandat de gouverner, ont reçu par là même mandat de diriger dans le sens général indiqué par le désir populaire, les mesures d'ordre politique, social, économique ou autre, qu'ils auront à prendre. Évidemment, ils doivent les orienter de façon à ce que le bien public, à brève comme à longue échéance, y trouve son compte. Le rythme de la mise en vigueur et le moment d'application de ces diverses mesures doivent être étudiés dans cette même optique du bien public, et seront déterminés à la discrétion plus ou moins grande des dirigeants. Il reste, en définitive, que la philosophie d'un gouvernement démocratique, c'est la philosophie du milieu et du moment.

Une éducation progressive, continue et éclairée est donc une nécessité d'importance primordiale.

La démocratie est une forme de gouvernement qui ne peut être valide qu'en autant que le peuple qui l'utilise est conscient de son rôle, de ses devoirs, de ses responsabilités ; en somme, en autant qu'il est éduqué socialement et qu'il est adulte dans ses réactions.

Ce qui s'applique au peuple s'applique aussi aux divers groupes et associations. L'esprit de groupe doit certes persister, mais il doit se transposer à un niveau supérieur à celui de l'association et s'intégrer dans les cadres plus vastes de la société entière à laquelle il apportera une profondeur accrue, une intensité renouvelée et qui, en retour, lui donnera une dimension nouvelle.

Cet esprit ne doit jamais pour des raisons égoïstes, c'est-à-dire exclusives au groupe, placer le bien public en danger. Si un conflit oppose des intérêts particuliers aux intérêts bien compris et à long terme du bien public, ce dernier doit être le facteur déterminant dans la solution du conflit. Du bien public, en définitive, devra toujours découler le bien particulier.

Comme médecins, nous sommes intéressés d'une façon spéciale à connaître ce qu'est cette philosophie du milieu et du moment à l'égard de la médecine, c'est-à-dire, à savoir ce que le public voit dans la médecine et les médecins, comment il les comprend, ce qu'il pense de leur rôle et de leur place dans la société.

Ce qui nous attire de façon plus immédiate, c'est la répercussion possible de cette philosophie et de

---

* Conférence prononcée devant les membres de la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 13 février 1963.

ses applications éventuelles sur la pratique médicale et sur notre vie professionnelle.

Depuis longtemps déjà, notre profession et nos hôpitaux sont en butte à une publicité défavorable, souvent mal informée, parfois malveillante. Cela, vous ne le savez que trop.

L'intérêt qu'attire notre profession depuis des siècles s'est traduit au temps de Molière par des satires souvent aigres, souvent violentes. De nos jours, nous y trouvons matière à rire. A l'époque, toutefois, elles devaient produire sur les médecins d'alors les mêmes réactions que celles que nous avons maintenant lorsque les conditions actuelles de la médecine sont traitées dans le même esprit.

A nous de montrer au public que ceci n'est qu'une caricature.

Des événements récents, dont l'assurance-hospitalisation, ont contribué, de façon puissante, à projeter les feux de la publicité sur la médecine et nos hôpitaux, notre mode de vie, nos idées, nos réactions.

A l'occasion de chacun de ces événements, chaque quidam s'érige en tribunal pour nous juger et souvent, nous condamner. Il ne faut pas nous en offusquer ni nous en plaindre, mais bien plutôt en profiter. Si peu juste que puisse être un jugement, nous y trouverons toujours matière à réflexion.

Nous sommes avertis par cette recrudescence bien légitime, quoique souvent mal guidée de l'intérêt public, que notre profession doit plus que jamais repenser sa vocation sociale et l'incorporer dans les cadres sociaux nouveaux qui se créent autour de nous. Nous devons montrer que nous savons continuer dans nos traditions millénaires de dévouement à nos malades en particulier et à la population en général, même si dans cette seconde moitié du XXe siècle, ceci peut sembler archaïque à certains ou même incongru.

Chacun de nous a opté pour la médecine en toute liberté. Pour plusieurs, l'inquiétude scientifique, le désir de connaître et la queste du mystère ont orienté leur choix. L'appel de la science certes, attire des candidats d'élite. Mais nous ne pouvons être vraiment médecin sans aimer notre prochain et chez plusieurs, c'est dès le début, ce merveilleux amour du prochain qui les a conduits vers notre profession.

N'ayons pas de fausse pudeur à réaliser cela, si désuet ce sentiment puisse-t-il paraître !

Les études du médecin n'ont d'autre but que de lui apprendre à mieux connaître l'être humain afin de l'aider davantage. C'est de gestes positifs soulignant cette réalité dont nous avons un besoin constant. Il faut que nous agissions en accord avec ce principe.

Les connaissances scientifiques sont essentielles, leur importance quantitative augmente à un rythme effarant, mais la notion de service et de relations interpersonnelles demeure quand même primordiale. Sa valeur qualitative ne peut changer. Le public le sent même s'il ne le sait peut-être que confusément et ne peut l'articuler.

Il pourrait fort bien découler de cette prise de contact avec la pensée populaire que nous réalisions combien nous avons besoin de corriger l'image que l'on se fait de nous ; jusqu'à quel point nous avons laissé se détériorer la représentation populaire du médecin et de la médecine, et combien il est nécessaire que, par une éducation bien dirigée, nous orientions dans un sens plus favorable au bien public et au corps médical, les relations entre la profession médicale et les non-médecins.

Je crois que cette rééducation est plus que jamais nécessaire, c'est notre rôle que de la faire, et je crois que nous y sommes préparés. N'oublions pas cependant, en la faisant, que le témoignage est le meilleur éducateur.

Nous demandons le respect pour notre science, la gratitude pour les efforts que nous faisons, des remerciements pour les résultats que nous obtenons.

Nous avons certes raison. Mais le malade que nous soignons est un être dont l'intégrité est menacée, il est diminué par son angoisse devant la maladie et souvent la hantise de la mort prochaine, il est parfois séparé des siens, de tout ce qui lui est familier, il a perdu son indépendance et est forcé d'obéir à des règlements nouveaux pour lui, à des ordonnances souvent désagréables. Il souffre

dans son corps, mais aussi dans son esprit inquiet devant les problèmes économiques et sociaux nouveaux que la maladie lui impose. Entre l'homme qu'il était et l'homme qu'il est, il faut un lien de compréhension, il doit sentir qu'il fait encore partie du monde normal et pour lui, ce qui compte le plus, c'est de trouver auprès de soi un conseiller, un ami en plus du médecin. Si cela lui manque, le lien affectif qui relie le malade au médecin demeurera bien ténu s'il n'est pas rompu tout à fait, et le malade se sentira frustré dans ses espoirs, dans ses besoins.

Cette attitude paternaliste peut sembler vieillotte, mais en fait, nous diront les psychiatres, c'est celle que le malade a toujours attendue du médecin. Nous savons qu'elle ne peut plus être adoptée avec la même intensité qu'autrefois par chacun de nous, et cela pour diverses raisons.

Il n'en reste pas moins que le malade recherche encore la chaleur dans ce contact patient-médecin, et s'attend à la retrouver.

Le public a la nostalgie de l'époque où le médecin était plus qu'un thérapeute de ses maux physiques, et si certains d'entre nous peuvent encore répondre à ce besoin, si certains ont choisi ce rôle majeur de médecin de famille, si c'est d'eux, en grande partie, que dépend l'attachement du public à son médecin, et le statut affectif de la population à notre égard, il n'en reste pas moins que c'est à nous d'expliquer pourquoi cette relation classique patient-médecin est souvent devenue plus difficile et moins intime avec les progrès de la médecine.

Des changements radicaux sont apparus depuis l'entre-deux guerres dans tous les secteurs de l'activité humaine.

L'explosion des cadres que nous observons dans tous les domaines d'ordre scientifique comme dans ceux d'ordre social pour ne mentionner spécifiquement que les deux qui nous intéressent surtout, est un phénomène généralisé à l'échelle mondiale et se retrouve à tous les niveaux. Son intensité ici, qui nous surprend, n'est pourtant pas plus forte qu'ailleurs. En observant ces changements, il est important de se rappeler que ce qui se passe dans les autres coins du globe a des répercussions sur ce qui se passe et se passera ici.

L'étude de tous ces phénomènes, faite en tenant compte du milieu et du contexte, peut donc nous aider par extrapolation et transposition, à prévoir des réactions analogues dans notre milieu et parfois nous permettre de leur donner une orientation ou un rythme plus en accord avec nos besoins.

Theilhard de Chardin, décrivant par une belle image l'évolution de la race humaine, nous représente le rameau phylogénétique humain pénétrant dans une sphère par un des pôles et progressant graduellement à l'intérieur. Plus il progresse vers l'équateur de cette sphère, plus il a d'espace, plus le volume qui s'offre à lui est grand et, par conséquent, plus le phylum prend d'ampleur.

Bientôt l'homme se développe en rameaux plus ou moins distincts et indépendants, mais dès que la moitié inférieure de la sphère est occupée, dès que l'équateur est atteint, le volume offert ne croît plus ; au contraire, il décroît de plus en plus rapidement.

Les rameaux se rapprochent, l'indépendance disparaît, et chacun devient de plus en plus tributaire du voisin. L'évolution à ce moment se replie sur elle-même, s'exerce en profondeur. Il semble que l'espèce humaine ait franchi l'équateur. Les réactions nationales et internationales, les législations sociales soulignent toutes cette disparition de l'indépendance et cette intégration de plus en plus rapide et totale de l'individu et des groupes en une société élargie.

La médecine, elle, en tout cas, a franchi le sien. Depuis 25 ans, fruits d'une interdépendance accrue de toutes les disciplines, les découvertes majeures se multiplient, elles répercutent les unes sur les autres, s'associent, se conjugent, s'entraident, et nous offrent enfin une médecine nouvelle.

Certains aspects de notre pratique se présentent sous un jour imprévu et nous apparaissent maintenant comme des formes presque autonomes, doués d'une vie propre alors qu'il y a peu de temps encore, ils n'étaient que des variations sans résonnance profonde, sans effet conséquent sur le cours d'une science et d'un art bien établis dans leur intégrité fondamentale et dans les modalités majeures de leur exercice.

Les spécialités, bourgeons timides de la médecine et de la chirurgie il y a 30 ans, sont devenues, dans une exubérance prodigieuse, des disciplines complexes se subdivisant sans cesse.

Ces acquisitions et l'apparition de ces disciplines variées qui ont pris naissance tour à tour au sein de cette vaste synthèse des connaissances humaines qu'est la médecine, posent des problèmes pratiques de contrôle, d'interrelation et même de sémantique.

L'exercice de notre profession en est transformé, les traditions ébranlées, nous faisons face à des problèmes nouveaux d'adaptation, de réorganisation, d'orientation.

Afin de trouver les solutions qui s'imposent sans errer dans une orientation faussée par les contingences, nous devons retourner en arrière, réétudier nos principes de base. Dans quelque discussion que ce soit où l'on traite de la médecine et des médecins, il ne faut jamais perdre de vue que le but premier et toujours fondamental de l'une et des autres est de prolonger la vie de l'homme dans la santé et la joie, dans la plénitude de l'exercice de toutes ses facultés.

Pour y atteindre, nous devons placer à notre service toutes les sciences qui nous permettent d'acquérir une plus grande connaissance de l'homme, toutes celles qui nous permettent d'agir sur son comportement et son état de santé et cela, dans le sens voulu par son évolution naturelle afin de le placer en état d'équilibre avec son milieu. Équilibre émotif autant que physique, spirituel autant que corporel.

Médecins de l'homme entier, nous avons envers lui une responsabilité d'autant plus grande que nous sommes plus convaincus de la grandeur de notre devoir.

Il ne nous est pas permis de négliger quelque acquisition que ce soit du savoir humain qui puisse être utilisée pour la préservation de la santé de l'homme ou pour sa reconquête.

Le premier obstacle rencontré, c'est la réalisation de la fusion, de la coalescence de cet ensemble prodigieux des connaissances déjà acquises, des spécialités diverses qui en traitent et de l'effort des hommes qui les possèdent.

Le développement des hôpitaux a permis de vaincre cet obstacle. Là, les diverses disciplines se rencontrent, là convergent des avenues parties souvent de fort loin mais apportant finalement à l'homme les bienfaits de recherches disparates au départ.

L'hôpital a été créé pour les malades. Il doit être un instrument placé entre les mains du médecin dans l'intérêt du malade.

Tout doit être ordonné vers cette conception unitaire qui nous permettra de donner au médecin un instrument de plus en plus perfectionné grâce auquel il pourra faire bénéficier le malade des découvertes les plus récentes et des modes de traitements les plus élaborés.

Si cette unification et cette fusion de nos connaissances peuvent être réalisées dans un même lieu, dans un même temps, dans une même action, il n'est plus possible qu'elles se rejoignent dans un même individu.

L'ère des Pic de la Mirandole est révolue.

Le progrès a fait déborder hors des cadres de l'entendement d'un seul homme la connaissance de la médecine. L'explosion de notre savoir a entraîné la fragmentation de la médecine en disciplines et spécialités assujetties à une division de plus en plus fine.

Il en est résulté une division de la profession médicale en médecins spécialistes et médecins non spécialistes. Chacun a un rôle précis à jouer. Chacun l'a choisi. Chacun doit donc l'accepter.

Cette division met à la disposition du malade des non-spécialistes de plus en plus qualifiés par leur association avec une médecine de plus en plus évoluée et par des études de plus en plus poussées. Un grand nombre non satisfaits d'une seule année d'internat, font maintenant une année de résidence avant de se lancer en pratique. Il semble que ceci pourrait fort bien devenir la règle, et la disparition récente de l'année prémédicale, compensée maintenant par des études scientifiques collégiales plus fortes, n'aurait raccourci que temporairement la durée du cours de médecine.

L'Université Laval a déjà modifié son cours en créant l'externat de quatrième année qui est l'équivalent d'un préjuniorat, et qui, en somme, assure un internat prolongé d'un an. Quand irons-nous

plus loin par une année postgraduée obligatoire ? Je ne sais pas. L'expérience tentée à Laval et qui sera sans doute suivie à Montréal la fera peut-être éviter, mais cela pourra venir quand même un jour sous la poussée des associations de praticiens eux-mêmes.

Les non-spécialistes ont reçu en apanage la médecine traditionnelle avec son inépuisable richesse de contacts humains. Ils sont au premier plan mais ils ont besoin pour les épauler d'experts dans chaque domaine, des spécialistes médecins orientés vers un aspect particulier de la médecine, de plus en plus compétents s'il est vrai qu'ils le deviennent dans des spécialités dont l'objet est de plus en plus précis mais qui, par son affinement même, permet de progresser en profondeur. Cet affinement, souvent, éloigne le médecin spécialiste du malade et nous fait voir se développer deux groupes de spécialistes ; le premier qui englobe les spécialistes que l'on pourrait appeler cliniques car le médecin y demeure en contact intime avec son malade ; le second où les médecins ne voient plus le malade ou encore le voient de façon si limitée à leur spécialité que, parfois, ils ne voient que cet aspect ou cet angle du malade sans beaucoup d'intérêt pour le reste.

Si, dans le premier cas, ces spécialités presque toutes traditionnelles demeurent dans l'œil du public un aspect de la médecine éternelle, les autres lui semblent être beaucoup plus travail de savant sans contact immédiat avec lui. Je pense qu'il faut s'arrêter, et en toute objectivité, se demander si le public n'a pas ici raison. Il faut réévaluer nos concepts et ne pas considérer que, parce que l'on se fait dire que l'on n'est pas clinicien dans le vieux sens du mot, ceci est une insulte à notre dévotion, à notre conscience.

La médecine est immense, il y a place pour tous mais chacun y a sa place, et chacun doit la garder s'il ne veut pas y mettre le désordre.

Ce développement de la médecine hospitalière laisse prévoir bien des changements. Parmi ceux-ci, il en est un qui déjà s'est dessiné et qui commence à se réaliser et c'est la médecine plein temps. En France, une loi passée en décembre 1959 a créé les centres hospitaliers universitaires où les titulaires de postes universitaires à divers niveaux sont employés plein temps à l'enseignement et à l'exercice de leur spécialité dans les cadres du personnel hospitalier. Leur rémunération est assurée par l'État selon des barèmes établis par décret, et qui varient selon l'expérience et les titres universitaires. Ici même dans le Québec ce type de pratique à salaire à plein temps dans les hôpitaux pour les médecins cliniciens en attire plusieurs et commence à être mis en pratique.

Le public ne réalise que fort peu ce bouillonnement dans nos traditions hospitalières et les conséquences que peuvent avoir pour lui ces orientations variées des médecins ; il croit pouvoir retrouver auprès de chaque consultant ce que ni le temps, ni les contacts trop brefs et rares ne permettent à ce dernier de donner. Le consultant ne peut être à la fois consultant et médecin de famille.

Tous ces changements dans l'attitude du public et dans la pratique médicale sont corollaires des changements immenses survenus dans les hôpitaux.

L'apparition de moyens diagnostiques d'une complexité sans cesse croissante et d'un coût de plus en plus élevé, de moyens thérapeutiques d'une efficacité et d'une variété presque infinies ont apporté au coût des soins hospitaliers une hausse hors de proportion avec la hausse des ressources disponibles pour le citoyen moyen.

L'intérêt public s'est alors porté sur les hôpitaux et une réévaluation en profondeur de l'hôpital s'est faite. L'on a étudié sa participation à la vie civique, son apport scientifique, les interprétations variées de ses diverses responsabilités légales, les relations entre médecins selon les divers domaines de leur exercice, les relations entre médecin et non-médecin, médecin et administration et enfin administration et public.

La communauté a demandé alors que soit réparti sur l'ensemble de la population le fardeau croissant des soins médicaux. Si, depuis la guerre, les salaires et les revenus ont augmenté de façon remarquable et se sont même souvent multipliés par un facteur qui va jusqu'à 4 ou 5, ce qu'il y a eu peut-être de plus frappant encore a été l'augmen-

tation du revenu ne laissant plus, hors la protection trop peu généralisée de l'assurance, une marge de sécurité suffisante en cas d'adversité économique. La maladie s'est toujours signalée parmi ces situations, d'abord et encore par le manque à gagner qu'elle entraîne, mais aussi et de plus en plus par les frais accessoires qu'elle implique, et dont l'accroissement est une conséquence directe de cette augmentation des revenus et du niveau de vie et aussi des progrès de la médecine.

Tous ces facteurs s'enchevêtrent, d'autres s'y ajoutent. Il n'est pas à propos d'entreprendre ici de départager l'influence précise de chacun. Il reste que nous sommes devant certains faits, que nous devons les regarder, les apprécier et régler notre façon de penser et d'agir en harmonie avec ce qui est.

Augmentation des revenus, augmentation du niveau de vie, progrès de la médecine, autant de bienfaits que nous devons reconnaître et que nous devons conserver et développer.

Nous vivons en société, nous sommes dépendants les uns des autres et même si nous voulions oublier toute considération d'ordre moral, et qu'il nous a été commandé d'aimer et d'aider notre prochain, la vie courante nous force à reconnaître cette solidarité.

Notre intérêt bien compris est donc d'aider et d'activer le retour à la santé du malade, cet *homo economicus* retiré de son contexte et partie intégrante et essentielle de la société. Dans cet esprit, retour à la santé veut dire : retour à la production et retour à une consommation accrue. Il y a, bien entendu, au-dessus de cela tous les facteurs purement humains, car le malade est beaucoup plus qu'un producteur et un consommateur. Le rapatriement à la collectivité du fardeau économique que devait porter seul l'individu malade était donc devenu une nécessité. Mais son acceptation par la collectivité a dépersonalisé le fardeau, lui a donné un aspect lointain, anonyme, et l'individu libéré peut être porté à le considérer comme n'étant plus en rien sa responsabilité et par suite, à ne pas hésiter à l'augmenter.

L'individu doit comprendre que son devoir social devient d'autant plus impératif que l'accomplissement lui en est laissé libre. C'est un problème de maturité sociale. La maturité personnelle n'est plus compréhensible sans une maturité sociale de l'individu.

La conception claire, précise de nos responsabilités et l'acceptation pleine et entière de leurs conséquences deviennent un besoin d'autant plus urgent que notre vie devient de plus en plus socialisée.

Que tout cela impose des contraintes, nous le savons bien, mais nous savons aussi que liberté et licence ne sont pas synonymes et que liberté signifie souvent contrainte librement acceptée.

L'Assurance Hospitalisation, mesure économico-sociale d'une immense portée s'appuie de façon essentielle sur cette maturité du public et plus précisément du malade, du médecin et de l'hôpital. Son succès en dépend.

En établissant l'Assurance Hospitalisation, l'influence de l'État s'est fait sentir de façon dominante. Si tous, aujourd'hui, nous en applaudissons les résultats, nous ne cessons pas de nous demander jusqu'où cette influence ira ; nous nous demandons comment prédire où elle s'arrêtera et même si vraiment elle s'arrêtera jamais, et quelles peuvent en être les répercussions sur la médecine telle que nous la connaissons.

Rappelons-nous dans notre rôle de médecin que le gouvernement jusqu'à maintenant et depuis deux ans, a passé diverses législations qui nous concernent. Tout d'abord, la loi instituant l'Assurance Hospitalisation dont nous venons de parler. Le rôle du médecin y a été défini clairement, et fut un témoignage porté à son honnêteté, à sa compétence, à son intégrité.

C'est à lui, en effet, que l'on a confié le succès de ce plan d'Assurance Hospitalisation, c'est à lui seul que l'on a confié la responsabilité de déterminer le droit du malade à l'hospitalisation, de décider de la durée du séjour, c'est lui le seul juge du nombre et de la complexité des examens que le malade doit subir.

C'est une lourde tâche, mais c'est une tâche pour laquelle nous sommes faits. C'est un honneur, mais c'est un honneur que nous méritons. C'est en pleine confiance dans notre profession et dans ses membres que ce programme a été

inauguré, et après deux ans et demi, nous sommes fiers de voir que cette confiance était bien placée, et que nous avons mérité qu'elle nous soit gardée.

Par la suite, ce même gouvernement a demandé à ceux que cela concernait le plus immédiatement de préparer une loi des hôpitaux. Les associations hospitalières et le Collège des médecins y ont collaboré dans un esprit de compréhension mutuelle. Le gouvernement a remis entre les mains de notre Bureau provincial de médecine la responsabilité de préparer les règlements de cette loi qui pouvaient avoir quelque importance sur la pratique hospitalière de la médecine. Il a demandé que des règlements médicaux soient établis sous l'autorité du Collège. Ces règlements auront force de loi et seront incorporés à la loi.

Il a insisté pour qu'il y ait une représentation médicale aux conseils d'administration des hôpitaux et plus encore, au sein même du bureau exécutif de ces mêmes conseils.

Plus tard, le gouvernement a approuvé une revision de la loi médicale où il donne à notre Bureau provincial des pouvoirs plus étendus pour nous permettre de conduire avec plus d'assurance encore les affaires de notre profession.

Il n'est pas besoin de plus d'exemples pour démontrer cette confiance du gouvernement en notre profession. A nous d'en demeurer dignes. Nos actes singuliers chaque jour accomplis devant notre conscience ne sauront qu'augmenter la valeur de notre témoignage.

L'assurance-santé viendra peut-être. Si elle est un besoin social, elle doit venir. L'important n'est pas de nous demander viendra-t-elle ou non, ni même quand viendra-t-elle, mais bien quelle forme prendra-t-elle ? Nous devrons jouer un rôle de conseiller dans l'élaboration de cette forme. Ce rôle sera celui que nous saurons mériter. Regardons l'avenir avec confiance, nous souvenant qu'il sera ce que nous le ferons et que c'est dès aujourd'hui que nous le préparons.

CONFRONTATION CLINIQUE D'UNE ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DU PROLAPSUS GÉNITAL *

J.-Y. McGRAW [1] et E. SAMSON
Service de chirurgie, Hôtel-Dieu de Québec

A. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE

Conformément aux principes antérieurement énoncés (6 et 7), le traitement chirurgical du prolapsus génital doit viser, par un procédé simple et anatomiquement correct, à replacer à leur position normale l'utérus et le vagin prolabés, de façon à procurer à la patiente une amélioration définitive et permanente de ses symptômes et de son infirmité.

Une telle opération comporte d'abord, avec des manœuvres prudentes, le respect des rapports anatomiques des organes concernés, et particulièrement de la vessie et du rectum souvent impliqués, sous forme respectivement de cystocèle et de rectocèle, dans le processus. L'opération doit, de plus, assurer ou restituer à l'organe sa fonction physiologique normale viciée par l'affection, soit, particulièrement pendant la période active de la vie génitale de la femme, en n'entravant ni le coït ni la fertilité, en n'affectant ni la fonction menstruelle ni l'évolution normale de la gestation ou de la parturition. Si certaines de ces exigences n'existent évidemment pas après la ménopause, il est par contre parfois nécessaire, chez les patientes d'un certain âge et quelquefois débiles, de limiter au minimum l'étendue et le traumatisme de l'intervention, de façon à ménager le plus possible l'état général déficient.

Or le procédé que nous proposons ici pour atteindre ce but s'adresse uniquement au rôle actif de la fixation utérine, qu'il tente de suppléer au moyen d'une greffe tendineuse vivante. La technique elle-même, par ailleurs en tout comparable à la description donnée antérieurement (6 et 7), est fort simple, sûre, de réalisation facile, d'application éventuellement universelle et, par analogie, pourrait être brièvement définie comme une hystéropexie transabdominale par bandelette aponévrotique pédiculée.

Il conviendrait peut-être de mentionner ici une très légère modification susceptible d'être apportée à la technique primitive dans le cas électif d'une parturiente éventuelle : il s'agit en fait d'une simple mesure rassurante qu'il peut parfois sembler préférable d'ajouter au procédé original et qui consiste brièvement dans la disposition circulaire d'une double bandelette aponévrotique. Une description de la marche générale de l'opération comprend donc alors la dissection, de chaque côté de la ligne médiane, d'une bandelette provenant de l'aponévrose du muscle grand droit et laissée fixée à son extrémité distale ; l'ouverture de l'abdomen sur la ligne médiane au-dessous de la réflexion du péritoine, l'ouverture de l'espace pubovésical et la libération de l'organe ; enfin le cerclage de l'organe à l'aide des bandelettes, suivi de leur union.

Le seul temps vraiment différent de l'opération est donc cette modification finale où les bandelettes aponévrotiques sont passées sous l'organe et ensuite réunies ensemble. L'intervention permet, de cette façon, de placer à l'entour de l'organe une ceinture aponévrotique dont les extrémités de-

* Reçu pour publication le 19 décembre 1962.

1. Département de chirurgie, Hôpital Royal Victoria et Université McGill, Montréal.

meurent attachées aux muscles abdominaux. Le principal intérêt de cette modification est qu'au moment de la contraction musculaire, comme au cours de la toux ou de l'effort (conditions qui produisent l'apparition ou l'accentuation du prolapsus au *stress* et, en conséquence, l'incontinence urinaire qui s'ensuit), il se produit un certain resserrement de la ceinture aponévrotique placée à l'entour de l'organe, qui se trouve ainsi à agir comme un genre de sphincter.

B. RÉSULTATS

Ainsi basé sur une compréhension éclairée du mécanisme anatomo-pathologique des déplacements utéro-vaginaux et confirmé par une étude expérimentale extensive éprouvée, le procédé de suspension par bandelette aponévrotique pédiculée que nous proposons ici devrait s'avérer un mode simple, efficace et rationnel de traitement du prolapsus génital. Il comporte, de plus, certaines indications particulières où son utilisation peut s'avérer hautement efficace.

Bien qu'employée jusqu'ici dans un nombre encore relativement assez restreint de cas, les résultats obtenus se sont toujours révélés tels qu'espérés, et la technique elle-même n'a donné lieu à aucun genre de complications qui pourraient en limiter la portée. Nous osons croire ici que nos conclusions seront bientôt confirmées par les résultats d'autres auteurs.

C. PRÉSENTATION DE CAS

1. Généralités :

Le prolapsus utérin n'est certes pas aussi fréquent qu'il était autrefois, alors que prévalaient à la fois une complète absence de soins prénataux, qui, inévitablement, rendaient l'accouchement difficile, et la non-réparation des lésions périnéales. Actuellement, en effet, avec la réparation d'une épisiotomie pratiquée au moment de l'accouchement et une bonne restauration, ou du moins plus satisfaisante, du périnée, l'affection devrait devenir relativement plus rare.

Il convient cependant d'apporter ici cette restriction, qui devrait d'ailleurs servir à attirer l'attention en ce sens, que les femmes, en raison du fait qu'elles s'adonnent aujourd'hui à des exercices physiques plus violents, comme aux sports de toute sorte (qui favorisent incidemment la rétroversion utérine), peuvent quelquefois présenter un prolapsus précoce imputable à ces activités. Ceci explique d'ailleurs, en partie du moins, le prolapsus des vierges et des femmes nullipares, qui se démasque tout à coup, à l'occasion d'un rude effort, et que favorisent évidemment plusieurs facteurs, dont surtout la déficience tissulaire, autant locale (vice de conformation de l'aponévrose pelvienne ou du tissu conjonctif pelvien, aplasie segmentaire des muscles périnéaux) que générale (entéroptose, rein mobile), et la profondeur du cul-de-sac de Douglas.

Le prolapsus résulte le plus souvent, toutefois, des perturbations morphlogiques et fonctionnelles que nécessite l'évolution de la grossesse et des lésions souvent extensives dont s'accompagne le traumatisme de l'accouchement. Sous la pression abdominale, les moyens de soutien de l'utérus, affaiblis et insuffisants, cèdent graduellement et l'organe, rejeté en arrière dans l'axe du vagin, est éventuellement repoussé dans le canal vaginal vers l'orifice vulvaire.

Une telle étiologie rend ainsi compte du fait que la lésion est généralement observée après la ménopause, alors que les fibres élastiques ont perdu leur force et leur tonicité par involution sénile des tissus et aussi comme conséquence de l'insuffisance endocrinienne et métabolique dont s'accompagne cette période. Aux éléments déjà allongés et fortement atténués du support utérin viennent alors s'ajouter, de plus, l'atrophie de l'utérus, un allongement de son col et une diminution de l'apport sanguin.

Ces différents facteurs n'interviennent toutefois que secondairement, subordonnés à l'affaiblissement des moyens de soutien, et plus particulièrement des ligaments larges (dont les ligaments cardinaux de Mackenrodt surtout), dont la perte de la fonction immobilisatrice, tel que nous l'avons déjà démontré antérieurement (4 et 6),

constitue une condition fondamentale à l'établissement du prolapsus. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'il nous apparaît justifié d'appliquer à l'utérus la technique que nous avons initialement destinée au rectum (5 et 10) et qui, d'autre part, s'avère particulièrement applicable au prolapsus des vierges et des femmes nullipares qu'on ne peut logiquement traiter, en effet, que par l'effacement du cul-de-sac de Douglas et la fixation de l'utérus.

2. Revue des cas :

Par suite de la similitude des deux cas présentés ici, tant préopératoire, opératoire que postopératoire, et afin de permettre, d'autre part, une meilleure intégration des résultats obtenus, il nous a semblé préférable de rapporter ensemble les observatrices cliniques concernées.

Il convient d'abord de préciser que, bien que procédant exactement du même principe, la technique ici utilisée a eu recours à des bandelettes provenant du muscle grand oblique plutôt que du muscle grand droit. Ce premier procédé fut d'ailleurs ultérieurement amélioré par la substitution que l'on connaît et qui, tout en offrant la même efficacité et la même certitude, présente cependant des avantages techniques évidents, comme le montre la description du protocole opératoire primitivement proposé (4,6, 7 et 10).

Après ouverture de l'abdomen par une incision paramédiane basse, le premier temps consiste après libération, de chaque côté de l'incision, du tissu cellulaire de l'aponévrose du grand droit et du grand oblique jusqu'au niveau du canal inguinal, à prélever à ce niveau deux lanières de l'aponévorse du grand oblique de manière à laisser l'extrémité inferieure attachée au pubis, l'extrémité externe étant, pour sa part, libérée et introduite par l'anneau inguinal interne en suivant le trajet du ligament rond.

Après fermeture de la brèche ainsi pratiquée dans l'aponévrose du grand oblique, suit le second temps, de suspension, où les deux bandelettes, introduites dans la cavité abdominale après l'ouverture transversale du péritoine près du vagin, sont croisées au-dessus du vagin et fixées, suivant le cas, au dôme vaginal ou au col utérin avec de la soie numéro trois. Dans un troisième temps, de péritonisation, le tout est recouvert de péritoine, par rétablissement de la continuité de la séreuse et reconstitution du plancher péritonéal. L'opération est toujours terminée par une périnéorraphie.

L'intervention, tel que mentionné antérieurement, fut pratiquée à deux reprises avant que ne soit substituée, avec d'ailleurs les mêmes résultats, l'utilisation de bandelettes provenant du muscle grand droit. Dans les deux cas, il s'agissait d'un prolapsus du dôme vaginal après hystérectomie chez des patientes jeunes où, en raison précisément de leur âge, il était nécessaire d'assurer une conservation de la fonction sexuelle en se rapprochant le plus possible de données anatomiques. Or non seulement la technique ici décrite permet de réaliser une correction complète et sûre de la lésion mais, de plus, elle laisse inchangées les dimensions naturelles normales du vagin (dont surtout la longueur et le diamètre) et, en conséquence, n'affecte pas le mécanisme même des relations sexuelles.

Les patientes, d'autre part, n'ont en aucun temps présenté de symptômes urinaires. Les suites opératoires elles-mêmes, aussi bien immédiates qu'éloignées, n'ont offert aucune particularité, et la période de convalescence, banale et insoupçonnée, n'a rien emprunté du tableau clinique des opérations majeures. La reprise des relations sexuelles a témoigné des avantages de conserver intègres les rapports anatomiques, confirmant ainsi l'atteinte du double but recherché. Enfin, les patientes étant demeurées totalement asymptomatiques, excluant par là toute possibilité de récidive, depuis leur opération déjà ancienne respectivement de dix-sept et dix-huit ans, il nous semble justifié de conclure que la technique a subi l'épreuve du temps et que son efficacité, jointe à ses avantages certains, doivent lui mériter une place de prédilection dans le traitement du prolapsus vagino-utérin.

3. Résultats :

Les deux interventions n'ont donné lieu à aucune complication et n'ont été suivies d'aucune

récidive. Sur ce point, en raison de son ancienneté même, il ne peut faire aucun doute que notre série autorise à des conclusions vraiment définitives. Enfin, le résultat fonctionnel en ce qui concerne la reprise des rapports sexuels ne fait que confirmer la supériorité de l'opération.

D'autre part, les avantages purement techniques, après analyse isolée de chacun des temps du protocole opératoire, apparaissent multiples et évidents. L'utilisation de bandelettes aponévrotiques, dont le prélèvement (encore facilité par substitution ultérieure à l'aponévrose du grand droit) et la fixation ne présentent effectivement aucune difficulté, permet un support efficace et sûr qui conserve à l'organe son orientation normale. L'excision péritonéale, d'autre part, réduit la profondeur des culs-de-sac périvaginaux, prévenant ainsi toute possibilité d'entérocèle subséquente, de même que la reconstruction du plancher péritonéal pelvien au-dessus de la bandelette empêche la formation éventuelle d'anneaux herniaires où pourraient se glisser des anses de l'intestin grêle. La fonction vésicale, par contre, ne se trouve aucunement affectée par la présence de la bandelette, qui ne s'oppose effectivement ni à la réplétion ni à la distension de l'organe, comme l'a établi la partie expérimentale de ce travail (7) et comme le confirme d'ailleurs la complète absence de symptômes urinaires chez l'une ou l'autre de nos patientes.

Appliquée à la cure du prolapsus vaginal secondaire à l'hystérectomie, l'intervention permet de plus le traitement satisfaisant de toute affection pathologique associée, comme la présence d'un moignon cervical suspect ou infecté (source de leucorrhée tenace), l'existence d'ulcérations extensives à l'extrémité supérieure de la cavité vaginale. Enfin, la correction du prolapsus principal étant elle-même suivie d'une périnéorraphie conventionnelle, permet la réparation simultanée des lésions périnéales concomitantes, comme la coexistence habituelle de degrés plus ou moins marqués de cystocèle et de rectocèle.

Les suites postopératoires, comme le traitement préopératoire d'ailleurs qui ne nécessitait aucune préparation spéciale, ne requièrent aucun soin particulier et témoignent de l'absolue bénignité et simplicité de l'intervention. Seule pourrait peut-être être impliquée une perturbation passagère des fonctions évacuatrices de la vessie ou du rectum, qui ne présentent habituellement toutefois aucune modification de leur fonctionnement physiologique normal, et dont la distension et l'effort d'évacuation traduisant leur inertie momentanée seraient d'ailleurs incapables de compromettre l'ancrage viscéral (vaginal ou utérin) de la bandelette aponévrotique. La reprise des relations sexuelles, demeurées elles-mêmes non altérées et asymptomatiques à la suite de la conservation au vagin de toute sa profondeur, tout en mettant en valeur cet avantage indéniable de l'opération, rend ainsi évident qu'il est possible de corriger correctement le prolapsus vaginoutérin en conservant au vagin sa forme anatomique normale.

Or, si la conservation d'une fonction vaginale normale, sauf en de rares exceptions, doit représenter un élément important prérequis du traitement du prolapsus génital, il se présente également certains cas où il est désirable, sinon souhaitable, d'assurer le maintien de la fonction même de l'utérus, soit pour prolonger la fonction menstruelle, soit surtout pour conserver la possibilité de grossesses ultérieures. L'intervention proposée ici convient donc particulièrement au prolapsus génital des femmes jeunes, où elle devient ainsi indiquée en raison des exigences anatomiques et fonctionnelles, de nature éminemment conservatrice, auxquelles doit satisfaire le traitement recherché.

En fixant l'utérus par son col, l'hystéropexie cervicale, telle que décrite et utilisée ici, laisse en effet libres et mobiles le corps et le fond de l'organe, sans entraver ou même modifier en quelque façon les transformations morphologiques importantes qu'y détermine, depuis l'isthme, l'évolution successive des états de gestation, de parturition et des suites de couches. Elle n'expose ainsi à aucun accident pendant la grossesse, dont surtout son interruption prématurée, et contrairement à certains procédés, ne peut être cause de douleurs par tiraillement au niveau des adhérences.

D'autre part, le principe du soutien réalisé par la technique ne peut évidemment, de lui-même, entraîner aucune complication au moment de l'accouchement. Il ne fait en effet aucun doute que, dans la production des troubles dystociques, le siège de la fixation joue le rôle capital et que, si en conséquence l'utérus ne doit jamais être fixé par son fond, ni même par son isthme, la suspension cervicale ne peut logiquement, au contraire, donner lieu à de tels vices de présentation ou de position, ni même influer sur le mécanisme normal de l'accouchement.

Enfin, en raison du risque constant d'occlusions postligamentopexiques, la technique offre encore cet avantage appréciable de ne pouvoir effectivement se prêter à aucun genre d'accident mécanique dont elle pourrait être directement responsable. De plus, parce qu'elle assure la fixité de l'utérus par des ligaments vivants, mais incapables d'autre part de participer au travail d'hypertrophie et de ramollissement de la grossesse, il ne fait aucun doute que l'hystéropexie cervicale, telle que proposée ici, en plus de troubler au minimum l'évolution de l'utérus gravide et les conditions mécaniques de l'accouchement, permet d'espérer des résultats beaucoup plus constants et plus durables, vraiment définitifs, en raison précisément de l'invariabilité des caractères morphologiques de son principe suspenseur.

Le procédé de la suspension artificielle de l'utérus par bandelette aponévrotique pédiculée présente donc des avantages certains considérables qui, s'ils n'ont pas la prétention de généraliser son emploi comme méthode universelle de traitement du prolapsus et de préconiser sa substitution à toutes les interventions jusqu'ici décrites, lui vaudront au moins de connaître certaines indications bien précises, dont la nature ou la complexité ne fait d'ailleurs que mieux ressortir sa valeur thérapeutique, l'intérêt fondé de son utilisation.

Parmi ces diverses indications, il ne fait pas de doute que le procédé convient particulièrement au traitement du prolapsus qui se dévoile après une hystérectomie totale ou subtotale, où sa supériorité sur l'hystéro-colpectomie de Fritsch et Pozzi, qui connaît la faveur du moment, ne peut être contestée et encore moins ignorée. D'autre part, il est hautement évident qu'il peut être avantageusement substitué à toute variante des techniques de ligamentopexie ou d'hystéropexie abdominale dans chacune des indications où ces opérations prévalent, dont surtout, selon l'opinion générale, la rétroversion utérine.

Or ce problème est en lui-même extrêmement important puisque à notre avis la rétroversion de l'utérus est déjà un signe d'insuffisance ligamentaire et qu'en conséquence elle représente la première étape vers un prolapsus. Il s'agit ici évidemment beaucoup moins de la rétroversion primitive, par simple excès de mobilité de l'organe et qui se rencontre dans au moins vingt pour cent des femmes normales, en bonne santé, que de la forme acquise ou secondaire de l'anomalie, qui relève presque exclusivement d'un défaut d'involution utérine : alors que la rétroversion qualifiée par mobilité excessive (utérus ballants de Lejars) est attribuée à l'insuffisance ligamentaire de l'utérus, à la profondeur du cul-de-sac de Douglas, ou encore à ces deux raisons associées, la rétroversion secondaire, qui traduit la bascule de l'organe résultant d'une infection postgravidique ou plus souvent d'un arrêt d'involution par infection utérine, s'opère sous l'influence du poids même de l'utérus et de la pression intra-abdominale, favorisée d'ailleurs par la laxité des ligaments ronds et surtout des ligaments larges et utérosacrés qui ne l'orientent plus.

Or, bien que certains auteurs, en raison de ce double mécanisme pathogénique possible, aient préconisé une adaptation spécifique de la thérapie au facteur étiologique en cause, pareille distinction qui se soucie du point de vue thérapeutique devient absolument inutile avec le mode de traitement que nous proposons ici, dont l'application permet une correction appropriée de l'anomalie quelque soit la raison invoquée pour expliquer sa production. Ceci tient à la fois à l'objet même du traitement recherché (le replacement manuel de l'utérus suivi de l'insertion d'un pessaire vaginal, par suite de son efficacité exceptionnelle, devant être rejeté) et à la description de la technique proposée.

Si, donc, l'examen a révélé une rétroversion utérine qui, en raison de ses symptômes (dont surtout la stérilité, l'avortement, la dysménorrhée et la lombalgie sévère), semble requérir une correction, il importe d'abord de reconnaître, comme principe fondamental du traitement, que la fixation de l'utérus, de quelque façon qu'elle soit faite, doit apporter le complément non pas tant en suspendant cet organe assez haut, en antéversion (qui relève surtout, normalement, des ligaments utéro-sacrés), qu'en effaçant l'excavation intervésico-utérine, donc en soulageant (secondairement) le périnée.

Et cependant, c'est du moins là notre avis, si le Douglas est d'une profondeur excessive, l'effacement de ce cul-de-sac fait beaucoup mieux : tout en supprimant en effet la déviation utérine, il soustrait le Douglas à la poussée abdominale qui, en conséquence, ne se fait plus dans l'axe du vagin, évite les tiraillements sur les ligaments utéro-sacrés et fait ainsi disparaître les réflexes qui en résultent. Ce dernier avantage, qui permet effectivement la cessation des douleurs imputables à la bascule utérine, explique probablement d'ailleurs que certains auteurs se contentent de ce seul procédé opératoire et même, plus précisément, du simple cloisonnement de ce cul-de-sac par plusieurs bourses superposées. Il reste, cependant, que si quelques autres lui adjoignent un mode plus ou moins favorable de fixation utérine, la plupart des auteurs actuels lui substituent de préférence cette dernière pratique, qui représente sans contredit l'intervention la plus courante, de quelque façon qu'elle soit faite.

Or l'opération que nous proposons ici remplit en même temps toutes ces conditions : satisfaisant d'abord à la nécessité d'une laparotomie qui, seule, permet de voir et de bien traiter la lésion, elle assure en effet avec la fixation cervicale de l'utérus une exclusion définitive du cul-de-sac de Douglas. Sur ce seul point, il ne fait évidemment aucun doute que l'effacement du cul-de-sac de Douglas par son excision s'avère incomparablement supérieur à la simple occlusion du cul-de-sac.

Personne n'osera contester non plus les avantages marqués qu'offre ici le principe même de la fixation utérine sur les procédés présentement utilisés de la ligamentopexie ou encore de l'hystéropexie corporéale ou même isthmique. Bien qu'à notre avis la faible valeur de l'une et l'autre technique apparaisse étrangement comparable, la plupart des auteurs consultés soutiennent toutefois que les modes de traitement les plus satisfaisants utilisent les ligaments ronds comme moyens de soutien. Or, en raison surtout de leur non-contribution à la fixation naturelle de l'utérus (rôle dévolu à l'ensemble du tissu conjonctif pelvien et à ses expansions ligamentaires dont ils ne font pas partie), de la nullité de leur influence dans la stabilisation normale de l'organe et, enfin, de leur évidente participation au travail d'hypertrophie et de ramollissement de la grossesse (qui peut entraîner secondairement leur élongation et leur atrophie), l'efficacité et la permanence mêmes du rôle suspenseur requis des ligaments ronds nous apparaissent très incertaines et plutôt aléatoires, et l'inconstance de ses résultats nous semble discréditer son usage prolongé.

En conséquence, et surtout après comparaison avec la forme de traitement décrite au cours de ce travail, il nous paraît injustifiable de continuer à appliquer à la cure de la rétroversion utérine toute correction plastique des ligaments ronds sous quelque forme d'opération qu'elle se présente, tant intra-abdominale qu'extra-abdominale, condamnant ainsi du même coup la simple plicature des ligaments ronds, soit dans leur trajet inguinal (technique d'Alquié-Alexander-Adams (1 et 2), ou alors après ouverture et inspection de l'abdomen (technique proposée par Dartigues), soit enfin dans leur portion sous-péritonéale (suivant le procédé de Wylie, qui s'avère rarement en effet de qualité parfaite) ; ou même la suture de ces ligaments attirés derrière l'utérus qui, de ce fait, se trouve redressé, soulevé et sustenté (technique de Baldy-Webster, Dartigues et Caraven), mais pas toujours pour très longtemps; ou mieux encore, la ligamentopexie transpariétale de Doléris et Gilliam (3) qui, basée d'ailleurs sur la description originale d'Alexander, unit les ligaments aux muscles grands droits soit sur la ligne médiane, soit latéralement.

Or, bien que nombre d'auteurs se félicitent des succès obtenus avec l'emploi de cette dernière technique, il n'en reste pas moins qu'on entende périodiquement demander son abandon au profit de la fixation directe, isthmique, de l'utérus, en invoquant des accidents (dont surtout des douleurs ou troubles vésicaux liés à la bride que constituent les ligaments ronds adossés ; une obstruction intestinale par la formation d'un entonnoir rétropariétal où peut s'engager une anse grêle ; une éventration) ou même des échecs, beaucoup moins rares en effet que les statistiques (souvent trop hâtives) ne le disent.

Or, même en admettant la prééminence de l'hystéropexie directe sur l'indirecte (par ligamentopexie), il faut bien admettre encore ici son infériorité incontestable à l'égard du procédé de suspension par bandelette aponévrotique pédiculée tel qu'utilisé au cours de ce travail, quelque soit le mode de fixation proposé, tant isthmique que corporéal : la fixation du corps utérin à la paroi abdominale (hystéropexie abdominale ou ventrofixation (8 et 9) et encore davantage à la paroi antérieure du vagin (vagino-fixation), si elle convient particulièrement à la forme secondaire ou acquise de la rétroversion, n'est pas cependant sans présenter de sérieux inconvénients, dont celui surtout de compromettre l'évolution normale de la grossesse, la rendant ainsi impossible.

Bien plus, en raison de son efficacité assurée et du caractère permanent de la suspension qu'elle apporte, la technique peut même avantageusement se substituer aux deux modes combinés d'hystéropexie dont certains auteurs recommandent l'emploi en présence d'un utérus trop lourd ou trop volumineux. Enfin, par sa simplicité, elle doit encore être préférée à la technique de Pestalozza qui associe au raccourcissement des ligaments ronds la suture d'un lambeau de la séreuse vésicale à la face postérieure du corps de l'utérus.

Si, donc, l'on admet avec la plupart des auteurs que tels sont, entre autres procédés convenant à la fois aux rétroversions par mobilité excessive ou bascule utérine, les seuls dont le succès ait des grandes chances d'être assuré, il n'est plus permis de douter de la supériorité de la technique que nous proposons, qui, éventuellement, devrait entraîner leur rejet, se substituant ainsi avantageusement aux divers modes de traitement présentement utilisés dans la correction de la rétrodéviation utérine.

D'ailleurs, l'intérêt et la valeur de la méthode s'affirment de façon évidente et indéniable dans le traitement de la rétroversion et de la rétroflexion de l'utérus gravide où, après échec de tous les traitements palliatifs et temporisateurs et quand les incidents d'incarcération sont menaçants ou existent depuis peu, doit être mise en œuvre la réduction chirurgicale. Sa prééminence ne fait alors aucun doute sur les interventions précédemment décrites et, pour les motifs déjà invoqués, dont surtout ici la bénignité de l'acte opératoire et l'efficacité du résultat, doit leur être en conséquence judicieusement préférée.

D'autre part, parce qu'il peut prévenir efficacement le prolapsus sans pour autant perturber les mécanismes normaux de la grossesse ou de l'accouchement, le procédé de la suspension par bandelette aponévrotique pédiculée représente un complément utile à la colpopérinéorraphie chez la femme jeune, en pleine période d'activité génitale et désireuse d'être enceinte à nouveau. De même, il devient encore fortement indiqué dans le traitement du prolapsus complet chez toute femme où répugne l'idée d'une abdication génitale.

La simplicité et la bénignité de la technique font d'ailleurs que l'opération peut être indistinctement appliquée à la correction du prolapsus complet des patientes âgées et débiles où, beaucoup moins grave et certainement plus rassurante, elle peut être avantageusement substituée à tous les modes de traitement actuellement préconisés, dont surtout la colpectomie, genre Le Fort, et les différents procédés d'interposition, et dont, en conséquence, elle élimine pratiquement toute indication.

Pour les auteurs qui n'admettent qu'une approche périnéale au traitement du prolapsus, il leur faudra toutefois convenir que l'intervention proposée peut remédier efficacement ou, du moins, qu'elle est susceptible d'améliorer considérablement une insuffisance trop flagrante du périnée

et des releveurs, comme dans le cas d'un prolapsus incomplet chez une femme âgée.

Dans le même sens, le procédé apparaît tout indiqué dans les grandes cystocèles, isolées ou prépondérantes, qui ne peuvent de toute évidence être convenablement traitées par une simple périnéorraphie. Il permet, d'autre part, d'y remplacer avec avantages évidents l'intervention d'interposition qui, difficile et pas toujours inoffensive, compromettant définitivement du reste toute gestation, est actuellement en effet en complet discrédit, bien qu'elle représente effectivement un mode thérapeutique efficace de l'affection. De plus, la solution qui semble actuellement la plus heureuse étant apportée par la cysto-hystéropexie abdominale (qui consiste à pratiquer, par l'abdomen, la suture du bas-fond vésical, préalablement décollé, à la face antérieure de l'isthme utérin, suivie de la fixation de l'utérus à la paroi abdominale), quoique les préférences de beaucoup aillent encore à la technique de Haban (qui comporte, après ouverture, par voie vaginale, du cul-de-sac vésico-utérin, la suture, au fond et à toute la face antérieure de l'utérus, de la séreuse vésicale fixe, puis celle du fascia vaginal), il ne fait aucun doute que le procédé ici proposé, représentant, d'une part, une méthode de traitement beaucoup plus simple et certes plus fonctionnelle, et permettant d'apporter à la cure de telles cystocèles une correction active et efficace qui soit à la fois anatomique et physiologique, doive être sans restriction substitué aux opérations décrites, sur lesquelles la seule supériorité de son protocole apparaît d'ailleurs notoirement manifeste.

Le principe de la greffe aponévrotique pédiculée peut d'ailleurs s'avérer une mesure complémentaire utile dans la simple hystérectomie abdominale compliquée de cystorectocèle où elle permet ainsi, après union des ligaments larges et utéro-sacrés sur la ligne médiane au-dessus de la voûte vaginale, à la fois de conserver au vagin sa longueur et sa largeur normales et de prévenir à coup sûr toute éventualité subséquente de prolapsus vaginal.

Enfin, en vertu même des conclusions expérimentales de ce travail (4 et 7), il nous apparaît encore justifié d'appliquer le présent procédé, dans ce qui peut représenter peut-être son couronnement technique, à la correction du double prolapsus recto-génital, réunissant ainsi dans une opération fort simple et à protocole unique les avantage spécifiques obtenus dans le traitement isolé de l'une et l'autre de ces anomalies.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEXANDER, W., Alexander's uterine suspension, *Med. Times and Gazette, London*, **1** : 327, 1882.
2. ALEXANDER, W., Alexander's uterine suspension, *Surg., Gyn., Obst.*, **7** : 408, 1907.
3. GILLIAM, D. T., Round-ligament ventro-suspension of the uterus, *Am. J. Obst.*, **41** : 299, 1900.
4. MCGRAW, J. Y., Confirmation du rôle et de la valeur de la rectopexie transabdominale par bandelette aponévrotique pédiculée, *Laval méd.*, **33** : 198, 1962.
5. MCGRAW, J. Y., Étude du prolapsus rectal. Revue critique et conclusions, *Laval méd.*, **33** : 365, 1962.
6. MCGRAW, J. Y., Étude du prolapsus génital. Considérations préliminaires, *Laval méd.*, **33** : 697, 1962.
7. MCGRAW, J. Y., Efficacité de l'hystéropexie transabdominale par bandelette aponévrotique pédiculée, *Laval méd.*, **34** 241, 1963.
8. OLSHAUSEN, R., Olshausen's uterine suspension, *Centralbl. f. Gynäk.*, **10** : 698, 1886.
9. OLSHAUSEN, R., Olshausen's uterine suspension, *Centralbl. f. Gynäk.*, **31** : 1225, 1907.
10. SAMSON, E., et MCGRAW, J. Y., Confrontation clinique d'une étude expérimentale du prolapsus rectal, *Laval méd.*, **33** : 252, 1962.

ÉTUDE IMMUNOLOGIQUE DE LA RELATION ENTRE LA TUMEUR DE WALKER ET SON HÔTE *

Didier DUFOUR † et Dinh Bao LINH §

AVANT-PROPOS

Le cancer est, pour l'être humain, l'un des problèmes les plus épineux et les plus angoissants.

Des équipes de chercheurs, des laboratoires, des instituts ont été formés dans le but de trouver une solution rationnelle à cette énigme. Ainsi une contribution, si petite soit-elle, à l'acquisition de nouvelles connaissances à ce sujet, mérite d'être encouragée et soutenue d'une façon constante. C'est dans cet esprit que nous avons travaillé à la tâche commune de tous les chercheurs et que nous avons effectué le travail expérimental exposé dans cette étude. Afin de situer, d'une façon précise, nos expériences dans les cadres de plus en plus vastes de la cancérologie expérimentale, nous croyons nécessaire de rappeler quelques faits historiques, d'exposer l'évolution des idées et de brosser un tableau d'ensemble des progrès obtenus dans la recherche du cancer jusqu'à maintenant.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE GÉNÉRALE

A. CADRES OÙ SE SITUE NOTRE TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

1. Historique

Le cancer, comme la plupart des maladies, n'a pas échappé aux observations minutieuses des praticiens de la médecine antique. En effet, le mot « cancer » avait été employé pour la première fois par Hippocrate, peut-être pour illustrer le mode d'invasion de la maladie, qui progresse, dans certains cas, par des ramifications, évoquant ainsi l'image d'un crabe en mouvement, ou pour décrire les manifestations douloureuses du cancer qui rappellent parfois les pincements répétés de ce crustacé. Mais la cancérologie expérimentale n'a vraiment pris naissance qu'au début de ce siècle. Les précurseurs de cette science nouvelle avaient déjà uni leurs efforts pour l'introduire dans le monde expérimental vers la fin du XIXe siècle. Hanau, en 1889 (101), avait réussi à greffer pour la première fois les noyaux métastatiques d'un épithélioma épidermoïde du rat, dans la tunique vaginale d'autres rats qui, après une période de latence, développaient une carcinose péritonéale. Au microscope, on retrouva la structure de la tumeur d'origine. Deux ans plus tard, Morau (171), en France, avait tenté la greffe homologue d'un épithélioma mammaire de souris. Son expérience avait été couronnée du succès de la prise tumorale, confirmée par des examens histologiques. Il avait même poussé ses recherches plus loin encore, en étudiant les phénomènes d'immunité chez ces animaux. Mais malheureusement, les travaux de ces deux pionniers furent temporairement relégués dans l'oubli. Il a fallu attendre dix ans avant que leurs expériences fussent reprises et confirmées par Lœb, en 1901, et Jensen, en 1903 (120, 121 et 148). Pour la première fois dans l'histoire de la cancérologie, on possédait un moyen facile et pratique d'obtenir une tumeur à un endroit choisi chez l'animal, ce

* Travail subventionné par le Ministère de la santé de la province de Québec et l'Institut du cancer du Canada.

† Laboratoire d'immunochimie, département de biochimie, Faculté de médecine, université Laval, Québec, Canada.

§ Associé postdoctoral du Conseil national des recherches du Canada, stagiaire à l'Institut du cancer de France, Villejuif.

qui permettait de procéder par la suite à des études systématiques. Voilà que le signal de départ était donné ; des équipes de chercheurs se sont rapidement formées un peu partout à travers le monde. Les découvertes et les publications inondèrent alors les revues scientifiques. Citons, par exemple, les travaux de Borrel (27), Ehrlich (68 et 69), Bashford et ses collaborateurs (13, 14 et 15) ainsi que ceux de Woglom et de toute son équipe (252). En quelques années, un nombre considérable de nouvelles connaissances sur le développement et le comportement de la tumeur greffée avaient été acquises grâce à leurs efforts constants et à l'enthousiasme qui les animait, chaque fois qu'ils croyaient s'approcher de la solution complète du problème du cancer. Mais ils devaient se résigner à cette illusion pour se rendre à l'évidence : l'animal porteur d'une tumeur greffée ne se comporte pas comme celui qui développe une tumeur spontanée et qui a subi, lui, des changements variables et graduels conduisant, à la fin, à l'état cancéreux. Le premier, tout à fait normal, sert simplement de milieu de culture pour les cellules cancéreuses vivantes introduites artificiellement ; il est entendu que celui-ci manifeste des réactions de défense en présence de cette invasion et subit des modifications plus ou moins profondes par suite de l'implantation de la masse tumorale. Ainsi l'étude de la tumeur greffée ne nous a pas renseignés sur les causes du cancer et, par ce fait même, elle ne suffit pas à elle seule, à résoudre tous les aspects fondamentaux du problème. Il faudrait que l'organisme lui-même devienne cancéreux. C'est dans ce but qu'on se mit à rechercher un moyen de provoquer le cancer chez l'animal. Mais c'est chez l'homme que l'on fit les premières observations cliniques qui devaient conduire indiscutablement à l'application expérimentale d'une technique permettant la production d'une tumeur maligne. En effet, dès 1896, c'est-à-dire seulement un an après la découverte des rayons X par Rœntgen, on avait déjà signalé des cas de brûlures causées par l'irradiation, qui se transformaient, après quelques années, en véritable cancer. Clunet, en 1910 (41), voulant mettre à profit ces résultats inattendus, soumettait des rats à l'irradiation répétée. Il a réussi à produire des sarcomes chez deux de ces animaux, l'un, neuf mois, l'autre, deux ans après le début de l'expérience. Ce fut la première production de cancer chez l'animal. Il fallut attendre quand même une dizaine d'années pour que ces travaux fussent repris et étudiés systématiquement chez le lapin, par Bloch (26). Ce dernier a contribué, pour une large part, à l'acquisition de nouvelles connaissances sur les effets et les doses de l'irradiation chez l'animal. Pendant toute cette période les chercheurs japonais avaient mis à jour une autre technique très simple pour provoquer le cancer, inspirés eux aussi par des observations cliniques. Des cas fréquents de cancer avaient été remarqués chez des personnes qui manipulaient le goudron : les goudronniers, les chaudronniers, les ouvriers des usines à gaz, des industries de papier, carton et toile goudronnés, etc. Le cancer se développait toujours à l'endroit qui se trouvait en contact avec la substance nocive : le bras, l'avant-bras, les mains. Ces observations avaient amené Yamagiwa et Itchikawa (254) à tenter l'expérience chez le lapin. Ils avaient eu l'ingénieuse idée de choisir la face interne de l'oreille comme endroit déterminé pour badigeonner de goudron. Ceci avait pour effet d'exclure toutes les possibilités de confusion avec les tumeurs spontanées qui, chez le lapin, n'y avaient jamais été décelées. Ainsi des épithéliomas développés dans cette région ne pouvaient être attribués qu'à l'action cancérigène du goudron. La même année, Tsutsui (232) avait suivi l'exemple de ses deux compatriotes en employant la souris comme animal d'expérience. La production du cancer cutané à l'endroit du badigeonnage s'était avérée extrêmement efficace (de 80 à 100 pour cent des cas). Ceci ouvrit des voies prometteuses à la recherche sur le cancer expérimental et fournit un moyen longtemps recherché de provoquer des changements aboutissant à un cancer d'un site particulier et dont l'on pourrait suivre avec facilité l'évolution, étape par étape. Pour compléter le tableau historique, il faut mentionner spécialement la découverte de Rous, dès 1910 (205), de la transmission d'une tumeur maligne chez le poulet par

un virus ; découverte qui avait été confirmée quelques années plus tard par Fujinami et Inamoto (74) et qui devait marquer le point de départ de l'une des plus grandes théories actuelles sur la cancérigénèse, groupant un nombre considérable de partisans : la théorie virale du cancer.

2. Evolution des idées en cancérologie expérimentale

Dès que la base de la cancérologie expérimentale fut solidement établie, des équipes de chercheurs et des laboratoires complets se sont formés ; l'orientation de leurs recherches portait l'empreinte d'une idée maîtresse, ou plutôt d'une théorie définie, sur l'origine du cancer. Rares sont les hypothèses qui pouvaient s'accorder totalement avec des faits expérimentaux. Citons pour commencer les trois grandes théories qui, pendant plus d'un quart de siècle, prédominaient dans tous les travaux et les esprits du monde médical, et qui suscitent encore aujourd'hui des partisans ardents et convaincus : la théorie irritative, la théorie embryonnaire et la théorie bactérienne et parasitaire. Nous allons les passer en revue très rapidement.

Virchow (237) a été la figure dominante de la première théorie dont on lui a toujours attribué la paternité. D'après lui, pour être considéré comme irritant, tout facteur devait stimuler les activités nutritives, fonctionnelles et formatrices des cellules. Une irritation chronique a pour effet d'exciter et d'accentuer ces fonctions ; les cellules se prêtent alors à des multiplications exagérées qui aboutissent à l'hyperplasie et, enfin, au cancer. Cette théorie a connu sa popularité grâce à sa concordance avec les observations cliniques. En réalité, le cancer se développe toujours sur un terrain qui n'est pas sain, c'est-à-dire qui a déjà subi des modifications provoquées par des inflammations chroniques comme, par exemple, le cancer de la peau (formé autour des cicatrices, des ulcérations et fistules anciennes), le cancer du foie (précédé par la cirrhose), le cancer du poumon (développé en bordure de vieilles cavernes tuberculeuses), etc. Mais c'est justement là le défaut de cette théorie ; si on accepte que l'inflammation chronique est le facteur étiologique du cancer, on est naturellement porté à supposer que tous les tissus irrités d'une façon permanente devraient se transformer invariablement en un état cancéreux. Or on n'a décelé qu'un nombre très minime de cas positifs pour une foule considérable de maladies inflammatoires ; le chiffre enregistré tombe dans la zone du pur hasard si l'on se donne la peine d'établir une statistique. Les partisans de cette théorie, voulant en démontrer le bien-fondé en faisant des expériences chez les animaux, découvrirent un phénomène qui n'était pas de nature à consolider leur supposition : ils ont trouvé des substances hautement irritantes qui ne provoquent jamais le cancer chez l'animal traité, et aussi d'autres pourvues d'un faible pouvoir irritant mais fortement cancérigènes. Donc, l'inflammation chronique n'est qu'un facteur secondaire favorisant le développement d'un état cancéreux, sans être la cause première de son évolution (179 et 210).

Quand une théorie ne satisfait pas, on en cherche une autre. Et voilà que les histologistes entrent en jeu. Des analogies frappantes existent entre un tissu embryonnaire et un tissu cancéreux : densité cellulaire, activité mitotique intense, haute capacité de prolifération, faible degré de différenciation, facilité d'adaptation sur un terrain conditionné. L'ensemble de ces faits avaient amené certains auteurs à chercher la cause du cancer dans les reliquats embryonnaires chez l'adulte. Lobstein (147) et Récamier (199) exprimaient leur théorie de la façon suivante : durant la vie embryonnaire, les cellules se multiplient, se développent, se différencient pour former des tissus spécialisés et, enfin, des organes ; ces transformations sont guidées par des facteurs organogénétiques. Mais il peut arriver, lors de cette évolution, des petits accidents au cours desquels un groupe de cellules peut se séparer de ses congénères pour ne plus participer à leur développement normal. Ces « germes » persistent indéfiniment dans l'organisme. Plus tard, dans la vie adulte, sous l'action stimulante d'un facteur quelconque, ils reprennent leur évolution qui, en

absence de toute influence organisatrice de l'état fœtal, conduit fatalement à une prolifération anarchique indéfinie. Pour prouver la véracité de leur théorie, ils se mirent à chercher des malformations embryonnaires partout où le cancer peut se développer, c'est-à-dire dans tous les organes et tissus. A la faveur des techniques histologiques très perfectionnées, il est admis aujourd'hui qu'il peut exister des malformations tissulaires dans n'importe quel organe. Mais leur nombre énorme dépasse de beaucoup les cas de cancer. S'il arrive que l'une d'elles se transforme en tissu cancéreux, il en existe des milliers d'autres qui ne le deviennent jamais. Cette théorie rencontre exactement les mêmes difficultés que celles de la théorie irritative : on voulait simplement généraliser des cas particuliers. De plus, l'existence des tumeurs malignes chez l'embryon constitue un autre argument solide contre la théorie embryonnaire. Le point faible de celle-ci, a été même découvert par des gens qui voulaient la soutenir ; en effet, voulant vérifier des observations cliniques par l'expérimentation, ils ont effectué un nombre considérable de greffes de tissus embryonnaires à tous les stades du développement. Ces expériences ont abouti parfois à la formation de kystes, de nodules dans lesquels les cellules embryonnaires poursuivent leur évolution normale vers le type adulte pour ensuite régresser et disparaître après un certain temps. Exceptions sont faites des transformations néoplasiques dans le cas où les expériences comportaient l'association d'agents cancérigènes comme le goudron, les hydrocarbures. Il faut se rendre à l'évidence que la cellule cancéreuse est complètement différente de la cellule embryonnaire. Elle se multiplie indéfiniment et tend à la dégradation et à l'anarchie tandis que, chez la cellule embryonnaire, la prolifération est toujours limitée là où la différenciation vers un tissu normal se termine. Si, durant leur évolution, elles possèdent des points communs, c'est qu'elles se trouvent toutes les deux dans un même état d'immaturité : l'une est indifférenciée, l'autre dédifférenciée. Et si, par hasard, la cellule embryonnaire se développe vers un état cancéreux, c'est qu'elle a subi l'influence des facteurs cancérigènes qui auront les même effets sur la cellule adulte.

Ainsi, ces deux théories avaient fait faillite au moment même où la recherche sur le cancer atteignait son plein essor de développement. Pour mettre à profit les découvertes de Pasteur, qui avaient contribué à clarifier toute une foule de maladies infectieuses, ses disciples ont alors pensé que le cancer, dont l'étiologie restait inconnue et obscure, pouvait être causé par un agent microbien. Rappin (197) fut l'initiateur de cette théorie. Il a réussi à démontrer l'existence d'un microbe de type diplocoque dans différents sucs cancéreux. Étant donné l'absence apparente de tout facteur qui pouvait provoquer l'apparition d'une tumeur maligne dans ses observations, il en déduisit que l'agent causal n'était nul autre que le diplocoque en jeu. Il l'injecta à des animaux dans l'espoir de voir apparaître le cancer, mais malheureusement les nodules obtenus par suite de cette opération, répondaient invariablement à des foyers infectieux. C'est toujours par le même procédé que les découvertes d'un nouveau type de microbe dans des tumeurs ont été signalées. Mais lorsque les chercheurs se mirent à effectuer des expériences pour démontrer le pouvoir cancérigène de l'agent en cause, ils n'ont jamais observé de cas positif : ainsi les résultats obtenus constituaient eux-mêmes des démentis sans appel. C'est de cette façon bruyante et assez tumultueuse que ces trois théories ont passé dans l'histoire de la cancérologie expérimentale ; elles ont eu le grand mérite d'ouvrir les perspectives, de dégager les différentes avenues de recherches et de stimuler les discussions sur l'origine du cancer : conditions indispensables au progrès continu et à l'avancement vers la solution finale de ce problème (179).

3. Grandes avenues de recherches sur le cancer

Aujourd'hui, grâce à l'évolution rapide des sciences fondamentales, qui rend possible la mise au point de nouvelles techniques et de méthodes beaucoup plus perfectionnées, utilisables en cancérologie, de nouvelles voies ont été largement ouvertes aux chercheurs modernes. L'introduc-

tion du microscope électronique a ainsi placé au premier plan la cytologie et la virologie qui restaient autrefois dans le second rang parmi les sciences biologiques, à cause des limitations techniques (100.) Aussi, pour la même raison, la découverte des isotopes et l'application des substances marquées dans les recherches scientifiques ont-elles donné un essor décisif à la biochimie, la radiobiologie, la radiothérapie et la chimiothérapie (11, 21 et 77). Et en dernier lieu, depuis les travaux de Landsteiner (142), l'immunologie a connu une telle importance dans les recherches sur le cancer qu'on devrait y recourir chaque fois qu'il s'agit de déceler des phénomènes hautement spécifiques, comme la différence de structure ou d'activité biologique entre deux substances quelconques, non décelable par les méthodes chimiques ou physiques ordinaires.

Boveri (29), le promoteur de la cytologie expérimentale au début du XXe siècle (1914), a exposé sa théorie sur l'origine du cancer de la façon suivante : la transformation cancéreuse peut se produire par suite d'un processus mitotique anormal, surtout lors de la division multipolaire. Il résulte de cette opération une distribution irrégulière des chromosomes chez les cellules-filles qui pourraient posséder alors une capacité de multiplication indéfinie. Par manque de moyens techniques convenables, il n'a pu fournir de preuves évidentes en faveur de ces hypothèses. Mais depuis 1950, un nombre considérable de nouvelles connaissances sur la constitution chromosomiale des cellules normales et cancéreuses, ont été acquises par des chercheurs, tels Hauschka (104 et 105), Levan (145), Koller 134), Makino (154), qui ont démontré l'existence d'une différence non seulement au niveau du nombre de chromosomes, mais aussi le plus souvent de leur structure générale. Mais, même avec des techniques plus perfectionnées, la question reste encore sans réponse, à savoir si ces changements numériques et morphologiques représentent simplement un phénomène secondaire ou s'ils précèdent la transformation néoplasique. Koller (134), dans ses récents travaux (1960), a été amené à se prononcer pour la première hypothèse. Il a en effet trouvé une prédominance marquée du nombre et de l'aspect normal des chromosomes ainsi que du taux de DNA dans une série d'états précancéreux, de tumeurs bénignes, spontanées ou induites par des virus, des hormones, des cancérigènes chimiques ou des rayons. Ces résultats ont démontré clairement que les variations génétiques au niveau des chromosomes (240) ne précèdent pas nécessairement les changements malins. Donc, les mutations spontanées ou provoquées ne constituent pas seules le facteur étiologique du cancer. Les virologues, de leur côté, sont de plus en plus convaincus que les transformations malignes se développent par suite d'une invasion virale (65, 81, 129, 180, 181, 257 et 258). Dmochowski (52), dès 1948, a réussi à purifier le virus responsable du sarcome de Rous ; et vient ensuite, en 1950, l'isolement du virus leucémique chez le poulet par Beard et ses collaborateurs (16). Aujourd'hui, le nombre de virus cancéreux isolés ne cesse d'augmenter. L'étude approfondie de leurs propriétés et de leur comportement, dans les cellules infectées, a contribué à éclaircir une foule d'interactions intracellulaires qui restaient inaperçues jusqu'à ce jour ; par exemple, le rôle déterminant du virus dans les fonctions cellulaires et dans la transmission des éléments génétiques (149, 150 et 207), lors de la mitose. Il résulte de cette intervention virale une capacité de prolifération incontrôlable qui conduit irréversiblement à l'état cancéreux. Le virus, en introduisant des informations génétiques au génome de la cellule infectée qui demeure à l'écart de la multiplication virale, y détermine des nouvelles capacités biosynthétiques et morphogénétiques ; ou encore en se fusionnant avec le génome pour former une structure génétique tout à fait nouvelle, il provoque l'apparition d'une série de propriétés et de fonctions dont l'ensemble entraînera graduellement la cellule contaminée sur la voie de la cancérisation. Duran-Raynalds (65), Oberling (179 et 181) et enfin Zilber (257) ont tour à tour fait une synthèse de tous les travaux, de toutes les hypothèses qui paraissaient à première vue contradictoires, comme par exemple les facteurs parasitaires, chimiques cancérigènes, mutationnistes et

héréditaires, pour arriver à se mettre d'accord sur la théorie virale du cancer. Les parasites peuvent servir de vecteurs ou agents inoculateurs de virus cancéreux ; par contre l'activité de ces derniers est exaltée par les substances chimiques cancérigènes ; elle dépend aussi du milieu ou du terrain favorable qui implique, par conséquent, la constitution héréditaire de l'organisme en entier, et le type de cellule envahie, d'où le pouvoir pour une souche donnée de virus de provoquer une cancer défini. Mais malheureusement, ces discussions ne sont que de pures spéculations par manque de preuves directes. Surtout lorsque le mot « virus » n'est pas très bien défini et demeure encore le sujet de bien des controverses (149 et 150), à cause de la taille réduite jusqu'au niveau des molécules, et de l'état masqué, c'est-à-dire non fonctionnel, que l'on pourrait confondre facilement avec des éléments cellulaires (10, 129 et 181).

Pour les biochimistes, ces substances d'apparence virale ne proviennent pas de l'extérieur mais plutôt d'une modification irréversible des constituants cellulaires. Miller et Miller (166) favorisent fortement la thèse d'après laquelle des altérations au niveau des acides nucléiques des cellules somatiques normales constituent la base de toute transformation maligne, qu'elles soient provoquées par un virus avec addition de nouveaux éléments génétiques (75), ou par des substances chimiques (6, 46 et 151) des rayons cancérigènes (244) avec modifications des propriétés morphogénétiques et avec inhibition des fonctions enzymatiques spéciales que l'on rencontre si souvent dans les cancers (9, 48, 49, 175 et 201). L'ensemble de tous ces changements a pour effet de soustraire la cellule au mécanisme normal de régulation de la croissance, qu'il soit intrinsèque ou extrinsèque. Une biosynthèse exagérée, qui dépasse toujours le taux de dégradation, favorise infailliblement une prolifération indéfinie et, par conséquent, entraîne la cellule dans la voie de la cancérisation. Au point de vue strictement métabolique, ce phénomène pouvait être aussi le résultat d'une inactivation des enzymes cataboliques qui, en causant un déséquilibre dans l'utilisation des métabolites nécessaires à la croissance normale, rend celle-ci incontrôlable (178 et 194). Greenstein (96), dans un effort pour simplifier tous les changements biochimiques produits au cours de la cancérigénèse, a émis l'hypothèse dite de « convergence », suivant laquelle toute cellule, dans un organisme pluricellulaire, remplit deux fonctions : l'une est de survivre et de se reproduire tandis que l'autre est d'effectuer les différentes activités hautement spécialisées qui caractérisent les types variables de cellules ; lorsqu'une cellule devient cancéreuse, elle perd graduellement ses fonctions spécialisées, autrement dit elle subit une dédifférenciation, pour mettre, à la fin de cette opération, toute son énergie dans la multiplication : propriété caractéristique de toutes les tumeurs sans exception de leur étiologie et de leur histogénèse. Mais tout en remarquant leur similitude au point de vue biochimique, Greenstein a aussi admis la présence de leur diversité biologique qui se manifeste principalement dans des essais thérapeutiques pour contrôler leur développement. Le problème peut se présenter sous deux angles différents : le contrôle de l'induction de la tumeur et le contrôle de la croissance des tumeurs déjà installées. Si toutes les transformations malignes se produisent de la même façon, il faut s'attendre à ce qu'un moyen de contrôle valable pour une, le sera pour toutes les autres. Or ce n'est pas le cas ; par exemple, l'absence de la cystine dans le régime de la souris prévient l'apparition des tumeurs mammaires mais non celles d'origine pulmonaire (243). Toutes les tumeurs possèdent à peu près la même activité métabolique. Alors, si une substance est efficace pour inhiber la croissance de l'une, elle devrait être évidemment aussi active pour les autres. En réalité, ce principe ne s'applique pas dans la majorité des cas. Il existe des différences importantes qui varient d'une tumeur à l'autre. Ainsi les sarcomes sont beaucoup plus affectés par l'action nécrosante des polyosides bactériens que les carcinomes (198 et 256) ; la radiothérapie, par contre, ne fournit pas toujours le moyen efficace de combattre le cancer à cause de la sensibilité très variable de différents types de tumeurs malignes.

On se retrouve donc au point de départ : si toutes les tumeurs présentent un tableau semblable d'activités métaboliques, elles se comportent au contraire d'une façon extrêmement individuelle au point de vue biologique et tellement imprévisible qu'elles peuvent changer d'un endroit à l'autre. C'est justement cette complexité biologique qui rend inutiles tant d'efforts des chimiothérapeutes pour déceler, parmi des milliers de substances chimiques, quelques-unes qui seraient pourvues d'une action anticancéreuse ; et même les substances oncolytiques les plus puissantes ne peuvent être efficaces que dans le traitement de quelque types bien limités de tumeurs, et ceci avec certaine réserve par le fait qu'elles exercent aussi une action plus ou moins toxique sur les cellules normales. Le travail énorme et simplifié au possible dans ce domaine effectué par l'équipe de l'Institut national du cancer, à Bethesda (144), pourrait nous donner une idée sur ce qui résulte de tous ces essais chimiothérapeutiques. L'échec partiel de cette entreprise, faudra-t-il l'avouer avec toute franchise, réside dans le manque de connaissances nécessaires au sujet de la cause immédiate du cancer et du mécanisme régulateur de la croissance cellulaire normale (96). Ainsi, faute de points de repère précis, on doit procéder par tâtonnement et le hasard seul intervient dans la découverte d'une substance anticancéreuse quelconque. Goldthwait (83), tout en admettant cette faiblesse, a quand même exprimé son espoir de pouvoir développer un nouveau concept de la chimiothérapie qui se baserait sur des critères bien déterminés touchant le mécanisme de déviation de la biosynthèse d'un produit ou système de produits à un autre, qui, d'après lui, constitue toute la clef de la prolifération cancéreuse.

A côté de ces traitements qui visent directement la tumeur maligne et qui nécessitent l'intervention des substances chimiques (antimétabolites, oncolytiques) ou des agents physiques (corps isotopes, rayons X, ultraviolets . . .) d'origine externe, il ne faut pas oublier le mécanisme de défense de l'organisme lui-même qui est mobilisé pour assurer sa survivance, en présence de l'invasion progressive des cellules cancéreuses qui, par suite de transformations successives, acquièrent une certaine autonomie pour se comporter comme de vrais parasites vis-à-vis de leur hôte. C'est dans le but d'éveiller et de renforcer ce système naturel de défense que des études immunologiques sur le cancer ont été entreprises et qui remontent jusqu'au début du XXe siècle (13, 39, 40, 78 et 121). Mais à cette époque, les techniques disponibles étaient très limitées et trop grossières pour être applicables à la détection des phénomènes hautement spécifiques et sensibles de l'immunologie : c'est pour cette raison que leurs résultats n'ont pas fourni beaucoup de renseignements valables et n'ont pas apporté d'arguments solides pour justifier leur application pratique dans l'immunisation, ou pour expliquer clairement les cas de régression spontanée, observés chez les cancers humains et expérimentaux (251). Il fallait attendre l'arrivée des isotopes et des colorants azotés dans la recherche du cancer pour donner une poussée décisive au progrès de l'immunologie. En même temps, des nouvelles techniques et méthodes plus perfectionnées ont été introduites, qui ont rendu possible l'étude systématique et approfondie des phénomènes immunologiques produits au cours de la cancérigénèse (50 et 260). Les travaux de Weiler (241), Green (94) et Gelstein (79 et 80) sur les tumeurs provoquées par des substances chimiques ont démontré avec élégance le changement graduel de la formule antigénique naturelle du tissu normal, qui précède toujours la transformation maligne. Ceci découvre une avenue tout à fait nouvelle qui offre certainement un champ d'action très vaste où pourrait se réaliser la détection, dès le tout commencement de la cancérisation, des variations les plus fines des éléments cellulaires, ce qui constituera sans aucun doute l'étape décisive vers l'éclaircissement du problème. Ainsi, l'approche immunologique dans la recherche sur le cancer, après avoir été réduite à l'état latent plus d'un quart de siècle, faute de moyens convenables à son exploitation, a repris du terrain pour devenir, à l'heure actuelle, l'avenue la plus populaire, l'une les plus prometteuses, grâce à la sensibilité et à la

spécificité que représentent ses réactions (89, 163, 249, 258 et 259).

B. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE COMPORTEMENT DE L'HÔTE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DU CANCER

1. Comportement du sérum de l'hôte

Pour simplier l'image très complexe que représente la cancérologie moderne, Greenstein, dans sa revue générale (96), a classifié les différentes disciplines de recherches sur le cancer, en deux grandes catégories : l'une est orientée sur les moyens de contrôle de l'induction de la tumeur, l'autre sur les moyens d'inhibition de la croissance de la tumeur déjà installée. Ainsi, elles se confèrent toutes deux une importance égale ; au point de vue pratique, cependant, c'est évidemment la deuxième catégorie qui jouit de la plus grande popularité auprès du public et aussi parmi les chercheurs. Nos prédécesseurs ont bien démontré que faire disparaître définitivement la masse tumorale n'était pas chose facile : il faudrait d'abord acquérir une connaissance complète de ses propriétés, de son comportement, et surtout de sa faiblesse. Ceci implique l'étude systématique de ses activités métaboliques, de ses besoins nutritionnels, de sa sensibilité vis-à-vis des agents variables et de ses relations avec l'hôte. Comme tous les autres tissus de l'organisme, la masse cancéreuse se nourrit de substances nutritives apportées par la circulation sanguine et y rejette ses déchets métaboliques. Ainsi, la relation entre la tumeur et son hôte s'effectue dans les deux sens (110). D'une part, pour satisfaire aux besoins nutritionnels d'une croissance rapide, la tumeur doit puiser le matériel nécessaire dans le sang, ce qui provoque, au niveau des constituants sanguins, un déséquilibre de plus en plus prononcé, à mesure que la prolifération tumorale progresse. D'autre part, la tumeur manifeste en même temps sa malignité chez l'hôte, par l'intermédiaire des substances toxiques et des facteurs spécifiques qu'elle libère dans la circulation sanguine et qui peuvent induire des modifications importantes aux différents tissus éloignés (17). Ainsi, l'étude des modifications du sérum cancéreux nous renseigne non seulement sur le degré de la croissance tumorale, mais aussi sur celui de la malignité ou de l'ensemble des effets toxiques que la tumeur exerce sur l'hôte. Ceci pourrait donc constituer éventuellement la première étape vers l'établissement d'une interrelation déterminée entre le développement tumoral et l'hôte.

Le cancer possède des propriétés communes à certains états physiologiques et pathologiques. Sa croissance rapide le rapproche du tissu embryonnaire et du foie régénéré ; par contre, l'inflammation qu'elle provoque aux tissus environnants ainsi que les réactions qui s'ensuivent, le classe parmi les maladies inflammatoires, d'après les critères cliniques. Ces caractéristiques se manifestent naturellement dans la circulation sanguine où des modifications importantes se produisent parallèlement avec le développement tumoral, mais qui ne sont pas du tout spécifiques au cancer. Cependant, la tumeur se distingue des autres tissus par le fait qu'elle concentre toute ses activités métaboliques sur la biosynthèse des de nouvelles cellules. Elle néglige toutes les autres fonctions sauf celle de la multiplication cellulaire qui, contrairement aux tissus normaux en croissance, n'a pas de limite (96). Cette propriété, qui est tout à fait unique au tissu néoplasique, domine durant la phase de prolifération active, toutes les autres activités de l'organisme. La tumeur, par l'intermédiaire de substances qu'elle libère dans la circulation sanguine, exerce son influence sur l'hôte (17). Ce dernier subit alors des transformations radicales au niveau de différents tissus qui, à leur tour, envoient possiblement des facteurs nouveaux dans la circulation sanguine. Les modifications sériques qui résultent des effets mutuels entre le tissu néoplasique et l'hôte, possèdent alors une certaine spécificité qui diffère de celle observée dans d'autres états physiologiques et pathologiques.

Nous distinguons donc deux sortes de modifications sériques : spécifiques et non spécifiques. Nous employons le terme « spécifiques » pour

désigner les phénomènes uniques au cancer et que l'on ne trouve pas dans d'autres conditions pathologiques et physiologiques ; « non spécifiques » pour les changements communs à plusieurs maladies ou états physiologiques particuliers.

2. Modifications non spécifiques au cancer du comportement du sérum de l'hôte

Suivant le critère utilisé, on peut classer les modifications sériques dans les trois catégories suivantes : biochimiques, biologiques, et immunologiques. Cependant, cette distinction n'est qu'apparente ; elle dépend uniquement de l'aspect sous lequel le chercheur voit le phénomène. Ainsi, le même changement au niveau du sérum cancéreux peut être découvert par des méthodes différentes et interprété par conséquent, de façon différente. Nous essayons, dans cette partie bibliographique, d'exposer les faits et les points de vue de spécialistes de différents domaines de recherches. La limite de cette publication ne nous permet pas de discuter les similitudes et les différences entre tel et tel phénomène observé par ces auteurs.

Nous commençons par les changements biochimiques que subit le sérum des cancéreux au cours de la croissance tumorale. Mider et ses collaborateurs (161), dans une étude détaillée sur les protéines plasmatiques des sujets cancéreux, ont signalé des variations importantes dans la distribution proportionnelle de ces protéines, notamment un abaissement continuel du taux d'albumine et une augmentation du taux des globulines α ; les mêmes observations étant rapportées par d'autres équipes (2, 12, 32 et 108). Toutefois, elles ne sont pas spécifiques au cancer car on les retrouve aussi dans quelques maladies inflammatoires (204, 220, 221, 222 et 247) et dans certains états physiologiques, comme la grossesse et la croissance (44 et 45). Ce phénomène est probablement dû, d'après ces auteurs, à des troubles métaboliques, soit au niveau de la biosynthèse de l'albumine, qui est défectueuse, soit à celui de sa dégradation, qui s'effectue trop rapidement. Par contre, les travaux de Busch et de ses collaborateurs (35) ont prouvé, d'une part, que l'albumine sérique est apparemment captée telle quelle par les cellules cancéreuses, pour y être ensuite métabolisée ; son taux sanguin baisse proportionnellement avec la vitesse croissante du développement tumoral ; et, d'autre part, la biosynthèse de l'albumine sérique devient de plus en plus intense durant la cancérigénèse (33, 66 et 116). Ces faits expliquent donc l'abaissement du taux de l'albumine sérique qui est vraisemblablement dû à l'épuisement continuel de l'organisme en faveur de la construction de nouvelles cellules cancéreuses. Il se peut que, dans d'autres états non cancéreux, les mêmes modifications soient provoquées par un mécanisme tout à fait différent (106).

Le système enzymatique du sérum cancéreux subit aussi des variations remarquables. En effet, le taux de certains enzymes du système glycolytique et du cycle de Krebs est augmenté (158), mais les auteurs ont attribué ce phénomène à des processus inflammatoires plutôt qu'au cancer. Des changements dans les propriétés physico-chimiques du sérum cancéreux ont aussi été rapportés, notamment l'abaissement du pouvoir rotatoire (122, 123, 208 et 239), l'augmentation de résistance à la chaleur (82, 117 et 118). Cependant, ces propriétés sont apparemment reliées au taux anormal d'albumine dans le sang (247 et 248).

Un des changements quantitatifs du sérum qui retient encore l'attention des chercheurs, réside dans l'augmentation du taux des polyosides liés aux protéines sériques. Bierry et ses collaborateurs (23), dès 1921, ont déjà noté ce phénomène dans différents états pathologiques, le cancer inclus. Leurs travaux ont été confirmés maintes fois (174, 187, 214, 217, 218 et 220). Cependant, la signification de cette augmentation n'est pas encore définie : pour certains auteurs (214), elle indique le degré de destruction tissulaire ; pour d'autres (220), elle est plutôt associée à la prolifération tissulaire. Mais ils sont tous d'accord sur un point : ce phénomène n'est pas spécifique au cancer, si on le considère dans l'ensemble. Toutefois, Winzler (247) n'exclut pas la présence des glycoprotéines spécifiques qui se trouveraient

en petite quantité dans le sérum, dont les modifications pourraient se produire en étroite relation avec la cancérigénèse. Il favorise fortement les recherches dans ce sens.

Quant aux biologistes, ils ont réussi à trouver une différence qualitative entre le sérum normal et le sérum cancéreux. Galan et ses collaborateurs (76) ont cultivé des fragments de tissus musculaires et conjonctifs de fœtus de souris dans un milieu auquel ils ont ajouté soit du sérum normal, soit du sérum cancéreux. Ils ont remarqué que les cellules poussent beaucoup plus vite et que le nombre de noyaux en prométaphase est beaucoup plus élevé en présence de sérum cancéreux qu'en présence de sérum normal. Wrba et Rabes (253) ont noté, d'autre part, que le sérum de rats porteurs d'une tumeur exerce un effet dépresseur sur la phosphorylation d'explants de foie d'embryons de rat. Par contre, le plasma provenant de rats soumis aux cancérigènes chimiques et prélevé au cours de la phase précancéreuse, ou de rats porteurs d'une tumeur, possède le pouvoir stimulant sur la synthèse des acides désoxyribonucléiques et sur la mitose hépatique, lorsqu'il est injecté à des rats normaux de même souche (143 et 155). La même propriété a été observée dans le plasma de patients cancéreux (156). Ce phénomène est superposable à celui noté par Aub et ses collaborateurs (8) au cours de la régénération hépatique du rat en parabiose avec son congénère normal. Il n'est donc pas exclusif à la cangérigénèse. Le sérum cancéreux, dans certains conditions expérimentales, montre une toxicité foudroyante soit pour les cellules KB cultivées *in vitro* (36), soit pour les rats hypophysoprives et traités à l'extrait thymique (58). Il possède aussi un pouvoir déformant qui est bien illustré par la production d'un œdème généralisé ou localisé à la région occipitale de l'embryon de poulet auquel on a injecté le sérum cancéreux (209). Dombrowski (53) a même localisé ce pouvoir déformant, qu'il a mis en évidence à l'aide de *Paramecium caudatum*, dans la fraction albumine cancéreuse, séparée par électrophorèse préparative, et purifiée par dialyse et lyophilisation. Les expériences, que nous venons de mentionner, ont bien démontré l'existence d'une différence plus ou moins grande entre le sérum normal et le sérum cancéreux. Cependant, elles ne peuvent confirmer la présence d'une spécificité stricte au cancer, parce qu'il y manque un facteur indispensable pour le faire : les propriétés biologiques du sérum provenant de différents états pathologiques et physiologiques.

Shevliaguin (223), à l'aide de méthodes immunologiques, a constaté au cours du développement de la tumeur de Brown-Pearce, dans le plasma sanguin de certains lapins, des antigènes semblables à ceux des organes normaux de ces animaux ; mais aucun antigène spécifique de la tumeur n'a été décelé. Cependant la présence d'un tel antigène a été démontrée maintes fois dans la tumeur elle-même (260). D'autre part, Darcy (44 et 45), dans une étude comparée de sérums de rats se trouvant dans différents états physiologiques (grossesse, régénération hépatique, état fœtal ou néonatal) et de rats portant une grosse tumeur, a isolé, par immunoélectrophorèse, une protéine distincte que Heim (107) a identifiée comme une globuline α_2, et qu'il a associée au phénomène de reproduction, de synthèse tissulaire et de lactation. Ce facteur antigénique ne semble donc pas spécifique au cancer mais plutôt commun aux différents états physiologiques décrits.

3. Modifications spécifiques au cancer du comportement du sérum de l'hôte

Des variations quantitatives du sérum au cours de la croissance tumorale ne semblent pas suggérer un phénomène spécifique au cancer ; c'est plutôt au niveau des constituants à faible concentration qu'il faut le rechercher (247). Les auteurs japonais ont beaucoup contribué à l'éclaircissement des effets de la tumeur sur l'hôte, en isolant un facteur toxique qu'ils ont appelé « toxohormone » et qui, d'après eux, relâchée continuellement dans la circulation sanguine par la tumeur, exerce les effets toxiques sur différents tissus éloignés (176). Par suite du caractère lipidique du du facteur isolé, ils l'ont surnommé « malignoli-

pin » ; Kosaki et Nakagawa (138) ont pu déceler la présence de cette substance au début de la cancérigénèse dans le sérum de cancéreux. Ils ont aussi proposé une méthode de diagnostic pour les tumeurs malignes en se basant sur la détection de « malignolipin » dans la circulation sanguine. Mais comme toutes les tumeurs ne possèdent pas la même « toxohormone », les propriétés de l'une ne s'appliquent pas aux autres, leur méthode commune de détection est, par conséquent, complètement inapplicable.

Une des propriétés particulières que possède l'albumine du sérum cancéreux a été découverte par Dufour et ses collaborateurs (59). En effet, ils ont démontré par électrophorèse sur papier et par des réactions d'anaphylaxie locale chez le cobaye, que l'albumine cancéreuse se déplace plus rapidement sur le champ électrique que l'albumine normale et qu'elle seule possède le pouvoir antigénique vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur. Nous avons confirmé plus tard cette propriété à l'aide de la réaction de précipitation en gélose d'Ouchterlony. En effet, ni le sérum provenant d'animaux souffrant d'une maladie inflammatoire, ni celui d'un animal dans un état physiologique quelconque, ne montre une trace de ces caractéristiques. Ceci démontre que cette protéine est spécifique à la tumeur.

Les méthodes immunologiques semblent fournir le moyen nécessaire pour la détection d'un facteur spécifique dans le sérum de cancéreux. En fait, avec des réactions très sensibles et spécifiques, l'immunologie permet de déceler une différence minime entre deux substances antigéniques de structure voisine, différence qui est difficilement découverte par d'autres techniques (249, 250 et 260). Ainsi Makari (151 et 152) a pu mettre en évidence la présence d'un antigène cancéreux circulant dans le sang de patients atteints de cancer. Il a utilisé les réactions d'anaphylaxie passive avec désensibilisation à l'aide de sérum normal, suivant la technique de Schultz et Dale, pour démontrer ce pouvoir antigénique. Ses observations ont été ensuite confirmées par Hackett et Gardonyi (99). Toutefois, ces travaux n'ont pas permis de déterminer l'origine biosynthétique de ce facteur nouveau, ainsi que la signification de son apparition dans la circulation sanguine en rapport avec la croissance tumorale.

D'autres auteurs ont également réussi à déceler la présence d'un facteur antigénique nouveau dans le sérum cancéreux. Pour éviter les désavantages de l'emploi des anticorps hétérologues dans les réactions immunologiques, Svet-Moldavsky et Gandon (229) ont injecté le sérum normal de rat à des embryons de souris. Ils ont immunisé ensuite les animaux provenant de ces embryons à l'aide de sérum de rat sarcomateux. L'immunsérum obtenu ne réagit qu'avec le sérum cancéreux. Le principe de l'immunotolérance a ainsi éliminé toutes les réactions dues à l'espèce et possiblement celles provoquées par des conditions physiologiques différentes. Gelstein (80), en suivant étape par étape la cancérisation provoquée par l'ingestion de l'orthoaminoazotoluène chez la souris, a pu démontrer la présence d'un antigène spécifique de l'hépatome, à la phase précancéreuse, et qui dure tout le long du développement subséquent de la tumeur. Ces travaux ont été confirmés par d'autres chercheurs (135, 136 et 230), qui ont de plus réussi à déceler cet antigène spécifique dans la circulation sanguine.

Pour terminer, nous devons mentionner les travaux de Miller et Bernfeld (165) qui ont mis en évidence la présence dans le plasma de souris portant une tumeur spontanée, d'un constituant antigénique absent du sérum des souris témoins.

En résumé, au cours du développement tumoral, le sérum de l'hôte subit des transformations importantes qui se révèlent soit non spécifiques, soit spécifiques au cancer. Parmi les modifications non spécifiques, on remarque de nombreuses perturbations biochimiques, biologiques et immunologiques.

a) Modifications des propriétés biochimiques :

i) Changement dans la distribution proportionnelle des protéines sériques et dans leur comportement physicochimique, notamment un abaissement du taux d'albumine et une augmentation du taux des globulines *a* ; un plus faible pouvoir rotatoire et une résistance plus élevée à la chaleur ;

ii) Augmentation du taux de polyosides liés aux protéines sériques ;

iii) Variation quantitative du taux des enzymes dans le sérum.

b) *Modifications des propriétés biologiques :*

i) Pouvoir stimulant sur la croissance des cellules musculaires et conjonctives cultivées *in vitro*, et sur la biosynthèse des acides désoxyribonucléiques et sur la mitose hépatique *in vivo* ;

ii) Effet dépresseur sur la phosphorylation des cellules hépatiques d'embryons de rat ;

iii) Toxicité foudroyante pour les cellules KB cultivées *in vitro* et pour les animaux hypophysoprives traités à l'extrait thymique ;

iv) Pouvoir déformant chez l'embryon de poulet et le *Paramecium caudatum*.

c) *Modifications des propriétés immunologiques :*

i) Antigène nouveau, semblable à ceux des organes normaux ;

ii) Facteur antigénique distinct, associé à la reproduction, à la synthèse tissulaire et à la lactation.

Pour les modifications spécifiques au cancer, il semble que seules les méthodes immunologiques pourraient les déceler. La présence d'un facteur antigénique spécifique a été, tour à tour, mise en évidence dans le sérum de patients cancéreux et d'animaux porteurs soit d'une tumeur spontanée ou d'une tumeur induite chimiquement, soit d'une tumeur greffée primaire et de plusieurs générations. Toutefois, les travaux effectués par ces auteurs n'ont pas permis d'éclaircir l'origine et la signification de l'apparition de ce facteur antigénique nouveau dans la circulation sanguine de cancéreux. Cependant, ils ont bien démontré la supériorité des méthodes immunologiques sur les autres méthodes dans la recherche des phénomènes spécifiques au cancer ; ceci ouvre la perspective aux études plus approfondies de la relation entre la croissance tumorale et l'hôte.

C. OBJET DU TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

Comme nous l'avons signalé au début de ce chapitre, en discutant du choix de l'étude du sérum cancéreux, la présence d'un facteur spécifique du cancer va servir de point de repère dans la détermination d'une relation étroite entre le développement tumoral et l'hôte. Ce facteur pourrait être libéré dans la circulation sanguine par la masse cancéreuse pour aller ensuite exercer son action nocive au niveau de différents tissus de l'hôte. Il pourrait être aussi le produit de l'hôte, c'est-à-dire biosynthétisé dans les tissus de l'organisme, sous la stimulation constante de la tumeur ; il portera alors l'empreinte de l'influence cancéreuse qui le rend possiblement spécifique à ce type de tumeur. Dans un cas comme dans l'autre, l'étude de son apparition dans le sang, ainsi que celle de son origine, seront très utiles, voire nécessaires pour éclaircir le mécanisme d'action de la tumeur sur son hôte et les réactions du dernier en réponse à la stimulation cancéreuse.

Avant de procéder à des études plus approfondies de cette relation, nous pensons qu'une vérification des critères utilisés, ainsi qu'une confirmation de la présence d'un tel facteur antigénique dans le sérum de cancéreux, s'imposent. C'est pourquoi, nous proposons, au début de ce travail expérimental, l'étude de l'influence de la greffe tumorale sur les glycoprotéines sériques auxquelles certains auteurs (59) ont imputé la responsabilité de l'acquisition d'un pouvoir antigénique par le sérum de cancéreux. Notre but est de savoir définitivement si ce changement biochimique d'ordre quantitatif comporte une certaine spécificité au cancer. La présence et la spécificité du facteur antigénique nouveau doivent être ensuite confirmées ; ceci nous permettra alors de poursuivre l'étude de sa nature immunologique, de son comportement physico-chimique et de son origine biosynthétique en rapport avec la croissance tumorale.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, les critères immunologiques peuvent satisfaire aux exigences de ces études (125, 249, 250 et 260) ; ainsi, nous nous basons sur eux pour effectuer notre travail expérimental. Cependant, avant de procéder à des réactions immunologiques, nous devons recourir à des méthodes biochimiques dans la préparation du matériel nécessaire à la réalisa-

tion de ces réactions. Par ailleurs, pour déterminer la relation immunologique entre la croissance tumorale et l'hôte, Kaliss (125) suggère l'emploi de la tumeur greffée dont la spécificité antigénique est tout à fait établie, ce qui facilite énormément une telle étude. Nous employons donc, dans ce travail expérimental, la tumeur greffée de Walker qui offre l'avantage d'être facilement maniable et transplantable, et dont le développement a été étudié en détail par plusieurs équipes (160, 162, 216, 218 et 233).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Afin d'éviter les répétitions au sujet des techniques et méthodes utilisées durant ce travail, nous les classons dans la première division, la deuxième étant consacrée exclusivement à l'exposé des résultats obtenus.

I. TECHNIQUES ET MÉTHODES

Il existe présentement un nombre considérable de techniques disponibles pour le travail de recherche en immunologie. Sans les énumérer toutes, nous décrirons les principales qui répondent aux exigences de nos investigations et qui peuvent fournir des standards expérimentaux valables pour nos études immunologiques du sérum et du foie. De plus, avant de procéder à des tests immunologiques, nous avons dû utiliser des méthodes biochimiques pour séparer les substances antigéniques soit d'un mélange de protéines solubles soit d'un complexe tissulaire ; nous nous proposons de les décrire aussi.

A. MÉTHODES BIOCHIMIQUES

1. Extraction et séparation des protéines solubles

Nous employons deux méthodes universellement connues pour séparer les différentes fractions protéiques en solution dans le mélange : la précipitation saline et l'électrophorèse.

a) Précipitation saline :

Cette technique est utilisée depuis la fin du dernier siècle (113 et 236) ; elle consiste à ajouter à

TABLEAU I

Isolement des protéines sériques par le sulfate d'ammonium (43)

Concentration en sulfate d'ammonium		Nature des protéines précipitées	Pourcentage du total de protéines précipitées	Pourcentage de protéines précipitées	
Moles par litre	Pourcentage de saturation			Solubles dans l'eau	Insolubles dans l'eau
1,39	0,34	γ-globulines	20	71	29
1,64	0,40	γ, β, a-globulines	15	67	33
2,05	0,50	β, α-globulines Muco-globulines	14	94	6
2,57	0,62	Albumine cristallisable	32	98	2
2,80	0,68	Albumine cristallisable Hémocupréine Estérase cholique Glycoprotéines Phosphatase	14	99	1

une solution protéique certains sels neutres, à des concentrations variables. Les protéines précipitent sélectivement selon la concentration des sels utilisés, le pH et la température du milieu (67, 167 et 202). Cohn et son équipe (42 et 43) ont fait un travail très efficace en étudiant à fond les conditions qui influencent cette propriété ; ils ont réussi à perfectionner la technique à un tel point qu'elle est encore universellement employée. Le tableau I nous donne une idée générale de la nature des protéines précipitées à des concentrations différentes de sulfate d'ammonium. Pour avoir des fractions plus homogènes, on doit procéder à des purifications subséquentes de la façon suivante (157) :

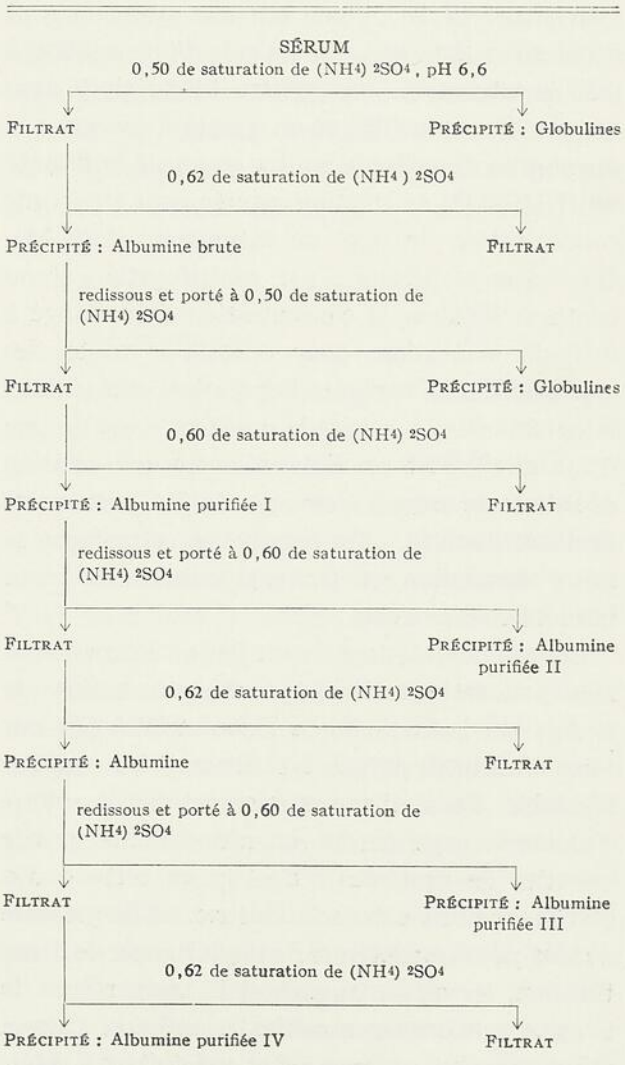
i) *Séparation de l'albumine.* A un volume connu de sérum, on ajoute un volume égal d'une solution saturée de sulfate d'ammonium (4,1 M). On mélange le tout et on laisse reposer dans la glacière durant une demi-heure. La plus grande partie des globulines sont précipitées et éliminées ensuite par filtration. Si le liquide surnageant reste encore trouble, on continue l'opération jusqu'à l'obtention d'un filtrat clair. On ajoute la quantité nécessaire de solution saturée de sulfate d'ammonium afin d'augmenter la concentration du filtrat jusqu'à 0,62 de saturation (2,57 M). On agite ensuite vigoureusement. La solution devient alors fortement trouble. On vérifie au microscope s'il renferme des petits cristaux. Dans le cas contraire, il s'agit d'un précipité amorphe ; on le redissout en ajoutant un peu d'eau distillée et on le précipite de nouveau. Lorsque les cristaux d'albumine apparaissent, on laisse la cristallisation se poursuivre à la température du laboratoire pendant 24 heures. Une centrifugation à faible vitesse est suffisante pour séparer les cristaux du mélange.

ii) *Purification de l'albumine.* On dissout l'albumine cristallisée dans un peu d'eau distillée froide (4°C.). On ajoute ensuite un volume égal de solution saturée de sulfate d'ammonium. Le précipité obtenu est éliminé par centrifugation et par filtration. La concentration du filtrat est ensuite ajustée à 0,60 de saturation (2,50 M), par addition de sulfate d'ammonium en solution saturée. Les cristaux d'albumine formés sont séparés par centrifugation à faible vitesse. On redissout l'albumine dans un peu d'eau distillée et on cristallise de nouveau en ajoutant une quantité suffisante de sulfate d'ammonium pour atteindre 0,52 de saturation (2,57 M). On répète ces opérations au moins deux fois. L'albumine ainsi purifiée est ensuite dialysée contre une solution de sulfate de sodium à cinq pour mille puis contre de l'eau distillée pour enlever le sel d'ammonium. On vérifie sa pureté à l'électrophorèse sur papier et à l'aide de réactions immunologiques.

Le tableau II résume toutes les étapes de l'extraction de l'albumine du mélange protéique.

TABLEAU II

Séparation de l'albumine (157)



iii) *Séparation des γ-globulines* (43). A chaque 100 ml de sérum, on ajoute 58 ml d'eau distillée, 40 ml d'une solution saturée de $(NH_4)_2SO_4$ et deux ml de H_2SO_4 normal (N) pour obtenir un pH de 6,0.

On introduit à travers une membrane de cellophane, la solution saturée de $(NH_4)_2SO_4$ dans le sérum jusqu'à l'obtention d'une concentration de 0,34 de saturation (environ 1,39 M). On agite vigoureusement et on laisse reposer dans la glacière pour 24 heures. Le précipité obtenu est ensuite séparé par centrifugation et lavé plusieurs fois avec une solution de $(NH_4)_2SO_4$ à 0,34 de saturation.

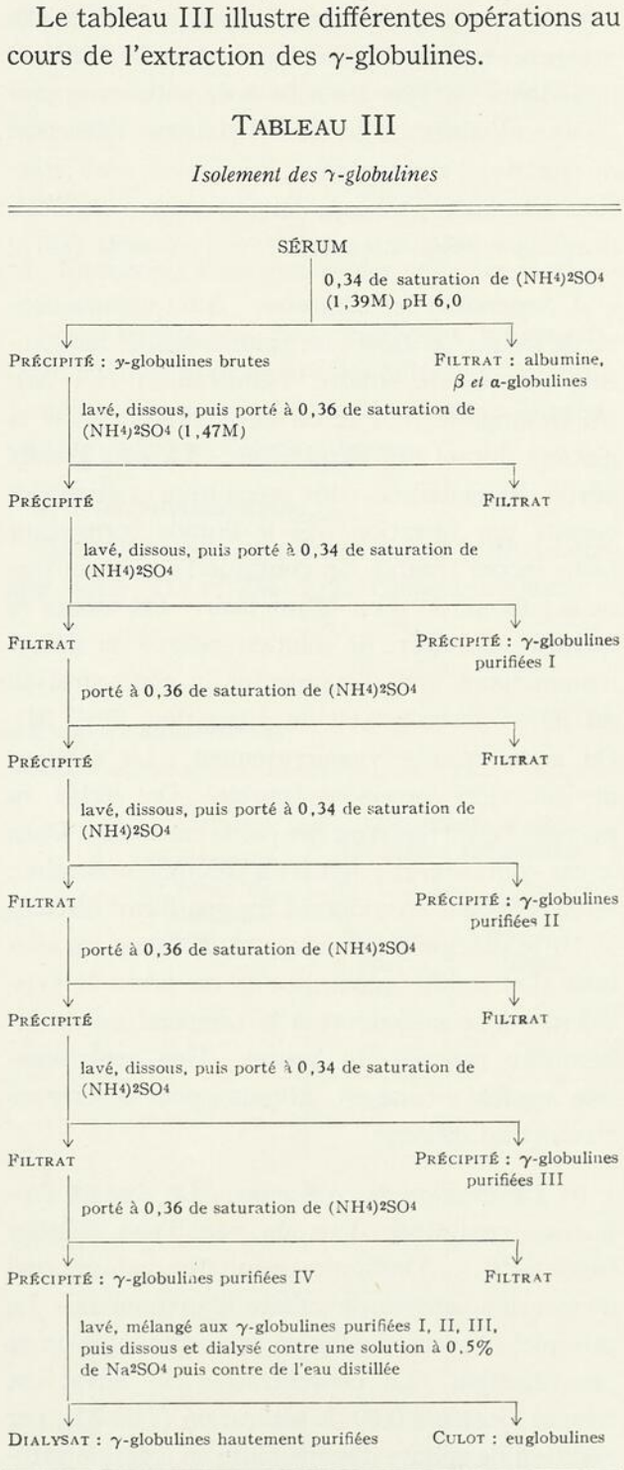
iv) *Purification des γ-globulines.* On dissout le précipité dans 50 ml d'eau distillée et on augmente la concentration de la solution à 0,36 de saturation à l'aide d'une solution saturée de $(NH_4)_2SO_4$ (environ 1,47 M). Les cristaux obtenus sont lavés au moins deux fois à l'aide d'une solution à 0,36 de saturation. On redissout le précipité dans un peu d'eau distillée et on ajoute à travers une membrane de cellophane une quantité suffisante de $(NH_4)_2SO_4$ en solution saturée pour avoir une concentration de 0,34 de saturation (1,39 M). On sépare le précipité par centrifugation et on continue à élever la concentration du mélange à 0,36 de saturation, pour cristalliser toutes les γ-globulines. On répète l'opération encore deux fois. On délaye ensuite le précipité dans un peu d'eau distillée et on dialyse contre une solution de sulfate de sodium à cinq pour mille, puis contre de l'eau distillée. On élimine de cette façon le sel d'ammonium et les euglobulines qui sont insolubles dans l'eau.

Les γ-globulines contenant des anticorps, séparées par cette technique, subissent ensuite le titrage par la méthode de Dean et Webb et leur taux d'azote protéique est déterminé au microkjeldahl. La méthode d'isolement par le sulfate d'ammonium permet la séparation d'une grande quantité de protéines ; c'est pour cette raison qu'elle est utilisée dans l'industrie. Elle présente de plus, pour les protéines moins de danger de dénaturation, lorsqu'on travaille à la température de la pièce, que certaines méthodes utilisant l'alcool éthylique (42), comme agent précipitant. Mais elle comporte l'inconvénient de renfermer de l'azote, ce qui rend indispensable une dialyse complète avant tout dosage quantitatif. Il en résulte de cette dialyse une dilution suffisamment forte pour que cela devienne un empêchement majeur à l'extraction protéique par cette méthode lorsqu'il s'agit d'une petite quantité de protéines.

Le tableau III illustre différentes opérations au cours de l'extraction des γ-globulines.

TABLEAU III

Isolement des γ-globulines



b) *Electrophorèse :*

Certaines particules colloïdales chargées possèdent la propriété de se déplacer sur un champ électrique. Ce phénomène est connu depuis longtemps par les chimistes. Mais son application dans la biochimie ne s'est effectuée que récemment. En effet, les travaux de Hardy (102) ont permis de constater que plusieurs matériels biologiques comme les protéines, les enzymes, etc., montrent des mobilités électrophorétiques caractéristiques qui dépendent largement du pH de la solution. C'est Tiselius (231) qui a mis au point l'appareil portant son nom, qui permet de séparer et de mesurer ensuite les différentes fractions protéiques, dans une solution donnée. D'autres techniques beaucoup plus simples ont été introduites par la suite ; on remarque parmi elles, l'électrophorèse sur papier qui a gagné une popularité telle que son emploi devient maintenant routinier dans la plupart des laboratoires de chimie et de biologie ; il y a en outre l'électrophorèse en milieu gélifié qui possède un pouvoir séparateur beaucoup plus grand.

i) *Electrophorèse sur papier.* Nous employons une cellule du type Durrum perfectionnée par Williams (245) et fabriquée par la firme Spinco-Beckmann Instruments, Inc. Pour la détermination de la distribution proportionnelle des protéines sériques, on introduit 0,01 ml de sérum frais au milieu du papier filtre n° 300-846, de dimension 3 cm×30 cm, à l'aide d'un applicateur capillaire. On met un courant électrique de six milliampères à travers une solution de tampon de véronal sodique à pH 8,6 et de force ionique 0,075, pour une durée de 18 heures. On sèche ensuite les papiers dans le four à 110°C., durant 15 minutes et on les colore au bromophénol. Lorsque la coloration est terminée, on assèche les papiers à l'aide de buvards et on les retourne dans le four pour 15 minutes. On passe ensuite aux vapeurs d'ammoniaque pour rendre l'intensité de la coloration maximale et on détermine la proportion des différentes fractions protéiques à l'aide d'un densitographe électrique de marque Analytrol RB.

Cette technique permet la séparation rapide des principales protéines sériques qui se présentent d'une façon assez homogène. Mais, quand il s'agit des extraits tissulaires, la plupart des protéines ne migrent pas et forment un dépôt assez épais à l'endroit de l'application, ce qui rend difficile l'analyse de leur distribution proportionnelle. Ainsi, pour le sérum, l'électrophorèse sur papier, surtout lorsqu'elle se fait avec des appareils automatiques, donne toujours des résultats reproductibles (130). Nous l'employons principalement dans la détermination du taux des polyosides liés à différentes fractions protétiques du sérum.

ii) *Electrophorèse en milieu gélifié.* Ce procédé n'a été introduit qu'en 1950 (86), mais il s'est rapidement répandu grâce aux travaux de Grabar et son équipe (89, 90 et 91). Pour nos études analytiques, nous nous servons d'une cellule du type Grassmann (93) remplie à moitié par une solution de barbital sodique de pH 8,6 et de force ionique 0,050. Le milieu gélifié est préparé à partir de l'Agar spécial de la Compagnie Difco suivant la formule :

Agar	15,0 g
Merthiolate	0,1 g
Tampon barbital	1 000 ml

On place le tout dans un bain-marie bouillant en agitant continuellement pour dissoudre la gélose. On refroidit ensuite à 60°C. et on verse la solution gélifiée sur des plaques photographiques propres, de dimension 8×10 cm, précédemment recouvertes d'une mince couche de gélose à 0,1 pour cent et placées horizontalement dans une cuvette appropriée. Lorsque la gélose s'est complètement solidifiée, son épaisseur atteint environ quatre mm ; on découpe la plaque et on la place dans la cellule à électrophorèse de façon qu'elle se trouve à cheval entre deux compartiments contenant le tampon barbital avec lequel elle est en contact à l'aide du papier filtre soudé à ses deux extrémités avec de la gélose. On fait un trou dans la gélose, au milieu de la plaque, à l'aide d'un emporte-pièce. On y introduit ensuite le sérum à analyser, mélangé précédemment à la solution gélifiée. On couvre la cellule

et on fait passer un courant électrique de 40 milliampères durant trois heures.

L'opération finie, on fixe immédiatement les protéines dans l'alcool acétique à cinq pour cent (alcool 70°). La plaque de gélose est asséchée ensuite dans l'incubateur à 37°C.

Pour la coloration des protéines, nous utilisons une solution glycérinée d'azocarmin ou d'amidoschwartz à 0,1 pour cent. L'électrophorégramme ainsi obtenu sert de négatif pour le développement des photographies et peut être conservé pendant des années, comme des lames histologiques (234 et 235).

Cette méthode nous donne de très belles séparations : cela s'explique par le fait qu'en plus de la charge électrique, d'autres paramètres importants entrent en jeu dans la migration des protéines à travers le gel, comme par exemple leur dimension et leur forme. Par contre, on rencontre encore les mêmes désavantages que dans l'électrophorèse sur papier, mais à un degré moindre, quand il s'agit de protéines tissulaires qui forment un dépôt autour du point de départ. Mais pour une étude analytique qualitative du sérum, cette technique montre une supériorité indiscutable sur la première, parce qu'elle réalise une meilleure résolution, ce qui rend possible la détection des anomalies qu'on peut difficilement percevoir si on emploie le papier filtre comme support de migration électrophorétique. La gélose, dont la structure chimique reste encore discutable (139), contient des glucides comme impuretés, que l'on ne peut pratiquement pas éliminer ; c'est pour cette raison que son emploi est bien limité dans le cas de glycoprotéines dont la coloration ou l'identification et la détermination quantitative qui s'ensuit, presentent une foule d'erreurs possibles. On lui préfère toujours l'électrophorèse sur papier et les méthodes microchimiques.

A côté de ces inconvénients, la gélose offre un milieu favorable à des réactions immunologiques de précipitation entre l'antigène séparé par l'électrophorèse et l'immunsérum correspondant ou vice versa. La combinaison de ces deux techniques constitue un moyen valable et précieux même, pour les immunologistes, dans l'identification de différents systèmes antigène-anticorps (89).

2. Extraction des protéines solubles à partir d'un tissu

L'étude qualitative des protéines tissulaires nécessite en premier lieu, leur extraction des tissus avec des solvants appropriés. Étant donné que les réactions immunologiques de précipitation s'effectuent plus facilement en milieu salin isotonique, nous employons donc une solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent pour extraire les protéines solubles des tissus, suivant la technique décrite par Kessel (128), avec quelques modifications dans le but d'obtenir un meilleur rendement.

L'animal utilisé dans l'expérience est d'abord saigné à blanc, par décapitation. L'organe ou le tissu dont on veut extraire les protéines, est ensuite perfusé avec du soluté salin jusqu'à disparition complète des traces de sang. On le coupe en petits morceaux et on commence immédiatement le broyage dans un homogénéiseur électrique muni d'une lame de rasoir et tournant à 24 000 tours à la minute durant environ 30 secondes. Les membranes cellulaires sont pratiquement détruites par cette opération qui libère les protéines de leur complexe tissulaire, pour favoriser leur dissolution dans le solvant salin. On ajuste le volume de l'homogénéisat pour avoir la proportion 1:2 (un gramme de tissu pour deux ml de solution saline) et on centrifuge à une vitesse de 30 000 tours par minute durant une heure à 4°C. (centrifugeuse analytique Spinco). La couche supérieure blanchâtre de graisse est tout de suite rejetée, la partie surnageante limpide est soigneusement prélevée et soumise directement à des réactions immunologiques. On détermine le taux d'azote protéique dans l'extrait ainsi obtenu, par microkjeldahl. Pour le foie, ce taux varie de 4,2 à 4,6 mg d'azote par ml d'extrait et pour la tumeur de Walker de 2,5 à 3,0 mg d'azote. Cette technique a l'avantage d'être extrêmement rapide, ce qui élimine la possibilité des modifications *post-*

mortem et, par conséquent, empêche la dénaturation protéique qui se produit par suite de ces réactions. Par contre, le procédé mécanique provoque toujours une élévation de température surtout à haute vitesse, une des causes fréquentes de la modification protéique. Cette difficulté peut être facilement surmontée lorsqu'on manipule dans une chambre réfrigérée ou que l'homogénéisation se fait dans un bain de glace (168). D'autres inconvénients surgissent quand il s'agit de conserver les extraits tissulaires dont les protéines sont très instables ; elles précipitent facilement, même à la température de la glacière. Gardées dans le congélateur, elles forment un dépôt lorsqu'on dégèle leur solution. C'est pour cette raison que nous employons toujours l'extrait frais dans nos expériences, ce qui élimine une foule d'erreurs possibles et prévient des incidents souvent désagréables.

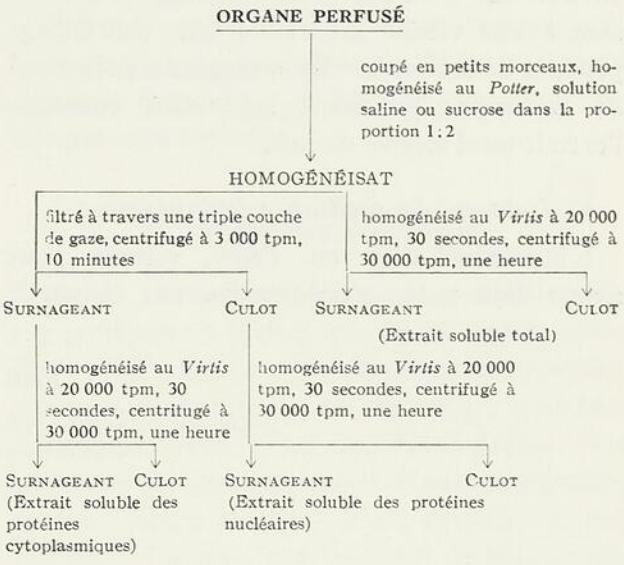
3. *Fractionnement des éléments cellulaires et de leurs protéines solubles*

La première méthode systématique d'isolement a été introduite par Behrens (18) ; elle fut mise à profit par d'autres auteurs (19, 92 et 111) dans l'étude des particules subcellulaires. Depuis lors, des modifications notables ont été apportées dans le but de rendre plus efficace et parfait l'isolement des fractions subcellulaires, suivant l'objet de l'étude qu'on veut effectuer, à savoir l'activité, la composition, la forme ou l'apparence des éléments cellulaires (56, 114, 169, 188 et 212). Afin de déterminer le médium approprié à l'isolement des fractions et aux réactions immunologiques, nous avons choisi le soluté physiologique et non pas la solution isotonique de sucrose (0,25 M), des essais préliminaires (tableau IV) nous ayant montré que le sucrose inhibe les réactions immunologiques et que la présence de NaCl les favorise (30). Nous reviendrons plus tard sur le sujet, dans la partie expérimentale.

Nous employons donc le technique d'isolement des particules intracellulaires hépatiques suggérée par Schneider et Hogeboom (212), en nous servant d'une solution isotonique de chlorure de sodium comme solvant et milieu de support. Les opérations s'effectuent dans une chambre refrigérée à 4°C., dans le but de prévenir l'effet de la chaleur sur la composition des particules cellulaires et sur leur nature protéique.

TABLEAU IV

Isolement préliminaire des protéines solubles tissulaires



Remarques : L'homogénéiseur *Potter* a l'avantage de briser les cellules sans endommager les noyaux ou les mitochondries (56).
L'homogénéiseur électrique *Virtis* muni d'une lame de rasoir est capable, à haute vitesse, de détruire la membrane nucléaire et les mitochondries (22, 103 et 169).

L'animal, à jeun depuis 18 heures, est mis à mort par décapitation et saigné à blanc. Le foie est rapidement prélevé, perfusé et coupé en petits morceaux à l'aide de ciseaux. On procède ensuite à une homogénéisation au *Potter* en solution isotonique de sucrose, dans la proportion 1:3 (un gramme de tissu pour trois ml de solvant). L'homogénéisat est filtré à travers une triple couche de gaze pour le débarrasser de ses débris et des cellules intactes. On obtient ainsi une suspension subcellulaire qui sert de matériel initial pour toutes les opérations subséquentes (tableau V).

a) Isolement des protéines soluble totales :

On prélève une partie de l'homogénéisat total et on passe à l'homogénéiseur électrique *Virtis* tournant à 10 000 tpm durant 30 secondes. Les

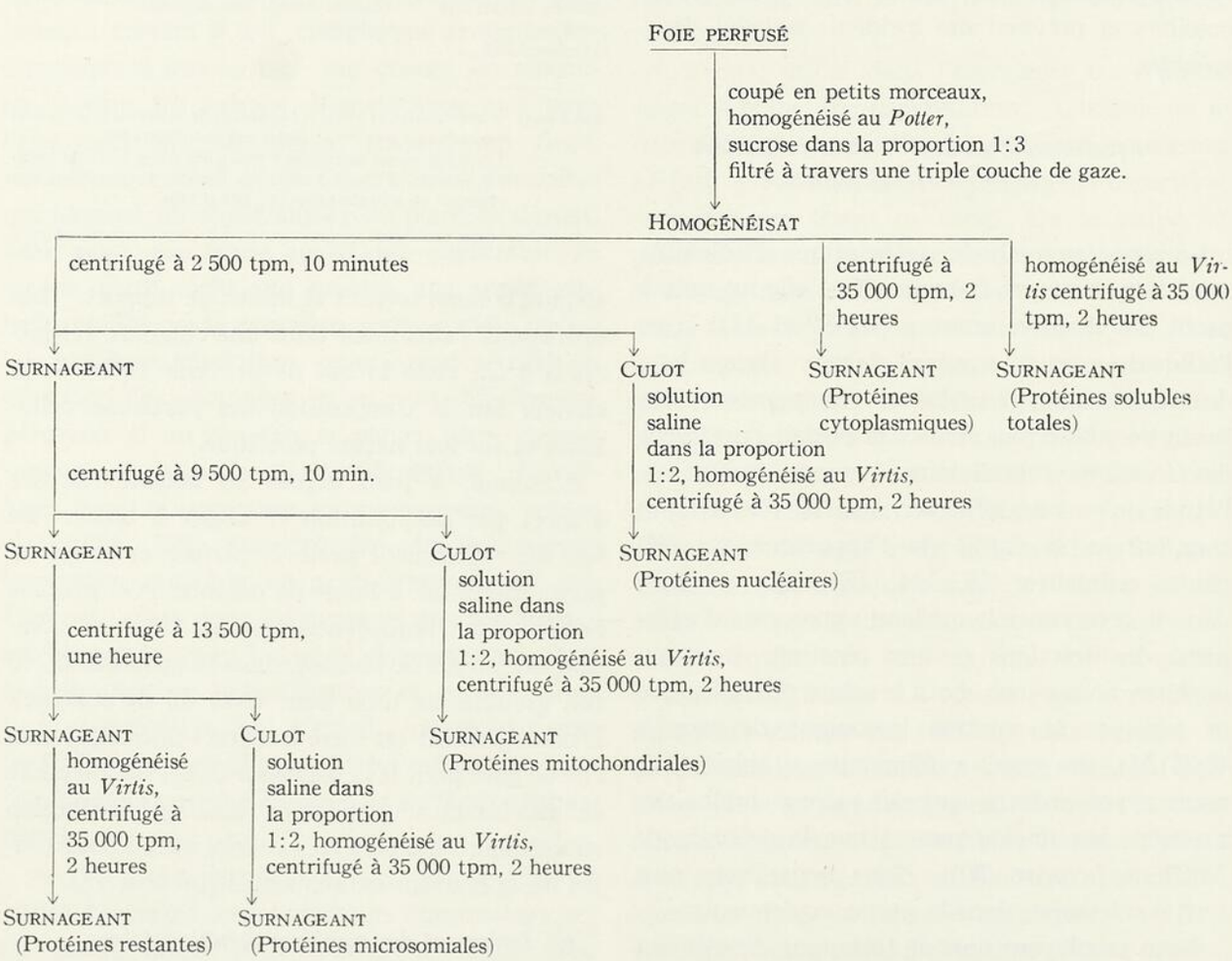
membranes cellulaires étant détruites, ceci favorise la dissolution des protéines qui ont été partiellement emprisonnées jusqu'à ce moment. Après environ une demi-heure, on centrifuge la suspension à une vitesse de 35 000 tpm (120 000 g) pendant deux heures. Le surnageant, débarrassé de la couche graisseuse supérieure, constitue l'extrait total soluble du foie.

b) Isolement des protéines cytoplasmiques :

L'homogénéisation au *Potter*, comme nous avons déjà noté, n'endommage pas la partie nucléaire, mais brise suffisamment les cellules pour libérer tous ses constituants. Une simple centrifugation à 35 000 tpm pendant deux heures, est suffisante pour séparer les protéines cytoplasmiques du reste qui forme le culot. Pour vérifier s'il y a contamination due aux noyaux, nous faisons une analyse qualitative de l'acide désoxyribonucléique par la réaction de Dische et un examen microscopique d'une goutte de surnageant. Une réaction ou un examen négatif fournit une preuve évidente de l'absence des particules nucléaires. Par contre, le solvant aqueux provoque

TABLEAU V

Isolement des éléments cellulaires et de leurs protéines solubles
(d'après Schneider et Hogeboom)



Remarque : L'emploi d'une solution à 0,9% de NaCl dans l'extraction finale des protéines solubles provenant de différents éléments cellulaires favorise l'analyse immunologique subséquente de ces extraits (30).

toujours une fuite de substances solubles nucléaires dans la partie cytoplasmique, ce que nous devrons considérer dans l'interprétation des résultats.

c) Isolement des protéines solubles nucléaires :

On centrifuge tout le reste de l'homogénéisat à 2 500 tpm (600 g) durant 10 minutes. Le surnageant est gardé dans la glace pour d'autres séparations. On lave les noyaux avec du sucrose et on le centrifuge de nouveau. Le liquide surnageant écarté, on délaye le culot dans un peu de solution saline et on passe à l'homogénéiseur électrique *Virtis* durant 30 secondes à 20 000 tpm. A la suite de cette opération, la membrane nucléaire est détruite, favorisant la dissolution des protéines qui se trouvent à l'intérieur du noyau. Les débris du dernier sont rapidement éliminés par centrifugation à 35 000 tpm durant deux heures. On obtient ainsi des protéines nucléaires dans un surnageant limpide.

d) Isolement des protéines solubles mitochondriales :

Le surnageant provenant de l'isolement des noyaux est immédiatement soumis à une centrifugation à 9 500 tpm (8 500 g) durant 10 minutes. Le culot est lavé avec du sucrose et centrifugé de nouveau. On délaye ensuite les mitochondries dans un peu de solution saline et on fait une homogénéisation au *Virtis* durant 30 secondes à 20 000 tpm. On laisse reposer 30 minutes et on centrifuge à 35 000 tpm durant deux heures. On prélève le surnageant qui contient les protéines solubles mitochondriales.

e) Isolement des protéines solubles provenant des particules submicroscopiques :

On centrifuge le surnageant provenant de la séparation des motochondries, à 13 500 tpm (18 000 g) durant une heure. Les particules précipitées sont ensuite délayées dans de la solution saline et passées à l'homogénéiseur électrique *Virtis* durant 30 secondes, à 20 000 tpm. Par centrifugation à 35 000 tpm durant deux heures, on obtient une solution claire de protéines solubles.

Le surnageant résultant de la première centrifugation à 13 500 tpm, subit aussi une homogénéisation au *Virtis*, pour être ensuite centrifugé à 35 000 tpm pendant deux heures. Il constitue la dernière fraction contenant les protéines solubles restantes.

Avant de procéder à des réactions immunologiques, on fait la détermination du taux d'azote protéique dans toutes les fractions tissulaires isolées par cette méthode.

4. *Dosage des glycoprotéines*

Depuis la mise en évidence des glucides liés aux protéines du plasma à la fin du dernier siècle (172 et 191), très peu de connaissances nouvelles ont été acquises au sujet de leur nature et de leur composition jusqu'à ces dernières années. Des méthodes plus perfectionnées d'isolement protéique ont rendu possible l'étude détaillée de ces glucides. De plus, des nouvelles techniques de dosage, comme par exemple, celle de Sørensen et Haugaard (226) à l'orcinol, de Mokrasch (170) à l'anthrone, de Gurin et Hood (98) au carbazole, et enfin de Badin et collaborateurs (10) au tryptophane, ont été introduites dans l'analyse qualitative et quantitative de ces sucres.

Ainsi, on sait maintenant que les glycoprotéines plasmatiques renferment des hexoses, galactose et mannose, des hexosamines, glucosamine et galactosamine, du fucose et de l'acide sialique. Les hexoses, à eux seuls, constituent presque la moitié du taux total des glucides liés aux glycoprotéines, où le rapport galactose sur mannose est approximativement 1:1 (213 et 228).

Nous employons une solution de 1-tryptophane à un pour cent comme réactif pour la détermination du taux des polyosides liés aux protéines sériques selon la technique décrite par Shetlar et ses collaborateurs (219). Pour la distribution proportionnelle des glycoprotéines, nous recourons à la réaction périodique de Schiff pour colorer les polyosides liés et fixés sur le papier après l'électrophorèse (133).

a) Procédé :

Le sérum est dilué 1:2 avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent. On prélève

0,2 ml de sérum dilué et on laisse tomber goutte par goutte dans 10 ml d'alcool absolu. Le précipité obtenu est séparé par centrifugation et lavé deux fois avec de l'alcool absolu. On décante et on renverse le tube pour se débarrasser de l'alcool.

Un ml d'eau distillée et sept ml d'acide sulfurique à 77 pour cent v/v sont alors ajoutés au résidu dans le tube. On laisse ensuite reposer à la température de la chambre durant 10 minutes. On refroidit ensuite la solution dans un bain de glace durant cinq minutes et on laisse reposer à la température du laboratoire pendant 20 minutes. La lecture de la coloration est faite à la longueur d'ondes de 500 μ en comparant avec une solution témoin contenant tous les réactifs sauf les sucres, et traitée de la même façon.

La courbe standard est préparée à l'aide d'une solution équimoléculaire de d-galactose et de d-mannose. On détermine ainsi la concentration en polyosides non glucosaminés parce que la glucosamine n'a qu'une faible influence sur la lecture à 500 μ, augmentant seulement de un pour cent le taux d'absorption (159).

b) Electrophorèse :

Les conditions électrophorétiques sont les suivantes : tampon de barbital sodique de force ionique 0,075, pH 8,6, courant électrique de six milliampères durant 18 heures. Pour avoir une coloration suffisamment foncée, afin de faciliter l'analyse quantitative subséquente, nous appliquons 0,090 ml de sérum à chaque papier à électrophorèse. L'opération finie, on fixe les protéines sur le papier, dans un four à 110°C. On rince ensuite les électrophorégrammes dans de l'alcool éthylique à 95 pour cent pour se débarrasser des sucres libres et des acides aminés (glucose, glycogène, sérine et thréonine), qui pourraient contaminer la coloration. L'acide périodique est alors employé pour oxyder les groupements aldéhydes du polyoside conjugué, afin de favoriser l'action colorante de la fuchsine basique par la suite (25).

On détermine ensuite les proportions des glycoprotéines fixées sur le papier à électrophorèse, à l'aide d'un densitographe électrique de marque Analytrol RB.

B. MÉTHODES IMMUNOLOGIQUES

1. *Préparation des suspensions antigéniques*

Pour les besoins de nos études immunologiques, nous procédons à l'immunisation de lapins adultes avec des injections de sérum et d'extraits solubles provenant soit de la tumeur, soit du foie de rat normal, préparés de manières différentes (73 et 109) afin de stimuler la production des anticorps correspondants. Nous distinguons trois types de solutions antigéniques :

a) Les solutions fraîches qui ne subissent aucun traitement et qui renferment le sérum à l'état naturel ou les extraits solubles de tissus, isolés suivant la méthode de Kessel, telle que décrite dans la partie précédente ;

b) Les antigènes sous forme poudreuse, provenant de la lyophilisation des solutions mentionnées plus haut, que l'on dissout dans une quantité déterminé de soluté physiologique avant l'injection ;

c) Les suspensions antigéniques préparées en présence de l'hydroxyde d'aluminium employé comme adjuvant, d'après la technique de Hektœn et Welker (109), que nous décrivons dans le paragraphe suivant :

L'hydroxyde d'aluminium, sous forme gélatineuse et purifié produit par la compagnie Fisher, est ajouté dans la solution antigénique fraîche pour précipiter toutes les protéines. On agite vigoureusement le mélange pour favoriser l'absorption des antigènes sur les particules de l'hydroxyde d'aluminium et on centrifuge. Le surnageant, qui devrait donner un test négatif avec les réactifs de protéines, est écarté. On y ajoute alors une quantité déterminé de soluté salin pour faire une suspension, à concentration d'azote protéique connue ; cette détermination du taux d'azote protéique au microkjeldahl, dans les solutions antigéniques fraîches, ayant été faite avant le traitement à l'hydroxyde d'aluminium.

2. *Production des immunsérums*

Des lapins adultes, jugés sains, ont été utilisés dans la production des immunsérums ; les immun-

VICHY CÉLESTINS

EAU MINÉRALE ALCALINE NATURELLE, PROPRIÉTÉ DE L'ÉTAT FRANÇAIS.

FOIE, VOIES BILIAIRES
VOIES DIGESTIVES
ÉQUILIBRE DE LA
NUTRITION

LE TONIQUE MINÉRAL TOUT INDIQUÉ DANS LES SOINS POST-OPÉRATOIRES

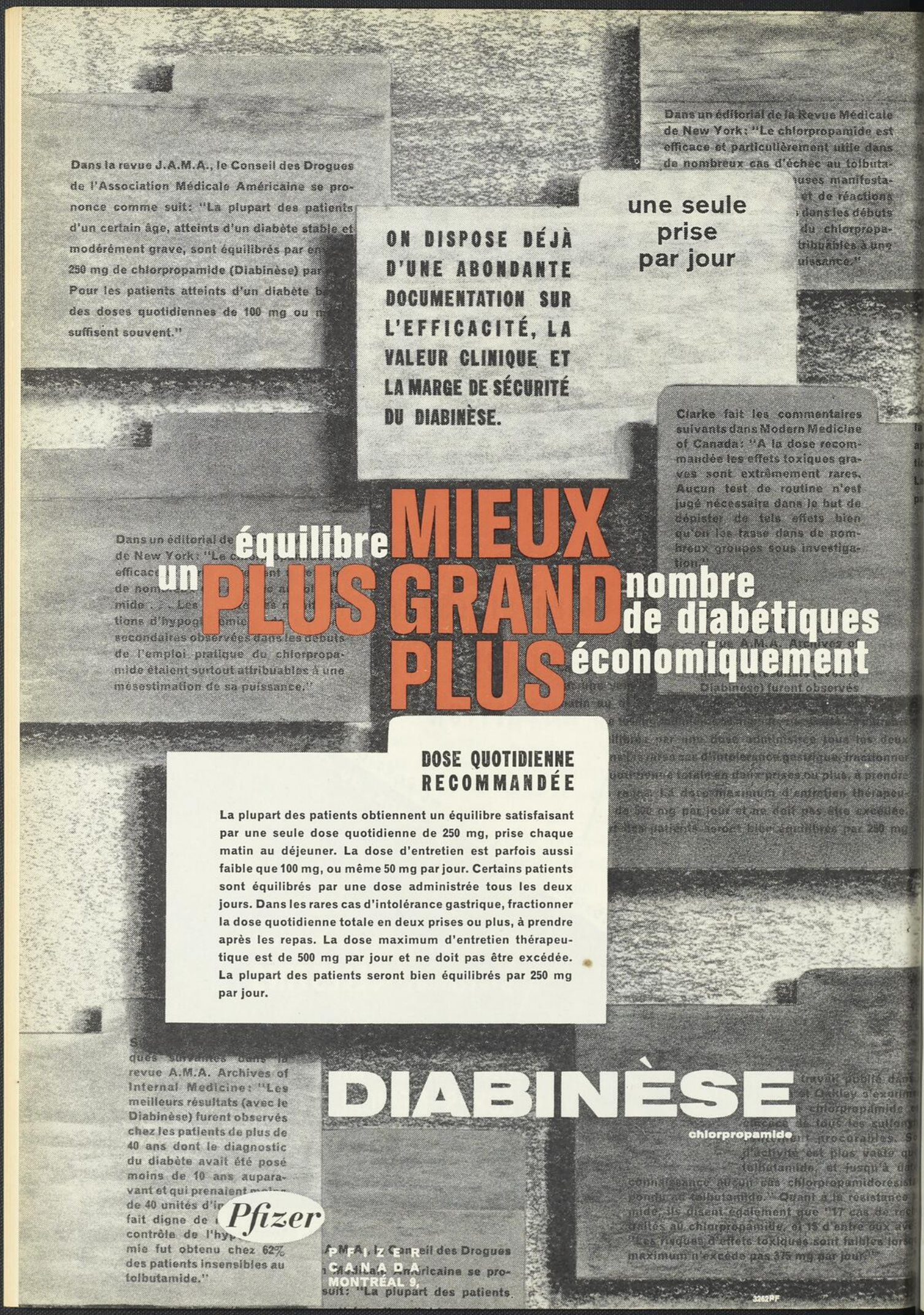
A jeun, aux repas, au coucher

Méfiez-vous des substitutions
prescrivez **CÉLESTINS**

RECOMMANDÉE PAR
LE CORPS MÉDICAL
DANS LE MONDE ENTIER

Importateurs: **HERDT & CHARTON, Inc., 2245, rue Viau, Montréal.**

(12)


Dans la revue J.A.M.A., le Conseil des Drogues de l'Association Médicale Américaine se prononce comme suit: "La plupart des patients d'un certain âge, atteints d'un diabète stable et modérément grave, sont équilibrés par en... 250 mg de chlorpropamide (Diabinèse) par... Pour les patients atteints d'un diabète b... des doses quotidiennes de 100 mg ou m... suffisent souvent."
Dans un éditorial de la Revue Médicale de New York: "Le chlorpropamide est efficace et particulièrement utile dans de nombreux cas d'échec au tolbuta... ...uses manifesta... ...et de réactions ...dans les débuts ...du chlorpropa... ...tribuables à une ...uissance."
ON DISPOSE DÉJÀ D'UNE ABONDANTE DOCUMENTATION SUR L'EFFICACITÉ, LA VALEUR CLINIQUE ET LA MARGE DE SÉCURITÉ DU DIABINÈSE.
une seule prise par jour
Clarke fait les commentaires suivants dans Modern Medicine of Canada: "A la dose recommandée les effets toxiques graves sont extrêmement rares. Aucun test de routine n'est jugé nécessaire dans le but de dépister de tels effets bien qu'on les fasse dans de nombreux groupes sous investigation."
Dans un éditorial de... de New York: "Le c... efficace... de nom... mide... Les... tions d'hypog... secondaires observées dans les débuts de l'emploi pratique du chlorpropamide étaient surtout attribuables à une mésestimation de sa puissance."
équilibre
un MIEUX
PLUS GRAND nombre de diabétiques
PLUS économiquement
Diabinese) furent observés
...par une dose administrée tous les deux ...les rares cas d'intolérance gastrique, fractionner ...pour une totale en deux prises ou plus, à prendre ...re les repas. La dose maximum d'entretien thérapeu... ...de 500 mg par jour et ne doit pas être excédée. ...des patients seront bien équilibrés par 250 mg
DOSE QUOTIDIENNE RECOMMANDÉE
La plupart des patients obtiennent un équilibre satisfaisant par une seule dose quotidienne de 250 mg, prise chaque matin au déjeuner. La dose d'entretien est parfois aussi faible que 100 mg, ou même 50 mg par jour. Certains patients sont équilibrés par une dose administrée tous les deux jours. Dans les rares cas d'intolérance gastrique, fractionner la dose quotidienne totale en deux prises ou plus, à prendre après les repas. La dose maximum d'entretien thérapeutique est de 500 mg par jour et ne doit pas être excédée. La plupart des patients seront bien équilibrés par 250 mg par jour.
...ques suivantes dans la revue A.M.A. Archives of Internal Medicine: "Les meilleurs résultats (avec le Diabinèse) furent observés chez les patients de plus de 40 ans dont le diagnostic du diabète avait été posé moins de 10 ans auparavant et qui prenaient moins de 40 unités d'in... fait digne de ... contrôle de l'hyp... mie fut obtenu chez 62% des patients insensibles au tolbutamide."
...travaux publiés dans ...et Oakley s'exprim... ...chlorpropamide ...de tous les cultivars ...rement procurables. S... ...d'activité est plus vaste qu... ...tolbutamide, et jusqu'à d... ...connaissance aucun cas chlorpropamidorésist... ...pondu au tolbutamide." Quant à la resistance ...mide, ils disent également que "17 cas de rec... ...dités au chlorpropamide, et 15 d'entre eux av... ...Les risques d'effets toxiques sont faibles lors... ...maximum n'excède pas 375 mg par jour."
DIABINÈSE
chlorpropamide
Pfizer
PFIZER CANADA MONTRÉAL 9,
...Conseil des Drogues ...Américaine se pro... ...suit: "La plupart des patients
3362PF

sérums de lapin possèdent l'avantage sur ceux de cheval, de cobaye ou de poulet, d'être doué d'un grand pouvoir précipitant (30) ; ce qui rend la réaction immunologique plus sensible et, par conséquent, facilite nos études qualitatives des systèmes antigène-anticorps. Le taux sanguin d'anticorps précipitants varie sensiblement d'un animal à l'autre et dépend largement de la quantité d'antigène injecté, des voies d'introduction et aussi du moment du prélèvement de l'immunsérum. Par suite de plusieurs essais que nous devions faire d'une façon assez arbitraire, nous avons réussi à produire des immunsérums assez riches, d'après le procédé suivant :

Un nombre de trois à cinq lapins adultes reçoivent chacun une première injection intraveineuse d'une solution fraîche et limpide d'antigènes contenant 100 mg de protéines. Au début des deux semaines suivantes, on donne sucecssivement une injection intrapéritonéale et intramusculaire : la première renferme 100 mg d'antigènes lyophilisés et dissous dans le soluté physiologique, la deuxième 50 mg, sous forme de suspension adsorbée sur les particules de l'hydroxyde d'aluminium. On laisse reposer les animaux pendant une semaine et on donne deux dernières injections intraveineuses totalisant une quantité de 100 mg d'antigènes (protéines) dans l'espace de 48 heures.

La saignée est faite après cinq jours. L'immunsérum, qui possède le plus haut titre d'anticorps, sera alors utilisé dans les réactions immunologiques et conservé ensuite dans le congélateur électrique, pour des études subséquentes.

La figure 1 indique le calendrier d'immunisation et illustre en même temps l'utilisation des immunsérums dans différentes études immunologiques effectuées au cours de nos expériences.

3. *Détermination du titre des anticorps*

L'immunsérum obtenu des lapins sensibilisés subit immédiatement après son prélèvement, la détermination quantitative de la teneur en anticorps suivant la méthode de Dean et Webb (47), modifiée par Boyd (31) :

Dans une série de petits tubes à essais de deux ml, contenant chacun 0,5 ml de sérum physio-

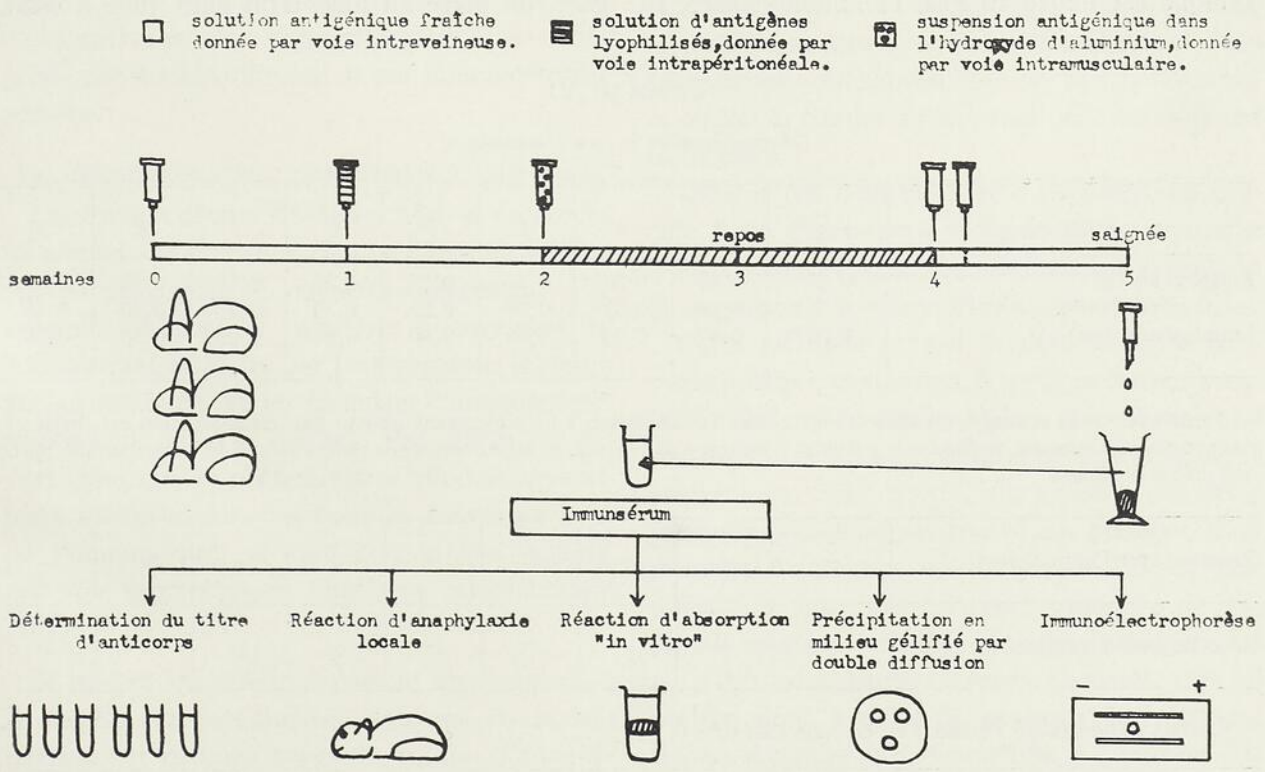


Figure 1. — Calendrier d'immunisation et utilisation de l'immunsérum dans différentes réactions immunologiques.

logique, on procède à des dilutions harmoniques ou en progression géométrique, de la façon suivante : on ajoute dans le premier tube 0,5 ml d'une solution antigénique dont on connaît le taux d'azote protéique (antigènes). On mélange soigneusement en aspirant et en refoulant le liquide dans la pipette de un ml, graduée au 0,1 ml ; avec la même pipette, on prélève 0,5 ml de cette solution et on transfère au deuxième tube ; on répète les mêmes opérations jusqu'au dernier tube où la dilution est la plus grande (contenant la plus faible quantité d'antigènes). On ajoute alors dans tous les tubes en commençant par le dernier, 0,5 ml d'immunsérum correspondant, préalablement dilué au dixième. L'addition doit se faire le plus rapidement possible. Après avoir bien mélangé les contenus, on note le temps d'apparition des floculats, qui doivent se présenter sous forme de petites particules visibles à l'œil nu, dans quatre ou cinq tubes. La proportion avec laquelle l'antigène réagit à l'optimum avec l'immunsérum est calculée à partir de la dilution du tube où la floculation a été la première à apparaître. Supposons que ce soit dans le tube où la solution antigénique est diluée 16 fois, et l'immunsérum 10 fois, le rapport optimum de l'antigène à l'immunsérum est donc :

$$\frac{16}{10} = 1,6$$

Connaissant la concentration en antigènes de la solution initiale, on peut calculer facilement le nombre de milligrammes d'antigène (ou d'azote protéique de l'antigène) nécessaire pour réagir à l'optimum avec un ml de sérum.

Détermination de la zone d'équivalence. L'optimum se trouve donc dans la zone d'équivalence où tout l'antigène et tout l'anticorps présents sont précipités, le surnageant n'a donc réagi ni avec l'antigène ni avec l'anticorps.

On détermine l'optimum comme précédemment, ensuite on prépare une série de tubes tel qu'indiqué dans le tableau VI.

Les tubes, ainsi remplis, sont bien agités et laissés dans la glacière pour la nuit. Ensuite on centrifuge le surnageant prélevé et on le divise en deux parties : l'une servant à la recherche de la présence d'un excès d'antigène et l'autre à celle d'un excès d'anticorps. Pour la détection d'antigène, on place au fond d'un petit tube à essai,

TABLEAU VI

Détermination de la zone d'équivalence

TUBE N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Antigène au 1/8	0,50*	0,40	0,35	0,30	0,25	0,20	0,15	0,10	0,05
Soluté physiologique	0,00*	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,45
Immunsérum pur	0,50*	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

Après avoir bien mélangé, on laisse se compléter la floculation. Le surnageant obtenu par centrifugation est divisé en deux parties. On essaie de déceler la présence d'antigène dans l'une, et celle d'anticorps dans l'autre ; la lecture se fait après une nuit à la glacière.

Réaction avec l'immunsérum	+	+	+	○	○	○	–	–	–
Réaction avec l'antigène	–	–	–	○	○	○	+	+	+

La zone d'équivalence s'étend donc du tube 4 au tube 6.

* Volumes exprimés en ml.

l'immunsérum pur et on y introduit une partie du surnageant, tout en le laissant couler doucement le long de la paroi afin d'empêcher le mélange. Une couche de précipité à l'interface indique la présence de l'antigène. Pour la détection d'anticorps, on place l'autre portion du surnageant au fond d'un tube à essai et on ajoute de la même façon que précédemment, la plus grande dilution d'antigène dans le tableau (tube n° 9) ; il se forme un précipité à l'interface s'il y a excès d'anticorps. La zone d'équivalence se situe dans les tubes où l'on ne décèle ni antigène, ni anticorps dans le surnageant. On détermine ainsi, pour un système d'antigène-anticorps donné, sa zone d'équivalence qui va servir plus tard de point de repère pour les réactions de précipitation en milieu gélifié et aussi pour l'immunoélectrophorèse.

4. *Réactions immunologiques*

Pour l'étude d'un système antigène-anticorps quelconque, il existe un grand nombre de techniques, soit *in vivo*, soit *in vitro*. Nous recourons, dans le premier cas, à une réaction d'anaphylaxie passive locale et dans le deuxième, à des réactions d'absorption en série et de précipitation en milieu gélifié par double diffusion et par immunoélectrophorèse.

a) *Réaction* in vivo *: anaphylaxie passive locale :*

La réaction décrite ici (185 et 186) se rapproche du phénomène d'Arthus (7) que plusieurs auteurs ont pu provoquer de manières différentes. Par exemple, on peut le transférer passivement en administrant au lapin, par voie veineuse, le sérum anti-ovalbumine, et en inoculant l'antigène correspondant dans le derme. Par contre, il est vrai aussi que le phénomène se produit inversement lorsqu'on fait des boutons dermiques avec de l'immunsérum et que l'on injecte ensuite, par voie intraveineuse, l'antigène correspondant (182).

Si la réaction d'Arthus dépend uniquement de la nature précipitante des anticorps et de leur fixation sur certains types de cellules, l'anaphyaxie locale, au contraire, peut être provoquée même avec des anticorps non précipitants et nécessite une période de latence pour se développer. Chez le cobaye, où des quantités minimes d'anticorps peuvent induire le phénomène d'anaphylaxie locale, la réaction d'Arthus s'y trouve facilement superposée, surtout quand il s'agit d'immunsérum de lapin (124). Pour objectiver le seuil de la réaction antigène-anticorps, nous employons certains colorants macromoléculaires (bleu d'Evans, encre de Chine) qui peuvent normalement rester dans la circulation sanguine ; mais dès que la combinaison antigène-anticorps s'effectue à l'endroit de l'inoculation intradermique, la perméabilité capillaire est fortement augmentée par suite de cette réaction ; il en résulte alors une extravasation du colorant qui détermine la formation d'une tache permanente à cet endroit. La technique suivante a été développée par Ovary (185) :

Le ventre d'un cobaye blanc est l'endroit choisi pour l'injection intradermique de 0,10 ml d'un immunsérum, à l'aide d'une aiguille n° 26. Après six heures d'incubation, on donne par voie intraveineuse 0,25 ml d'une solution antigénique, mélangée à 0,50 ml de bleu d'Evans à 0,5 pour cent. L'intensité maximale de la tache est atteinte dans 15 minutes. Généralement, on sacrifie l'animal et on fait la lecture directement de la face interne de la peau.

Dans le cas d'un mélange d'anticorps, on procède à des éliminations successives, par une série d'absorptions, et on détermine le seuil de la réaction du surnageant avec un antigène déterminé.

Cette méthode permet la détection des anticorps précipitants ou non, à un taux extrêmement faible (90). Elle rend possible, grâce à sa haute sensibilité, la mise en évidence de la spécificité antigénique. Par contre, elle possède des désavantages lorsqu'on se trouve en présence d'un mélange d'anticorps ou d'antigènes, il est très difficile de faire une analyse qualitative de différents systèmes antigène-anticorps présents, même par suite de leur épuisement successif. On lui préfère alors, à toute fin pratique, les réactions immunologiques en milieu gélifié, à condition que les anticorps soient précipitants.

b) *Réaction d'absorption* in vitro (106) :

Cette réaction permet l'épuisement quasi total des anticorps précipitants dans le sérum par addition graduelle de petites quantités de l'antigène correspondant (227), jusqu'à la disparition complète de la précipitation. En nous basant sur ce principe, nous séparons les différents types d'anticorps présents dans l'immunsérum, pour pouvoir étudier subséquemment leur spécificité. La technique est relativement simple : on prépare une série de tubes à centrifuge de 2,0 ml et on y introduit 0,5 ml de sérum pur. On ajoute ensuite des quantités d'antigènes non spécifiques que l'on veut éliminer, variant de 0,1 ml à 0,5 ml d'une solution contenant environ trois mg d'azote protéique par ml. Les contenus se mélangent et on voit apparaître la floculation. Après avoir laissé la réaction se poursuivre dans la glacière pendant la nuit, on centrifuge pour éliminer le précipité et on ajoute de nouveau, dans chaque tube, 0,1 ml de solution antigénique. S'il se forme encore un floculat, on l'élimine par centrifugation et on continue à ajouter la solution antigénique. Lorsque l'épuisement des anticorps non spécifiques est complet, on sépare le surnageant qui ne contient alors que des anticorps plus purifiés, aptes à être utilisés dans les études de la spécificité antigénique.

c) *Réactions de précipitation en milieu gélifié par double diffusion :*

Le mérite d'avoir proposé un milieu gélifié pour l'étude des systèmes antigène-anticorps, revient indiscutablement à Oudin (184). D'autres auteurs ont depuis modifié la méthode initiale, de telle façon que son emploi est généralisé dans tous les laboratoires d'immunologie. La technique décrite par Ouchterlony (183) est basée sur un phénomène de double diffusion dans lequel l'antigène et l'anticorps diffusent l'un vers l'autre dans une mince couche de gélose ; les bandes de précipitation formées peuvent être classées dans trois catégories : réaction d'identité, réaction de non-identité et réaction d'identité partielle (126). Nous préparons le milieu gélifié de la façon suivante : un moule représentant deux carrés séparés mesurant 2,7×2,7 cm est placé sur une lame histologique de dimension 3,5×7,5 cm, préalablement recouverte d'une très mince couche de gélose à 0,2 pour cent et séchée dans le four. On verse dans chaque carré 2,0 ml de la gélose liquéfiée, à 1,5 pour cent dans la solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent (contenant du merthiolate à 1:3 000 comme préservatif). On laisse solidifier la gélose et on enlève le moule. A l'aide d'un emporte-pièce de trois mm de diamètre, on fait un trou central et quatre autres à quatre mm de distance de celui-ci, aux quatre coins du carré. On peut aussi modifier à volonté le motif suivant la nature de l'étude effectuée. Des volumes de 10 microlitres d'antigène et d'anticorps sont introduits dans des cuves opposées ; la lame de gélose est ensuite placée dans une chambre à humidité constante, pour empêcher le dessèchement. Après une durée de trois à quatre jours, on fait la lecture des lignes de précipitation en milieu gélifié. On peut toujours rendre les lignes plus évidentes, en procédant à une coloration subséquente. Pour ce faire, on lave les lames dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 pour cent pendant 48 heures, pour enlever toutes les protéines qui n'ont pas participé à la réaction. On les sèche ensuite dans un four à 37°C., et on les colore à l'azocarmin ou à l'amido-Schwartz à 0,1 pour cent en solution glycérinée contenant 2,7 pour cent d'acide acétique glacial. Les lames ainsi colorées servent de négatifs pour le développement des photographies ; elles peuvent être conservées aussi longtemps que les lames histologiques (234).

d) *Immunoélectrophorèse :*

C'est une méthode combinée d'électrophorèse et de réactions de précipitation immunologiques. Le mélange d'antigènes est d'abord soumis à une séparation électrophorétique en milieu gélifié : les fractions protéiques, qui possèdent des vitesses différentes de migration, se déposent alors à des distances variables du point de départ. L'immunsérum riche en anticorps précipitants est introduit ensuite dans un long canal, fait dans la gélose et parallèle à l'axe de migration. Par diffusion, l'antigène et l'anticorps se rencontrent et

lorsqu'ils atteignent la proportion optimum, un arc de précipitation se forme (89), exactement comme dans les plaques d'Ouchterlony ; la coloration et la lecture se font aussi de la même façon. Ainsi, il est possible de faire une analyse plus rigoureuse d'un mélange d'antigènes ou d'anticorps, d'étudier leur comportement électrophorétique et leur spécificité (91). La principale limitation de cette méthode réside dans l'emploi d'anticorps spécifiques. Cette difficulté peut être surmontée soit par l'obtention d'un immunsérum très riche, débarrassé des anticorps non spécifiques, formés à partir des impuretés dans le mélange d'antigènes, par absorption en série, soit par une purification de l'antigène avant l'immunisation (89) ; le chauffage, par exemple, élimine un nombre considérable d'antigènes non spécifiques, dus à l'espèce (63, 137 et 224).

Pour mieux l'adapter à nos moyens techniques, nous avons modifié légèrement la méthode décrite par Grabar (91), en ce qui concerne la dimension des plaques de gélose et les conditions électrophorétiques. Ainsi, nous procédons de la même façon que pour l'électrophorèse en milieu gélifié, déjà mentionnée dans la partie biochimique des techniques. Mais lorsque l'opération est terminée, on fait des canaux longitudinaux de un mm de largeur parallèles à l'axe de migration électrophorétique et à trois mm de distance de celle-ci dans la gélose ; on y introduit ensuite 0,050 ml d'immunsérum. La réaction de précipitation se complète généralement dans trois à cinq jours. Ensuite, on laisse séjourner la plaque de gélose dans la solution physiologique pendant 48 heures, en changeant plusieurs fois l'eau de lavage afin d'enlever les protéines solubles restantes. Les étapes suivantes, le séchage et la coloration, sont les mêmes que pour les lames d'Ouchterlony.

(*à suivre*)

ANALYSES

Jerry L. ROSENBAUM, Satoru NAKAMOTO, et Willem J. KOLFF. **The artificial kidney in chronic renal failure.** (Le rein artificiel dans l'insuffisance rénale chronique.) *Postgraduate Med.*, **32** : 585-592, (déc.) 1962.

Depuis le rein artificiel (Kolff et Beck) le patient en phase terminale d'urémie ne doit plus être abandonné sans espoir d'amélioration. La réponse clinique à l'hémodialyse semble être fonction du nombre de glomérules demeurés intacts car, si plus des deux tiers sont détruits, il n'y a plus que peu de chance de succès. Ce travail se propose de spécifier les catégories de patients qui répondent le mieux au rein artificiel.

Méthode :

Soixante-et-onze patients du *Cleveland Clinic Hospital* présentant une insuffisance rénale chronique terminale d'étiologie bien déterminée ont reçu de deux à trois hémodialyses selon la méthode standard à l'exception d'un patient traité par dialyse péritonéale. La disparition des symptômes cliniques avec stabilisation ou abaissement progressif de l'azotémie au moment de la sortie de l'hôpital sont considérés comme les critères essentiels d'une réponse favorable.

Résultats et discussion :

Cette expérience comprenait 30 patients atteints de glomérulo-néphrite chronique ; neuf patients, de glomérulo-néphrite subaiguë ; quatre patients, de néphrite du lupus ; 15 patients, de pyélonéphrite chronique et 13 patients, de reins polykystiques. Elle a démontré que l'hémodialyse permet de stabiliser l'azotémie et d'améliorer la symptomatologie clinique dans un grand nombre de cas : 77 pour cent des cas de reins polykystiques, 50 pour cent des cas de néphrite du lupus, 47 pour cent des cas de pyélonéphrite et 17 pour cent des cas de glomérulo-néphrite chronique. Par contre, il n'y eut aucune amélioration dans les cas de glomérulo-néphrite subaiguë.

L'hypertension n'affecte pas la réponse à l'hémodialyse chez les patients atteints de reins polykystiques ou de pyélonéphrite mais elle est définitivement associée à une réponse défavorable chez les patients atteints de glomérulo-néphrite chronique membraneuse ou proliférative. La présence ou l'absence d'infection et d'insuffisance cardiaque ne semble pas influencer les résultats.

Le perfectionnement du rein artificiel a permis de prolonger la vie de certains patients en phase terminale d'urémie et de les améliorer au point de les rendre asymptomatiques et pour quelques-uns, de leur permettre de retourner au travail et d'être utiles à la société. Il est reconnu que tout *stress* réversible peut précipiter une élévation de l'azotémie chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique. Si cet épisode aigu de surcharge peut être contrôlé, le rein pourra par la suite suffire à maintenir la balance métabolique de tous les jours. Ces facteurs de *stress* peuvent passer inaperçus et ne se manifester que par un épisode apparent d'urémie terminale qui répondra favorablement à l'hémodialyse.

Les facteurs qui laissent prévoir une réponse favorable à l'hémodialyse dans les cas d'urémie terminale sont les suivants : un *stress* réversible ajouté à une insuffisance rénale chronique, un volume urinaire quotidien de plus de 1 500 ml, une destruction modérée des glomérules telle que vérifiée à la biopsie rénale, l'absence d'hypertension dans la glomérulo-néphrite chronique et les cas de reins polykystiques ou de pyélonéphrite chronique.

Fernand LABRIE

Noble J. DAVID, John V. VERNER, et Frank L. ENGEL. **The diagnostic spectrum of hypercalcæmia. Case reports and discussion.** (Valeur diagnostique de l'hypercalcémie.) *Am. J. Med.*, **33** : 88-110, (juil.) 1962.

On reconnaît maintenant que l'hypercalcémie est un symptôme de plusieurs maladies en plus de l'hyperparathyroïdie primaire. Comme la symptomatologie clinique qui l'accompagne est tellement variée, il est devenu de routine à l'Hôpital Duke de doser la calcémie dans tous les cas posant un problème diagnostique complexe.

Un sens clinique raffiné est nécessaire à l'interprétation des résultats biochimiques et à l'orien-





Traitement de choix pour les
SINUSITES AIGÜES ou CHRONIQUES,
les LARYNGITES, PHARYNGITES,
AMYGDALITES et les
BRONCHITES ASTHMATIQUES

CAMIROL
INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES



FORMULE : Iodoforme - Camphre - Menthol - Iodures
(Solution huileuse de faible acidité)

POSOLOGIE : Administrer 1 ou 2 injections intramusculaires deux ou trois fois par semaine, selon le cas.
Enfants: Demi-dose.

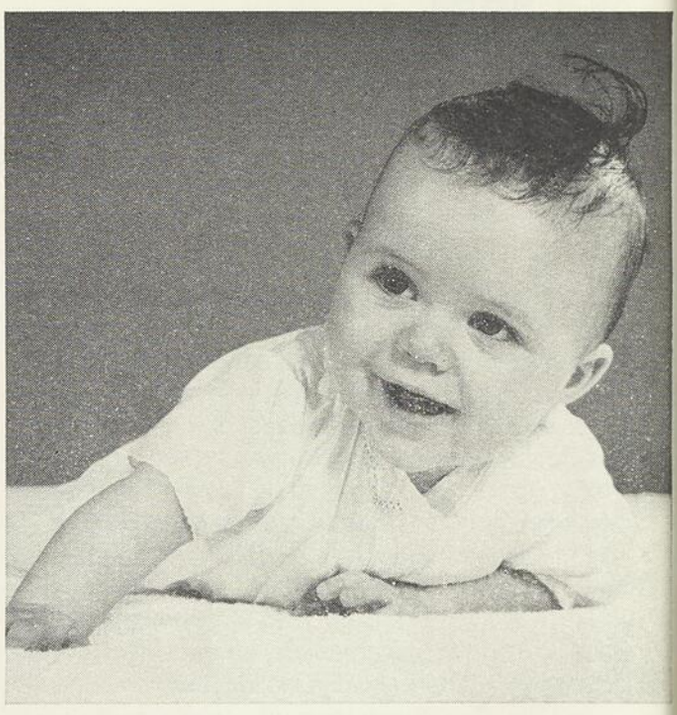
Documentation envoyée à Messieurs les Médecins sur demande.

Manufacturé par
Carroll Dunham Smith Pharmacal Company,
New Brunswick, U.S.A.

Distributeurs au Canada

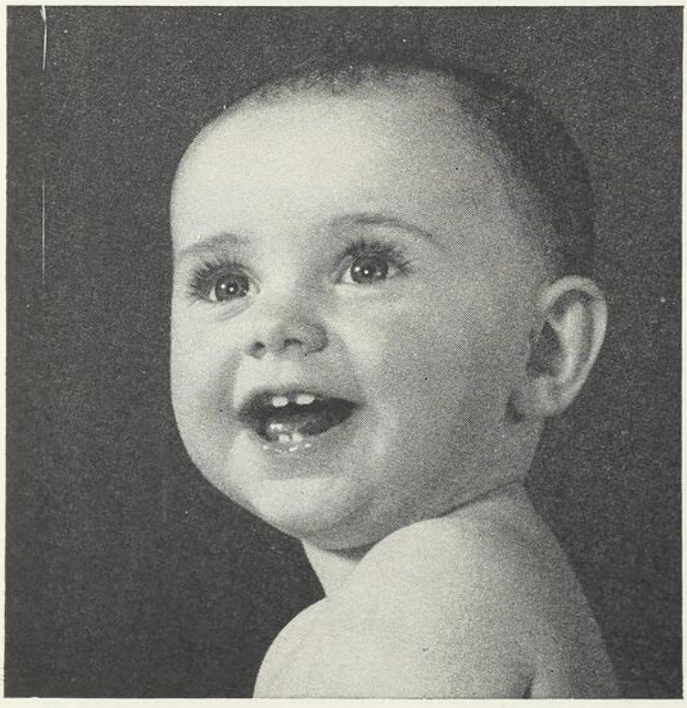
Herdt & Charton Inc., Montréal

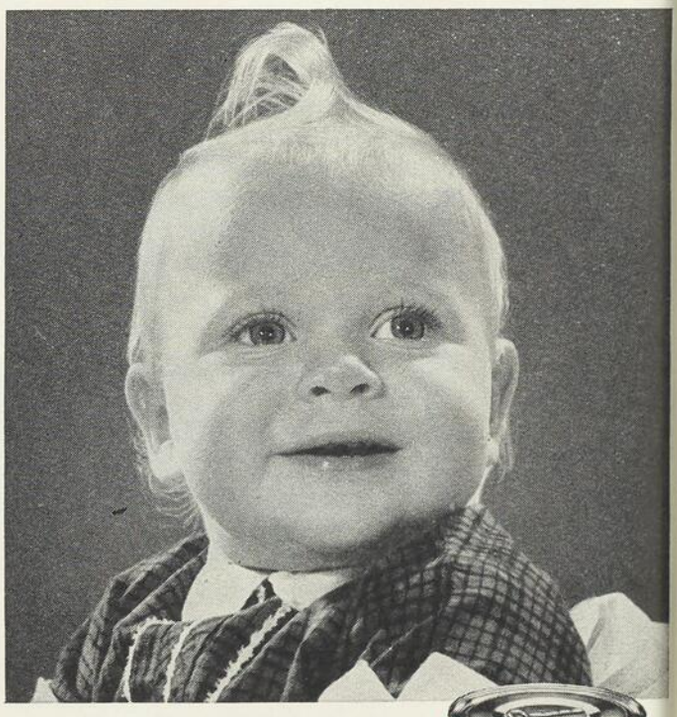




Nicole, à sa naissance, était un bébé chétif. Aujourd'hui, son état n'inspire guère d'inquiétude. C'est un véritable bébé **Pelargon** resplendissant de santé et de vigueur. Maman n'aura donc aucun souci pour la santé de sa fille.

Jeannot, un beau bébé dès sa première heure, ne put être allaité par sa maman. Le médecin de Jeannot prescrivit alors **Pelargon** comme substitut idéal au lait maternel. **Pelargon** mit Jeannot sur la bonne voie, vers une enfance saine et robuste.





Des troubles dyspeptiques causaient des ennuis à Robert (et à sa maman). Le médecin, maman et bébé résolurent le problème avec **Pelargon**. Robert digéra très bien **Pelargon** grâce à ses qualités antidyspeptiques. Maman et le médecin furent très satisfaits car **Pelargon** assura à Robert une formule alimentaire parfaitement bien équilibrée et une croissance d'une régularité remarquable.

"Au Revoir Pelargon!" Suzon a pris un bon départ dans la vie grâce à **Pelargon**. Elle vient d'être promue aux aliments solides, en route vers une enfance vigoureuse et une jeunesse pleine de santé. Avec **Pelargon**, Suzon s'est toujours bien portée.



Une formule parfaitement équilibrée pour l'alimentation de bébé.

PELARGON résout les problèmes d'alimentation infantile

Pelargon de NESTLÉ

Remarque: Documentation disponible sur simple demande.

tation vers un traitement rationnel de la maladie étiologique et de l'hypercalcémie elle-même. C'est dans ce but que les auteurs rapportent les cas d'hypercalcémie étudiés par eux en insistant sur les moyens diagnostiques et thérapeutiques les plus efficaces dans les maladies hypercalcémiantes.

1. Intoxication à la vitamine D :

Des cas sporadiques sont rapportés chez des gens non avertis du danger réel de prises excessives de vitamine D.

Deux cas avec troubles psychiques et alcalose hypokaliémique sont rapportés. Un retour rapide de la calcémie à la normale a été obtenu avec la cortisone.

2. Sarcoïdose de Bœck :

L'insuffisance rénale longtemps décrite comme étant due à des infiltrations sarcoïdomateuses serait causée par des calcifications métastatiques dues à l'hypercalcémie. L'absorption intestinale de calcium serait augmentée dans la sarcoïdose.

Les auteurs relatent l'histoire de deux cas où le diagnostic de sarcoïdose fut porté à la suite d'une opération dans le cou pour recherche d'adénomes parathyroïdiens. L'hypercalcémie de la sarcoïdose semble être parallèle au degré d'activité de la maladie et répond bien aux stéroïdes surrénaliens. Le diagnostic final repose sur la démonstration histologique de la présence de granulomes de la sarcoïdose.

3. Hypercalcémie idiopathique de l'enfance :

Ce syndrome est composé de retard physique et mental, d'ostéosclérose et d'insuffisance rénale avec hypercalcémie, hypercalciurie et azotémie. L'aspect du patient est aussi particulier.

Ce syndrome serait dû à une erreur du métabolisme du calcium. Ces enfants absorbent trop de calcium et leur plasma a une activité vitaminique D élevée. Le seul traitement de cette hypercalcémie semble être la cortisone qui diminue l'absorption calcique intestinale.

4. Syndrome de Burnette (lait-alcalins) :

Dans une étude assez étendue, un pour cent des patients avec ulcus peptique et traités par le lait et les alcalins présentaient de l'hypercalcémie et une calcinose métastatique. Les symptômes disparaissent généralement dès la cessation de la prise d'alcalins et de lait à moins que des lésions soient irréversibles, surtout au rein. La pathogénie de ce trouble n'est pas encore élucidée.

5. Hypercalcémie de la thyréotoxicose :

Les auteurs signalent la fréquence relative d'hypercalcémie dans la maladie de Graves. Cette hypercalcémie s'accompagne d'hypercalciurie et d'excrétion exagérée de calcium dans les selles mais sans calculs rénaux ni calcifications métastatiques. Le retour à la normale de la fonction thyroïdienne abaisse la calcémie mais non la cortisone.

6. Hypercalcémie accompagnant l'atrophie osseuse par immobilisation :

Une immobilisation du squelette produit une déminéralisation rapide. Cette hypercalcémie se rencontre presque exclusivement chez les adolescents et très rarement chez les adultes. La mobilisation fait disparaître les symptomes très rapidement.

7. Hypercalcémie dans le syndrome de retrait des corticoïdes :

Ce tableau se rencontre après la surrénalectomie dans le syndrome de Cushing où des doses importantes de cortisone doivent être administrées avant le retour à la normale de la calcémie. Une baisse rapide du taux des stéroïdes circulants amène un état fonctionnel « d'hypervitaminose D ».

8. Hypercalcémie dans les néoplasies :

L'évolution des métastases peut être appréciée par l'étude de l'excrétion de calcium. Certaines néoplasies sans métastases osseuses s'accompagnent cependant d'hypercalcémie, tout spécialement l'hypernéphrome.

9. Maladie de Hodgkin et lymphome :

Des taux assez élevés de calcémie sont rapportés dans les cas de lymphomes et de maladies de Hodgkin. Le traitement de ces pathologies fait rapidement baisser la calcémie à la normale et peut servir d'indice de l'efficacité thérapeutique.

10. Leucémies et hypercalcémie :

L'hypercalcémie a été décrite assez récemment dans les leucémies surtout de la lignée lymphoïde. L'hypercalcémie serait due à la destruction rapide de l'os et le retour à la normocalcémie lors de traitement à la cortisone par l'arrêt du processus leucémique.

11. Myélome multiple :

Cette tumeur osseuse disséminée et progressive produit une hypercalcémie par libération dans le sang du minéral osseux. Ces patients sont sujets

à l'insuffisance renale par atteinte directe par le myélome multiple et aussi par les calcifications.

12. Hyperparathyroïdie secondaire à une maladie rénale chronique :

Les critères absolus de ce trouble sont l'insuffisance rénale chronique, l'hyperplasie parathyroïdienne et l'ostéité fibreuse kystique typique. Certains auteurs croient que l'hyperplasie parathyroïdienne serait secondaire à l'acidose chronique plutôt qu'à l'hypocalcémie.

MANIFESTATIONS UNUSUELLES D'HYPERCALCÉMIE

Une foule de symptômes ont été décrits en rapport avec l'hypercalcémie mais certaines manifestations moins souvent citées mériteraient d'être considérées :

1. Arthralgies et douleurs arthritiques du début :

Les arthralgies et douleurs dans les extrémités ont déjà été décrites comme symptômes de l'hyperparathyroïdie. Les auteurs rapportent un cas d'adénome paratyhroïdien chez un patient qui s'était présenté avec un syndrome de polyarthrite.

2. Cachexie :

La perte de poids est observée fréquemment mais rarement à un degré suffisant pour troubler le diagnostic. Le cas relaté est celui d'un patient admis pour anoxerie fonctionnelle sévère chez qui l'on a découvert un adénome parathyroïdien.

COMMENTAIRES

Cette revue de cas insiste sur le fait que l'hypercalcémie de toute étiologie peut simuler l'hyperparathyroïdie et que les symptômes imputables à l'hypercalcémie *per se* sont d'une grande variété.

Les cas d'hypercalcémie peuvent se diviser en deux groupes : ceux dont l'hypercalcémie est seule responsable des symptômes et ceux dont l'hypercalcémie n'est qu'une composante du tableau clinique. Les tests actuels ne sont cependant pas d'une sécurité absolue et le diagnostic d'adénome parathyroïdien ne doit se faire qu'après l'élimination des autres étiologies possibles.

Certaines maladies entraînent de l'hypercalcémie par augmentation de l'absorption du calcium à l'intestin et d'autres par mise en solution du calcium de l'os avec facteur rénal responsable du rythme d'excrétion du calcium. L'interprétation attentive de l'histoire, de l'examen physique et des épreuves de laboratoire à notre disposition est essentielle à la recherche du diagnostic précis d'un cas d'hypercalcémie.

Fernand LABRIE

Andrew J. ZWEIFLER. **Relation of prothrombin concentration to bleeding during oral anticoagulant therapy : its importance in detection of latent organic lesional.** (Taux de prothrombine et épisodes hémorragiques au cours de la médication anticoagulante. Hémorragies spontanées ou hémorragies secondaires.) *New Engl. J. Med.*, **267** : 283-285, 1962.

Ce travail est basé sur deux faits bien connus :

1. Les accidents hémorragiques au cours de la médication anticoagulante surviennent à des taux variables de prothrombine ;

2. Des lésions organiques inconnues, saignant naturellement facilement, peuvent peut-être expliquer des phénomènes hémorragiques survenant à des taux de prothrombine élevés.

Sur un groupe de 110 patients qui avaient saigné, 70 furent retenus après qu'on eut reconnu que les investigations pratiquées permettaient de savoir si oui ou non existait une lésion organique. Quarante pour cent des accidents étaient des hémorragies du tractus urinaire à des taux de prothrombine inférieure à 15 pour cent, on ne retrouva pas de lésion organique, entre 15 et 20 pour cent, dans la moitié des cas, on put mettre en évidence une lésion organique (lithiase, infection chronique, néoplasie) ; entre 20 et 30 pour cent, une lésion organique semble de règle.

Vingt pour cent des accidents sont survenus au niveau du tube digestif. Douze des vingt-quatre patients ont saigné alors que leur prothrombinémie était inférieure à 15 pour cent et dans tous les cas, le diagnostic final fut celui d'hémorragie spontanée. D'autre part, chez sept des 12 patients restant qui ont saigné alors que leur prothrombinémie était supérieure à 15 pour cent, des ulcus peptiques ont été mis en évidence.

Douze pour cent étaient des hémorragies vaginales. La grande majorité de ces épisodes étaient rattachables à des lésions organiques presque toujours bénignes.

En conclusion, les hémorragies survenant au cours du traitement par les anticoagulants sont habituellement spontanées lorsque la prothrom-

HYPER-PROSTAL



PROSTATISME



NOUVELLE FORMULE

AMÉLIORÉE
et plus CONCENTRÉE

EXTRAIT HYDRO-GLYCÉRINÉ ORCHITIQUE (correspondant à 0 gr. 831 de glande fraîche) ..... 1 cm³ 5

SÉRODAUSSE A
(Sérum de Taureau) ..... 3 cm³ 5
pour un tube scellé de 5 cm³

INDICATIONS:
Toutes les phases du prostatisme, sénilité précoce, troubles dépressifs, etc.

POSOLOGIE:
AMPOULES:
1 à 2 ampoules par jour dans un peu d'eau sucrée, à jeun, une demi-heure avant le petit déjeuner.
SUPPOSITOIRES: un ou deux par jour.

Préparé par
LES LABORATOIRES DAUSSE, Paris, France

AMPOULES BUVABLES 5 c.c.

SUPPOSITOIRES

Documentation et échantillon à Messieurs les médecins sur demande.

Représentants exclusifs au Canada

Herdt & Charton Inc.
2245, RUE VIAU — MONTRÉAL

en présence
d'un avortement
septique
accompagné d'état de
choc le

Solu-Cortef

atténue "...l'insuffisance relative des surrénales que présente la patiente en stress."[1]

agit "...directement sur les vaisseaux périphériques en rétablissant le tonus vasculaire et en potentialisant les vasotenseurs."[1]

diminue "...les signes cliniques d'intoxication et donne le temps aux antibiotiques d'agir."[1]

1. Madsen, P. R., et Tieche, H. L.: Obst. & Gynec., 20:56-61 (juillet) 1962.

Présenté en Mix-O-Vial renfermant 100 mg d'hydrocortisone (correspondant à 133.7 mg de succinate sodique d'hydrocortisone) et 1.8 c.c. d'eau bi-distillée; en Mix-O-Vial renfermant 250 mg d'hydrocortisone (correspondant à 334.3 mg de succinate sodique d'hydrocortisone) et 1.8 c.c. d'eau bi-distillée; et en flacon-ampoule de 10 c.c. renfermant 100 mg d'hydrocortisone (correspondant à 133.7 mg de succinate sodique d'hydrocortisone) et une ampoule de 2 c.c. d'eau bi-distillée.

MARQUE DÉPOSÉE: SOLU-CORTEF
MARQUE DE COMMERCE: MIX-O-VIAL CF 1790-1

Upjohn THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/DON MILLS (TORONTO) ONTARIO

binémie est inférieure à 15 pour cent et sont fréquemment secondaires à une lésion organique lorsque la prothrombinémie est supérieure à ce chiffre, tout au moins au niveau du système urinaire ou digestif. Les hémorragies vaginales pour leur part sont presque toujours secondaires.

Jean BEAUDOIN

V. L. ZEFFREN, et H. O. HEINEMANN. **Reversible defect in renal concentrating mechanism in patients with hypercalcæmia.** (Réversibilité du défaut de concentration urinaire chez les patients avec hypercalcémie.) *Am. J. Med.*, **33** : 54-63, (juil.) 1962.

L'hypercalcémie peut affecter le rein de diverses façons et conduire entre autres à la néphrolithiase, à la néphrocalcinose, à la diminution de la filtration glomérulaire et au défaut de concentration urinaire. Cette étude traite du pouvoir de concentration urinaire chez douze patients hypercalcémiques et chez la moitié d'entre eux après retour à une calcémie normale.

Méthodes expérimentales :

Des études courtes et des études de balances métaboliques ont été conduites pour examiner le mécanisme responsable du défaut de concentration et pour en établir la relation avec le taux de calcémie et de calciurie. Ces études courtes consistaient en une épreuve de concentration urinaire par hydropénie et une épreuve de dilution par diurèse aqueuse.

Pendant l'épreuve de concentration, le patient recevait de la vasopressine et la *clearance* à l'inuline était mesurée à des intervalles de 15 minutes. Une diurèse osmotique était ensuite provoquée par l'infusion de mannitol à 10 pour cent. Chez quatre patients, l'E.D.T.A. a été employé simultanément pour abaisser la calcémie.

La diurèse aqueuse a été induite par l'ingestion orale de 1 000 ml d'eau suivie de l'administration continue de soluté glucosé à cinq pour cent par voie intraveineuse. Une diurèse osmotique était aussi provoquée grâce au mannitol. Les études de balances ont été conduites pendant plusieurs semaines alors que les patients étaient maintenus avec une diète fixe en sodium, en calcium et en potassium. Le total des solutés, le sodium, le potassium et le calcium étaient mesurés quotidiennement dans les urines.

Résultats :

1. *Effets de l'hypercalcémie sur le taux de la filtration glomérulaire.* La *clearance* à l'inuline était inférieure à 60 ml par minute chez 10 patients hypercalcémiques, et a remonté chez quatre des six patients redevenus normocalcémiques.

2. *Effets de l'hypercalcémie sur le rapport U/P de l'osmolarité maximale.* Ce rapport était 1,0 au moins chez les patients hypercalcémiques et a augmenté sans amélioration de la *clearance* à l'inuline chez les sujets redevenus normocalcémiques.

3. *Effets de l'hypercalcémie sur le flot urinaire et la* clearance *du total des solutés.* Au cours de l'épreuve de concentration, une urine isotonique ou légèrement hypertonique était produite lors d'hydropénie, alors que la diurèse osmotique au mannitol a diminué chez la majorité des patients la quantité d'eau libre de solutés réabsorbée avec formation d'une urine hypotonique par rapport au plasma malgré l'infusion de vasopressine.

A la suite du retour à la normocalcémie, la réabsorption d'eau libre de solutés revient à la normale ($5 \pm 1{,}5$ pour cent du taux de filtration glomérulaire).

Le pouvoir d'excréter une surcharge en eau et de diluer les urines a été étudié chez trois patients. Le volume urinaire, l'osmolarité urinaire, et l'excrétion d'eau libre de solutés n'ont pas montré de déficience.

4. *Balances métaboliques.* Le pouvoir de réabsorption du sodium a été normal chez trois des cinq patients soumis à une diète de 20 mEq par jour. Une hypercalcémie, malgré une diète pauvre en calcium a été observée chez deux patients.

La restriction de liquides chez un patient a augmenté la concentration de solutés dans l'urine et a diminué le volume urinaire, mais ceci s'explique par la diminution du flot glomérulaire. Ces mêmes phénomènes ont été observés chez un autre patient après retour à la normocalcémie.

Commentaires :

Ces résultats confirment les observations antérieures impliquant à l'hypercalcémie un défaut de concentration urinaire. La réversibilité de ce défaut a été démontrée chez les patients réétudiés après retour à la normale de la calcémie.

La récupération du pouvoir de concentration urinaire est indépendante du taux de filtration glomérulaire, contrairement à l'insuffisance rénale chronique. Pour expliquer cette hyposthénurie résistante à la vasopressine dans l'hypercalcémie,

il peut s'agir d'un défaut de formation d'un liquide médullaire interstitiel hypertonique ou d'une diffusion ralentie de l'eau à travers les tubes collecteurs ou contournés, ce qui semble plus plausible. Ceci impliquerait que le calcium change le degré de perméabilité de l'épithélium tubulaire à l'eau ou inhibe l'action de l'hormone antidiurétique.

Le pouvoir de dilution n'est cependant pas altéré et la réabsorption du sodium s'opère normalement. Ces résultats démontrent que l'hypercalcémie et/ou l'hypercalciurie peuvent conduire à un défaut de concentration urinaire potentiellement réversible sans toucher au pouvoir de dilution ou de réabsorption de sodium.

Fernand LABRIE

Louis R. DE JODE et John M. HOWARD, **The management of patients with acute pancreatitis.** (Traitement de la pancréatite aiguë.) *Surgical Clin. N. A.*, **42** : 1489-1497, (déc.) 1962.

Introduction :

L'étiologie et la pathogénie de la pancréatite aiguë sont encore du domaine des théories. Reflux biliaire et canal commun, calculs vésiculaires et pancréatite, alcoolisme, tumeur parotidienne, hyperlipémie familiale, obstruction du canal pancréatique par une tumeur pancréatique et la forme postopératoire de la pancréatite permettent encore d'étiqueter un bon nombre de cas comme étant idiopathiques.

Diagnostic :

Quoique très variable dans son mode de début, dans la localisation de la douleur et dans sa sévérité, la symptomatologie de la pancréatite se résume ainsi :

a) Douleur habituellement épigastrique, souvent très intense et irradiant dans le dos dans 50 pour cent des cas ;

b) Douleur accompagnée de nausées et souvent de vomissements bilieux ;

c) État de choc dans les cas graves ;

d) Cyanose et ictère de temps à autre. L'examen physique décèle une sensibilité à l'épigastre, sans rigidité. Après quelque temps, une masse épigastrique pourra être palpée.

Exploration :

Certains examens doivent être faits lorsque la pancréatite est suspectée : amylasémie, bilan électrolytique (surtout la calcémie), azotémie, glycémie, radiographie simple de l'abdomen, cholécystographie intraveineuse et électro-cardiogramme.

Traitement immédiat de la phase aiguë :

Les prescriptions peuvent se résumer ainsi :

1. Diète absolue ;
2. Aspiration par un tube gastrique ;
3. Liquides intraveineux en quantité et qualité appropriées ;
4. Cathétérisme urétral dans le cas d'oligurie ;
5. Médication parasympathicolytique, par exemple : Bantine : 50 à 100 mg, intramusculaire, puis 50 mg, aux six heures, jusqu'à la fin de la crise ;
6. Antibiothérapie (réduit la mortalité) ;
7. Bloc splanchnique bilatéral si nécessaire.

Conduite à tenir ultérieurement :

Une laparotomie s'imposera : *a*) si l'état général du patient s'aggrave et surtout si l'on suspecte un ulcus perforé ; *b*) si la vésicule biliaire devient palpable, et si on croit qu'elle est le siège d'un empyème. Si une laparotomie révèle une pancréatite aiguë, l'abdomen doit être refermé tout simplement.

Habituellement la phase aiguë fait rapidement place à la convalescence, mais quelquefois cependant, la douleur persiste et une masse abdominale suggère une collection pancréatique. Un abcès péripancréatique doit être drainé immédiatement et un pseudokyste sera traité plus tard par une cystogastrostomie, ou par une cystojéjunostomie.

Pancréatite postopératoire :

Celle-ci est fulgurante et survient durant les 48 heures suivant les interventions sur l'estomac ou le cholédoque.

Causes de la mort en relation avec le traitement :

Vu l'amélioration apportée au cours des dernières années dans le traitement du choc, la mortalité due à celui-ci s'est grandement abaissée, laissant le pas à l'infection et à l'hémorragie tardive. L'insuffisance rénale aiguë se rencontre surtout dans le cas de la pancréatite postopératoire.

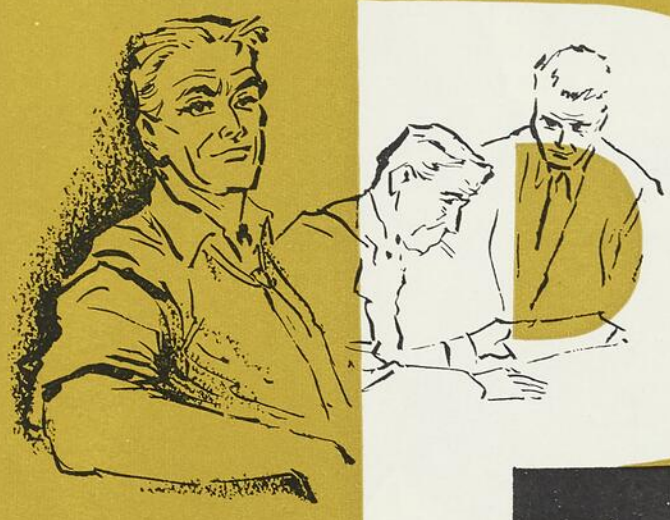
Contrôle ultérieur :

Quelques examens s'imposent :

1. Une cholécystographie (la présence de calculs favorise la récurrence des crises) ;
2. Un transit digestif (élimine l'ulcus, le pseudokyste) ;
3. Une étude des fonctions hépatiques (pancréatite alcoolique) ;

MARRO-DAUSSE

MAINTENANT PRÉSENTÉ SOUS FORME DE DRAGÉES



LA PRÉPARATION LA PLUS RICHE EN VITAMINES "P" NATIVE

11,000 γ

DE VITAMINE P PAR CC. DE SOLUTION OU PAR DRAGÉE

HÉMORROÏDES

4 FORMES



DRAGÉES



POMMADE



SUPPOSITOIRE



SOLUTION

CRISES HÉMORROÏDAIRES AIGUËS
TRAITEMENT D'ENTRETIEN
VARICES • PHLÉBITES
ET TOUS LES TROUBLES CIRCULATOIRES VEINEUX
FRAGILITÉ CAPILLAIRE • ENGELURES

Posologie: 1 ou 2 dragées deux ou trois fois par jour, aux repas.

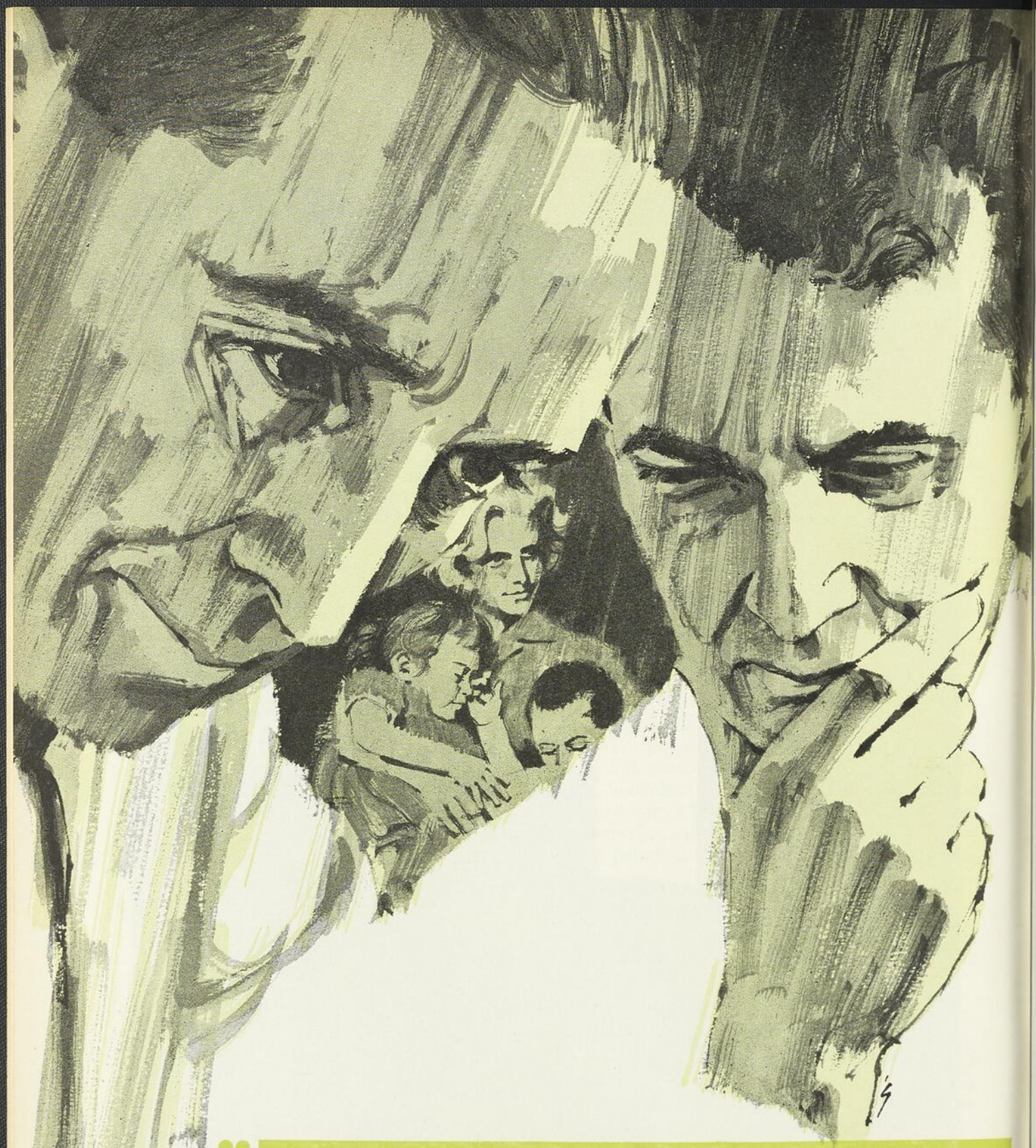
Présentation : Solution : Flacons de 1 oz. et 4 oz.
Pommade : Tubes de 40 grammes avec canule spéciale.
Suppositoires : Boîte de 10 suppositoires.
Dragées : Flacons de 50, 100 et 500 dragées.

Echantillon et documentation sur demande.

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

Herdt & Charton Inc.

2245, RUE VIAU • MONTRÉAL



Les auteurs déclarent que sur 73 enfants souffrant d'otite moyenne, dans leur étude, 66 ont réagi au traitement à la DECLOMYCIN®. Ces résultats ont été obtenus avec aussi peu que 10 mg./kg. du poids pendant 5 à 14 jours.

*Déméthylchlortétracycline Lederle—Fabrication Entièrement Canadienne.

Asay, L.D., et al.: Antimicrobial Agents Annual—1960, New York, Plenum Press Inc., 1961, p. 372.

Lederle CYANAMID OF CANADA LIMITED *Montreal*

4. Une lipémie (élimine l'hyperlipémie familiale) ;

5. Une étude des fonctions pancréatiques résiduelles (surtout la fonction exocrine).

Pierre FORCIER

Marvin FORLAND, et Theodore N. PULLMAN. **Electrolyte complications of drug therapy.** (Complications électrolytiques dues aux médicaments.) *Medical Clin.*, **47** : (jan.) 1963.

Les désordres électrolytiques iatrogéniques résultent de l'exagération des effets physiologiques ou secondaires d'un médicament, ou encore d'une réaction inusitée du patient. Le clinicien se doit de suspecter leur incidence, de les reconnaître et de les traiter convenablement s'ils se présentent.

1. Le syndrome lait-alcalins :

Ce syndrome peut compliquer le traitement antiacide de l'ulcus peptique et présente, selon Burnett, les critères suivants : hypercalcémie sans hypercalciurie et hypophosphatémie, phosphatase alcaline normale, alcalose légère, azotémie, calcinose et amélioration à la suite de la restriction du lait et des alcalins. Beaucoup de cas atypiques ont été rapportés. Les symptômes sont dus à l'alcalose métabolique et à l'hypercalcémie avec ses conséquences rénales.

Le traitement consiste à cesser l'administration de lait et d'alcalins, puis à corriger les déséquilibres hydriques et électrolytiques. Le carbonate de calcium doit alors être changé pour d'autres antiacides.

2. L'hypervitaminose D :

Les manifestations toxiques de la vitamine D sont dues principalement à l'hypercalcémie et à ses complications. Les symptômes de toxicité peuvent apparaître pour des doses aussi faibles que 50 000 unités au moins par jour.

Les anomalies des fonctions tubulaires peuvent être multiples et conduire à la néphrocalcinose et à l'insuffisance rénale sévère. Le retour à la normocalcémie peut se faire en une à deux semaines avec l'emploi de corticoïdes.

3. Le traitement hormonal du cancer :

Le traitement du cancer de la prostate par les œstrogènes, et tout spécialement celui du cancer du sein par les androgènes peuvent s'accompagner d'une hypercalcémie symptomatique. Il s'agirait d'une conversion *in vivo* des androgènes en œstrogènes avec stimulation de la croissance néoplasique et destruction osseuse qui se manifeste d'abord par de l'hypercalciurie. Les corticostéroïdes, l'E.D.T.A. et le sulfate de sodium sont employés pour abaisser cette hypercalcémie.

4. Les thiazides et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :

Ces diurétiques sont reconnus depuis longtemps comme inducteurs d'une kaliurèse et d'une hypokaliémie consécutive. Les chlorothiazides et les composés similaires se concentrent d'abord au tubule proximal mais, à concentration élevée, ils exercent aussi une action inhibitrice au tubule distal sur la réabsorption du sodium. Les conséquences cliniques et physiologiques de l'hypokaliémie sont bien connues, notamment sur le cœur et le métabolisme de l'ammoniaque, avec danger de précipitation du coma hépatique. Le traitement de ce type d'hypokaliémie consiste à donner une diète riche en potassium ou à ajouter de un à quatre grammes de chlorure de potassium au régime quotidien.

5. Les spirolactones :

Ces substances peuvent théoriquement causer de l'hyperkaliémie tout spécialement chez les sujets atteints d'insuffisance rénale. L'usage concommitant de la chlorothiazide a pour effet de diminuer la rétention de potassium et permet une plus grande natriurèse. Des kaliémies doivent être faites régulièrement au cours du traitement.

6. Diurétiques mercuriels :

Le syndrome de déperdition en sel se rencontre chez des patients soumis à une diète pauvre en sodium et recevant des diurétiques mercuriels. Si l'hyponatrémie est chronique, il s'agit de diminuer l'apport de liquides, mais une phase aiguë nécessite l'apport de sodium.

Une alcalose métabolique hypochlorémique entraînant un défaut de réponse aux mercuriels peut être prévenue par l'administration d'acétazolamide (250 mg., b.i.d.) ou de chlorure d'ammonium (quatre à cinq g.) par jour pendant quatre à cinq jours avant le début du traitement aux mercuriels. L'hypolaliémie occasionnelle serait responsable de l'hypersensibilité à la digitale.

7. Syndrome de l'hydralazine :

L'administration d'hydralazine sur de longues périodes et à une posologie dépassant 500 mg

par jour a provoqué l'apparition d'un syndrome similaire à une maladie du collagène dans 10 pour cent des cas. L'arrêt du médicament et l'emploi de corticostéroïdes fait habituellement disparaître ce syndrome qui serait relié à un trouble du manganèse.

8. Les corticostéroïdes :

L'emploi de corticostéroïdes possédant moins de propriétés minéralocorticoïdes a diminué l'incidence des complications avec rétention de sodium, excrétion de potassium et alcalose métabolique.

9. Intoxication salycilique :

Le salycilisme entraîne d'abord une alcalose respiratoire puis peut être compliquée d'une acidose métabolique surtout chez les enfants.

Quand la fonction rénale est satisfaisante, l'administration de liquides et de potassium sont les premières mesures utilisées. L'oxygénothérapie peut être utile en période d'alcalose et les bicarbonates sont indiqués en période d'acidose.

10. Rétention de sel et d'eau :

La phénylbutazone, les œstrogènes naturels, la testostérone naturelle ou synthétique peuvent induire une rétention de sel et d'eau, alors qu'une rétention aqueuse peut accompagner un traitement à la réserpine et à la guanéthidine. S'il y a gain de poids ou œdème, et que la continuation de cette médication est nécessaire, une restriction sodique ou l'emploi intermittent de diurétiques peut être suffisant.

Comme la plupart de ces médicaments sont d'une efficacité thérapeutique très utile, il est important pour le clinicien d'en surveiller les premières complications électrolytiques et d'utiliser les examens de laboratoire appropriés pour pouvoir les traiter rapidement.

Fernand LABRIE

Lorsque vous avez
à choisir un anorexique—

"Aide-t-il le malade
à suivre le régime approprié,
est-il dépourvu d'effets
secondaires dangereux
et plaît-il au patient?"[1]

Peut-être trouverez-vous,
à l'instar de Stevenson "qu' ['Eskatrol']
paraît, mieux que tout autre,
rassembler tous ces critères".

1. Stevenson, L.E.: M. Ann. District of Columbia *30*:409 (juillet) 1961.



ESKATROL*
SPANSULE*

capsules á désagrégation prolongée

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

Composition: chaque capsule 'Eskatrol Spansule' à désagrégation prolongée contient 15 mg de Dexedrine* (sulfate d'amphétamine dextrogyre, SK&F) et 7.5 mg de prochlorpérazine†, sous forme de bimaléate.

Posologie recommandée: une capsule 'Eskatrol Spansule' par jour, prise le matin.

Effets secondaires: les effets secondaires (nervosité et insomnie, principalement) sont rares et, généralement, légers et transitoires.

Précautions à prendre: on devra user de prudence lorsqu'on administre les capsules 'Eskatrol Spansule' à des sujets souffrant d'hypertension grave, de troubles cardiovasculaires avancés ou d'extrême irritabilité.

Présentation: en flacons de 30 et de 250 capsules ainsi qu'en boîtes spéciales de 15 capsules sous bandes de cellophane.

Vous pouvez obtenir des renseignements complets en consultant votre Vademecum International, en vous adressant au représentant SK&F ou à votre pharmacien.

*Marque déposée au Canada

†La prochlorpérazine seule est présentée au Canada par Poulenc Limitée sous la marque déposée 'Stémétil'.

Smith Kline & French • Montreal 9

3280AF



pour traiter la gastrite et autres cas difficiles de pathologies gastriques

OXAINE* M

Oxéthazaïne dans un gel d'alumine avec hydrate de magnésie, Wyeth

L'ACTION ANESTHÉSIQUE LOCALE DE L'OXAINE* M SOULAGE IMMÉDIATEMENT LA DOULEUR[1] ET INHIBE LA LIBÉRATION DE GASTRINE[2], DE FAÇON À RÉDUIRE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE ET À FAVORISER LA GUÉRISON, SANS RÉACTIONS FÂCHEUSES, MÊME AU COURS D'UN TRAITEMENT DE LONGUE HALEINE[3]. LE GEL D'ALUMINE ASSOCIÉ À L'HYDRATE DE MAGNÉSIE ASSURE UNE PROTECTION SUPPLÉMENTAIRE SANS DANGER DE CONSTIPATION. LE MALADE ACCEPTE VOLONTIERS LA MÉDICATION, EN RAISON DE SA SAVEUR AGRÉABLE.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Deutsch, E., and Christian, H. J.: Chronic gastritis; histological criteria for management and medical treatment with a mucosal anesthetic in aluminum hydroxide, J. Am. Med. Assoc. 169:2012, 1959.
2. Lunderquist, B.: Inhibition of the gastrin reaction — a new therapeutic approach in the treatment of ulcer? Svenska Läkartidn. 58:15, 1961.
3. Moffitt, R. E.: Comprehensive approach to the management of difficult gastroenterological problems, Rhode Island Med. J. 44:151, 1961.

L'OXAINE M est présentée en flacons de 12 onces liq. et de 1 gall. Imp.

Wyeth
*Marque déposée
WINDSOR, ONTARIO

LIVRES REÇUS

Les gonadotrophines en gynécologie. XXI[e] Assises françaises de gynécologie. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

Physique et électronique en physique médicale. A. NIGHTINGALE. *G. Doin & Cie*, Paris, 1963.

Vade-Mecum de réanimation respiratoire. J.-F. MONSALLIER. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

Manuel d'anatomie radiologique. Henri DESGREZ, Guy LEDOUX-LEBARD et Fernand HEITZ. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

Vasodilatateurs coronariens. R. CHARLIER. *Gauthier-Villars*, Paris, 1963.

Les déficiences sexuelles masculines et la frigidité. M. LANDRY. *Librairie Maloine, S. A.*, Paris, 1963.

Les états intersexuels. J. DECOURT et P. GUINET. *Librairie Maloine, S. A.*, Paris, 1963.

Transmutations biologiques. C.-Louis KERVRAN. *Librairie Maloine, S. A.*, Paris, 1963.

Biothérapiques et nosodes. O.-A. JULIAN. *Librairie Maloine, S. A.*, Paris, 1963.

Les consultations journalières en gérontologie. Ph. BAUMGARTNER. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

Les démences tardives. Jean DELAY, et Serge BRION. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

Le mégacôlon congénital. Emilio ROVIRALTA et José M. CASASA. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

Cardiologie de l'enfant. R. GÉRARD et E. LOUCHET. *Masson & Cie*, Paris, 1963.

REVUE DES LIVRES

Abrégé de psychiatrie, par Th. SPŒRRI. Traduction française de C. CHATAGNON et P.-A. CHATAGNON. Un volume in-16° de 197 pages, 1962 : 17,50 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI[e]).

Cet ouvrage a été rédigé en langue allemande par le *privat docent* Th. Spœrri, de l'université de Berne, pour les étudiants suisses candidats aux examens et aux concours de médecine. Il a eu beaucoup de succès en Suisse et aux États-Unis d'Amérique.

En 197 pages, il embrasse le vaste domaine de la psychiatrie : on comprendra donc l'utilisation d'un style télégraphique direct ne s'embarrassant pas de longues phrases.

Il comporte : un chapitre sur les notions fondamentales de *Psychologie médicale* et de *Psychiatrie générale*, un chapitre de *Psychiatrie spéciale*, un chapitre sur la *Psychiatrie infantile* où les principaux troubles sont passés en revue.

La *Médecine légale* des droits suisse, allemand et autrichien est rappelée dans ses lignes essentielles.

Le *droit français*, ainsi que la loi française de 1838 sur les aliénés, sont rapportés en appendice de l'ouvrage pour permettre au lecteur français d'établir les similitudes et l'étude comparée.

Un paragraphe spécial est réservé aux *Examens psychiatriques* et aux principes de la rédaction d'un rapport médico-légal.

Un chapitre de *Thérapeutique* précise, pour la thérapeutique médicamenteuse, les dernières données de la pharmacologie, les processus des cures (d'insuline, de neuroleptiques, d'électrochoc), le traitement des empoisonnements (par la morphine, par les hypnotiques, les cures contre l'alcoolisme, contre l'épilepsie) sans oublier la leucotomie, la castration et la thérapeutique de la paralysie générale progressive.

Enfin la *Psychothérapie* n'est pas oubliée.

Un rappel des données principales de l'*Assistance au malade mental en France* a été ajouté par les traducteurs en fin d'ouvrage.

Ce résumé clair et succinct de l'enseignement de la psychiatrie en honneur en Suisse allemande est le reflet de l'enseignement de la Faculté de Berne. C'est parce que nous devons avoir foi en la valeur des échanges, aux circuits de l'intelligence et de la pensée entre civilisations voisines pour l'enrichissement réciproque, que la traduction de cet ouvrage a été faite.

Présenté en un « format de poche », il permettra au débutant dans l'étude de la psychiatrie, aux étudiants en médecine et en lettres, aux aides médicaux de neuro-psychiatrie, aux médecins de médecine générale aux infirmières, ergothérapeutes assistantes sociales spécialisées, d'avoir en mains un guide simple, clair, non encombré d'explications pathogéniques ou autres qui leur permettra de mieux suivre, de comprendre et de classer les explications données par les médecins psychiatres, les professeurs de médecine ou de lettres, les psychologues au sujet de cas cliniques déterminés.

Une Table des matières et un Index alphabétique, très détaillés, rendent cet Abrégé très facile à consulter. Loin de faire double emploi avec les grands traités de psychiatrie, il permettra de mieux les comprendre et de les apprécier.

Traité de technique opératoire oto-rhino-laryngologique, par Georges PORTMANN, professeur de clinique oto-rhino-laryngologique à l'université de Bordeaux, membre correspondant de l'Académie de médecine, avec la collaboration de J. DESPONS, M. PORTMANN, P. LEDUC. Troisième édition mise à jour et augmentée. Deux volumes totalisant 1 212 pages, avec 642 figures, 2 planches en couleurs (20×26,5) ; cartonné toile : 284 nf. *Masson et Cie*, éditeurs, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (VI[e]).

Le tournant capital de la chirurgie, durant ces dix dernières années est son évolution dans le sens fonctionnel. Un livre moderne doit tenir compte de ce fait : des techniques ont été modifiées, d'autres créées.

C'est donc un traité neuf que représente cette troisième édition du livre du professeur Portmann.

L'augmentation du nombre des chapitres a entraîné l'augmentation du nombre des figures. L'ouvrage est devenu plus important, ce qui a nécessité son édition en deux volumes.

Le premier volume est dominé par la chirurgie de la surdité. Depuis la fenestration, qui était



l'ami le
plus fidèle
de l'homme

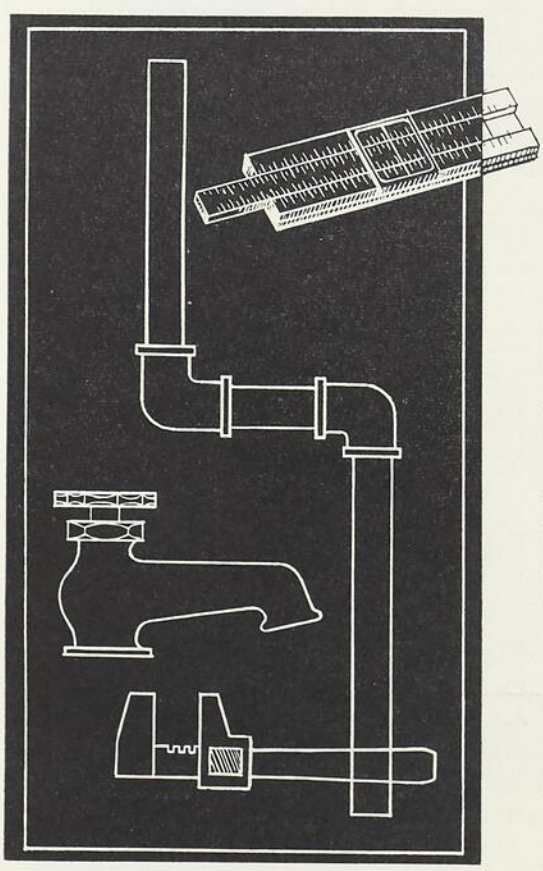
"MA BANQUE"
POUR 3 MILLIONS DE CANADIENS
B de M

BANQUE DE MONTRÉAL
La Première Banque au Canada

Nouveaux
COMPRIMÉS ANTIACIDES
Creamalin ®
Pas de goût crayeux

TRAITEMENT DE BASE DE L'HYPERACIDITÉ ET DE L'ULCÈRE PEPTIQUE SIMPLE
• Pas de goût crayeux • Soulagement rapide de la douleur • Effet soutenu pendant 60 minutes ou plus. Les comprimés Creamalin assurent un effet antiacide efficace sans provoquer de constipation ou de retour de l'acidité. Employés de concert avec un régime approprié contre l'ulcère, ils favorisent la guérison.
COMPOSITION: Chaque comprimé aromatisé à la menthe contient 320 mg. d'un complexe d'hydroxide d'aluminium polymérisé et d'hexitol, avec 75 mg. d'hydroxide de magnésium.
PRÉSENTATION: En flacons de 50, 100, 200 et 1000.

Winthrop
LABORATORIES
AURORA ONTARIO



Conçu pour un soulagement à double action de la constipation chronique

"KONDRÉMUL"
MARQUE DÉPOSÉE

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

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

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

"KONDRÉMUL" (étiquette bleue)	"KONDRÉMUL" à la Phénolphtaléine (étiquette rouge)	"KONDRÉMUL" au Cascara (étiquette verte)

Flacons de 8 et de 16 onces liquides.

PRODUITS PHARMACEUTIQUES DE QUALITÉ
Charles E. Frosst & Co.
MONTRÉAL CANADA
Maison entièrement canadienne · Fondée en 1899



saignement uterin profus*

"amélioration sensible... dans chaque cas"[1]

duo-CVP

(CVP doublement actif)

Chez chacun des 26 cas de flux menstruel abondant (associé à la ménorragie sans cause organique démontrée), le traitement non-hormonal avec le duo-C.V.P. a donné des résultats "excellents" ainsi que témoignent l'arrêt facile de l'hémorragie, le sentiment plus prononcé de bien-être et la capacité de se livrer aux occupations habituelles. "Il n'y eut aucun cas d'effets secondaires."

Le clinicien attribue les effets anti-hemorragiques du duo-C.V.P. à la propriété qu'il semble avoir de rétablir l'état physique et fonctionnel normal des petits vaisseaux.

On s'est servi avantageusement du duo-C.V.P. et du C.V.P.† pour aider à restituer la constitution normale des capillaires en présence d'autres états gynécologiques tels que l'avortement imminent et habituel, le saignement du post-partum et la métrorragie fonctionnelle.[2-5]

chaque capsule de duo-C.V.P. contient:	
COMPOSE BIOFLAVONOÏDE D'AGRUMES	200 mg.
ACIDE ASCORBIQUE (VITAMINE C)	200 mg.

Flacons de 50, 100 et 500 capsules.

†Le C.V.P. contient 100 mg. de composé bioflavonoïde d'agrumes et 100 mg. d'acide ascorbique par capsule. Flacons de 50, 100 et 500 capsules.

Références: 1. Prueter, G. W.: Applied Therapeutics 3:351, 1961. 2. Taylor, F. A.: West. J. Surg., Obstet. & Gynec. 64:280, 1956. 3. Ainslie, W. H.: Obstet. & Gynec. 13:185, 1959. 4. Pearse, H. A., and Trisler, J. D.: Clin. Med. 4:1081, 1957. 5. Clemetson, C. A. B. and Blair, L. M.: Am. J. Obst. & Gynec. 83:1269, May 15, 1962.

*ménorragie

Echantillons et prospectus sur demande à

arlington-funk labs., division
U. S. Vitamin Corporation of Canada, Ltd.
Casier Postal 779—Montreal 3, Canada

décrite dans l'édition précédente, la chirurgie de la surdité a fait un bond prodigieux et constitue l'acquisition la plus valable de la chirurgie contemporaine. A la fenestration, opération de fracture et par conséquent non physiologique, se sont substituées les interventions purement fonctionnelles portant sur la paroi interne de la caisse, du tympan et de l'articulation stapédovestibulaire.

A côté de la mobilisation de l'étrier, type Rosen — intervention insuffisante et d'un succès très relatif — le lecteur trouvera les chapitres de la chirurgie stapédienne proprement dite avec interposition ou utilisation de prothèse suivant les méthodes mises au point par Michel Portmann, Shea, Schucknet.

Ces techniques aux résultats spectaculaires et excellents, dépassant 90 pour cent des cas, ne peuvent être réalisées qu'avec l'usage précis d'un matériel de vision microscopique et de fraises ultrarapides, appareillage qui est minutieusement décrit au cours de l'ouvrage.

Mais toutes les surdités ne sont pas le fait de l'otospongiose ; beaucoup d'entre elles sont dues à des séquelles d'infection de l'oreille moyenne — destructives ou cicatricielles — rendant impossible le fonctionnement normal de l'appareil de transmission. Une chirurgie spéciale appliquée à ces cas — sous le nom de tympanoplasties (Wullsteim, Zollner), constitue un autre chapitre très important de la chirurgie de la surdité envisagée dans ce Traité.

En résumé, ce premier volume, par les pages consacrées à la chirurgie de la surdité, constitue déjà un livre nouveau que tout spécialiste devra avoir dans sa bibliothèque.

Mais d'autres chapitres apportent aussi des techniques originales. Nous ne citerons que les différentes plasties du pavillon de l'oreille, et la reposition de la cloison qui vient d'avoir droit de cité dans la chirurgie nasale, il y a à peine quelques années.

Le volume II est, lui aussi, axé sur la chirurgie fonctionnelle, celle-ci n'étant pas faite cette fois pour réparer des troubles physiologiques, mais pour conserver, par des procédés nouveaux, la fonction d'organe dont la présence de cancer entraîne la mutilation. Le lecteur trouvera ainsi, dans cette deuxième partie, les techniques les plus modernes utilisées dans le traitement chirurgical des tumeurs des sinus de la face, du larynx, du pharynx et de la langue.

A lui seul, ce deuxième volume forme aussi un livre neuf par le nombre des chapitres originaux qu'y trouvera le spécialiste du cancer, techniques permettant d'enlever aussi largement que possible le néoplasme, tout en conservant les fonctions fondamentales que sont la respiration, la déglutition et la phonation.

Une partie nouvelle de l'ouvrage est consacrée aux opérations plastiques sur le naso-pharynx, dans le cas de fermeture ou d'insuffisance.

Toutes ces nouveautés ne doivent pas cependant faire oublier l'élément essentiel d'un traité de technique opératoire oto-rhino-laryngologique. Le praticien est obligé d'intervenir pour des opérations courantes qui constituent le fond même de la spécialité. Peu nombreux sont ceux qui sont appelés à faire des laryngectomies totales pour cancer ou des interpositions stapédo-vestibulaires pour surdité. Ces dernières interventions constituent une superspécialité, entre les mains de chirurgiens particulièrement qualifiés et peu nombreux.

Si une partie de l'ouvrage est faite pour eux, il convient de préciser que la plus grande partie décrit les opérations qui constituent l'essentiel de la vie quotidienne de l'oto-rhino-laryngologiste.

Ce sont ces opérations, clairement exposées, qui ont fait le succès des deux éditions précédentes. Ce sont elles, encore, qui attireront à celle-ci le plus grand nombre de lecteurs.

Les douleurs abdominales, par le docteur Henri VANNIER. Dans la série des *Monographies thérapeutiques,* travaux du Centre homœopathique de France, publiées sous la direction du docteur Léon VANNIER. Un volume in-16° de 110 pages, 1962 : 8,60 nf. *G. Doin et Cie,* éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI[e]).

L'analyse des douleurs abdominales se justifie du point de vue homœopathique par la valeur des symptômes et les caractéristiques qui s'y attachent.

La paroi abdominale en elle-même et la cellulite qu'on peut y déceler donnent d'intéressantes indications médicamenteuses.

Tous les troubles dit « fonctionnels » dus à l'aérophagie et à l'aérocolie sont l'objet d'une étude qui concerne :

1° Les formes douloureuses avec la participation d'un élément du système nerveux ;

2° Les formes dyspeptiques intégrées dans les hépato-colites avec leur diathèse correspondante ;

3° Les formes cliniques fonctionnelles où le déséquilibre neuro-végétatif joue souvent un rôle de premier plan.

On aborde les ulcus gastro-duodénaux et les douleurs gastriques pour lesquels ces remèdes de fond sont souvent si utiles pour donner une thérapeutique durable.

La médication hépatique, qu'il s'agisse de la colique hépatique, des douleurs hépato-vésiculaires ou hépato-biliaires montre à quel point l'individualité des remèdes exige une symptomatologie précise de chaque tableau clinique avec la description des selles si variables selon les cas observés.

Les antibiotiques mal tolérés par de nombreux malades sont avantageusement suppléés ou remplacés par des remèdes qui ont toujours fait leur preuve dans les états infectieux, et ils ont leur place dans l'étude des cholécystites.

Cette monographie se poursuit par la description analytique des coliques intestinales avec un répertoire thérapeutique répondant aux caractères de la colique, ce qui a pour but de rendre plus claire la compréhension et l'utilité pratique de ce chapitre. Il est complété par un rappel de la thérapeutique des dysenteries aiguës tant chez l'enfant que chez l'adulte, remèdes d'urgence dont l'action s'avère toujours fidèle.

Enfin, l'ouvrage se termine par l'analyse des coliques néphrétiques où l'étude des principaux remèdes sont passés en revue, montrant les particularités de chaque médicament avec le comportement du malade et ses réactions pendant la crise aiguë.

Tels sont les différents chapitres de cette monographie qui ont été rédigés dans le but d'aider le praticien à trouver le choix exact du médicament lors de l'examen du malade.

Actualités pédiatriques — *Quatrième série* — publiées sous la direction du professeur Marcel LELONG, clinique de pédiatrie et puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Un volume in-8° de 362 pages avec 63 figures, 1962 : 36 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI[e]).

Le titre des différentes leçons traitées ici permet de mieux comprendre l'objectif de ce volume : informer le pédiatre de ce qui est réellement très nouveau dans chacun des secteurs de la pédiatrie, qui pourrait constituer, à lui seul, une véritable sur-spécialité.

L'*exploration des parathyroïdes*, chez l'enfant, est exposée par Jean Paupe de façon très claire, tant en ce qui concerne les bases physiopathologiques de cette exploration que dans les modalités pratiques avec laquelle elle doit être menée.

Les *formes cliniques des fragilités osseuses congénitales* sont discutées par Michel Manciaux. Henri Lestradet analyse *les différentes formes des comas métaboliques* rencontrées chez l'enfant. Claude Gentil passe en une revue très complète *les récents travaux consacrés aux mélituries non glycosuriques*, qui ont fait l'objet de tant de publications récentes. Pierre Royer propose *une classification des rachitismes vitamino-résistants idiopathiques* et illustre son exposé d'une grande expérience personnelle dans ce domaine. Renée Habib illustre ce que *la biopsie rénale a apporté à l'étude du syndrome néphrotique de l'enfant*. Lucien Houllemare a dépouillé *80 observations de lithiase urinaire de l'enfant* et analyse les problèmes médico-chirurgicaux posés par cette affection beaucoup moins rare qu'on ne s'y attendrait. *Les myasthénies de l'enfant et du nouveau-né* sont résumées par Jean-Claude Dalloz. Michel Soulé propose un certain nombre de définitions simples permettant au pédiatre de mieux comprendre *le vocabulaire en pédiatrie psychologique*. Michel Ribierre apporte une étude clinique, électrocardiographique et thérapeutique des *tachycardies paroxystiques du nourrisson*. Le Tan Vinh illustre de documents cliniques et histologiques personnels *les hypertensions portales par lésion hépatique congénitale* et notamment : la maladie kystique du foie et les altérations du foie au cours de la mucoviscidose. Elie-Charles Habib nous renseigne sur le problème encore trop méconnu *des ascites chyleuses de l'enfant*. Rossier apporte le secours de son incomparable expérience dans le domaine de *l'anoxie néonatale*, tandis que Merlier expose les problèmes posés par *les agénésies pulmonaires et les séquestrations pulmonaires*. Lucet résume les différentes *modalités d'asplénie congénitale*. Jacques Debray enrichit nos connaissances sur *les aplasies médullaires congénitales* et l'apport récent des techniques isotopiques. Daniel Alagille passe en revue les différentes formes hématologiques et enzymatiques actuellement connues d'*anémies hémolytiques constitutionnelles non sphérocytaires*. Jean Dormont schématise *les maladies congénitales de la coagulation* que l'on peut grouper sous le nom d'hypoprothrombinémies congénitales. Couvreur expose en détail les *techniques d'étude épidémiologique des virus en milieu pédiatrique* et apporte l'illustration des ren-

seignements recueillis par lui-même dans une collectivité d'enfants. Enfin, Marcel Lelong conclut cette longue et passionnante série par un schéma complet des différentes *encéphalopathies métaboliques* actuellement connues des pédiatres.

Chacun de ces exposés est suivi d'une courte mais utile bibliographie, qui permet au lecteur, qui en aurait le désir, de remonter facilement à une bibliographie beaucoup plus complète.

Nous devons nous féliciter que soit ainsi mis à la disposition de tous les pédiatres l'enseignement d'une incomparable qualité, donné de façon hebdomadaire à la Clinique de pédiatrie et de puériculture. Ainsi chaque pédiatre peut-il maintenir son esprit de synthèse et, comme le disait Marcel Lelong dans la préface d'un volume précédent, « pourra-t-il continuer à dominer l'ensemble de son domaine, à s'intéresser à l'enfant pris comme un tout, somatique et psychique, normal ou pathologique ».

Les séquelles sensorielles du strabisme — Physiopathologie, diagnostic et traitement, par A. CIANCA, ophtalmologiste de l'hôpital des Enfants, de Buenos-Aires, et G. BÉCHAC, chef de clinique à la Faculté de médecine de Toulouse. Préface du professeur Ch. THOMAS. Un volume in-8° de 174 pages avec 58 figures, 1962 : 30 nf. *G. Doin et Cie,* éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI[e]).

Bien que le strabisme consiste essentiellement dans la perte du parallélisme des axes visuels, il serait parfaitement inexact de le considérer uniquement comme un trouble moteur.

Les déviations oculaires engendrent toujours des perturbations sensorielles complexes. De telles dysfonctions sont le résultat de deux troubles principaux, les processus d'inhibition, d'une part : amblyopie en vision monoculaire, suppression en vision binoculaire, et les troubles de la projection égocentrique, d'autre part : fixation excentrique en vision monoculaire et correspondance anormale en vision binoculaire. S'y associent, dans de nombreux cas, des anomalies de la relation accommodation-convergence qui constituent le facteur pathogénique fondamental des tropies appelées accommodatives. Ces séquelles sensorielles, que présentent les strabiques, posent à l'ophtalmologiste des problèmes différents qui doivent être envisagés séparément pour chacune d'entre elles.

La grande importance de l'amblyopie, qui fait de l'enfant strabique un borgne fonctionnel, réside dans sa grande fréquence (un à trois pour cent de la population) et dans sa gravité. En effet, un nombre encore trop important de cas demeurent incurables malgré l'important progrès de ces dernières années. Or, une prophylaxie précoce et bien conduite est efficace. C'est dire que l'attentisme n'est pas ici de mise. Par la suite, la pléioptique est l'ensemble des procédés rééducatifs qui tentent de redonner aux amblyopes une acuité visuelle normale. Les indications, les techniques et les résultats de ces différentes méthodes modernes de traitement sont analysés en détail.

L'importance de la suppression est très variable, même chez des personnes considérées comme normales. Des sujets souffrant de céphalées, d'asthénopie et autres troubles oculaires présentent souvent comme signe particulier un scotome de suppression parfois seulement évident ou exagéré dans le regard en bas. De légers troubles de la vision binoculaire, comme la diminution de l'amplitude de fusion, sont constamment liés à une augmentation de la suppression. Ces cas relèvent des méthodes orthoptiques modernes, comme d'ailleurs la correspondance rétinienne anormale.

Il s'agit là d'un processus d'adaptation sensorielle du jeune strabique qui modifie ses relations rétino-corticales et établit ainsi une représentation cérébrale congruente de zones rétiniennes pourtant dissemblables. Ces processus d'adaptation, une fois établis, risquent d'être suivis de vision double après la correction opératoire de la déviation et, de toute façon, n'aboutissent jamais qu'à une vision binoculaire aberrante. On conçoit aisément l'importance des mesures de prophylaxie, et, lorsqu'elles n'ont pu être instituées, de techniques orthoptiques efficaces pré- et postopératoires.

Enfin, les troubles de la relation accommodation-convergence constituent le dernier volet de ce triptyque des séquelles sensorielles du strabisme.

Telles sont les principales questions passées en revue dans cet ouvrage qui s'adresse tout à la fois à l'ophtalmologiste qui appréciera les méthodes d'examen et de diagnostic ainsi que les différentes indications thérapeutiques, aux orthoptistes qui y trouveront exposées en détail les techniques de rééducation fonctionnelle et aux pédiatres qui doivent prendre pleinement conscience de la nécessité d'une prophylaxie précoce.

NOUVELLES

SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE LAVAL

Séance du 6 décembre 1962, à la Faculté de médecine

1. Guy BERTRAND, Yves GOURDEAU, François GAGNÉ et Raymond GAGNÉ : *La cystite à éosinophiles* ;
2. Raoul ROBERGE : *Un cas de tularémie* ;
3. Conrad DROLET, Gérard JOHNSON et J.-C. BOURQUE : *Emploi du librium intraveineux dans la cure de désintoxication alcoolique* ;
4. Roger GHYS : *Les effets des irradiations sur la population* ;
5. Roland DESMEULES, Robert DION, Fernand MOISAN et Aurélien CÔTÉ : *Emploi de l'Isoxyl dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.*

Séance du 19 janvier 1963, à la Faculté de médecine

1. F. HOULD, R. LECLERC, et F. LABRIE : *Méningite purulente et ulcère gastrique chez une fillette* ;
2. L. BERNIER : *Pathologie du diverticule de Meckel* ;
3. J.-M. DELÂGE et E. RIOUX : *Thalassémie dans la région québécoise* ;
4. Robert PLANTE : *Traitement actuel des tumeurs de la vessie* ; en discussion : R. CAUCHON ;
5. P.-E. FORTIN et R. SIMARD : *Avortement par incontinence du col utérin.*

NOUVEAU DIRECTEUR AU DÉPARTEMENT DE BIOCHIMIE

Le docteur Louis Berlinguet, professeur de biochimie expérimentale, vient d'être nommé directeur du département de biochimie, à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Bachelier ès sciences de l'Université de Montréal (1947) et docteur ès sciences de Laval (1950), le docteur Berlinguet assumait depuis 1958 le titre de directeur-adjoint du département.

Fellow de l'Institut de chimie du Canada, ancien président des professeurs de Laval, le docteur Berlinguet a été très actif dans les milieux scientifiques et universitaires et est l'auteur de plusieurs publications scientifiques.

Il succède au docteur Rosaire Gingras qui vient d'être nommé doyen de la Faculté de médecine.

ASSOCIÉS ET CERTIFIÉS DU COLLÈGE ROYAL DES MÉDECINS ET CHIRURGIENS DU CANADA

Le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada a récemment publié la liste des candidats heureux à la dernière session d'examens tenue en automne dernier, tant pour le titre d'associé que pour le certificat de spécialiste.

Parmi les nouveaux associés (*Fellows*) du Collège royal, nous relevons les noms suivants :

En *médecine*, les docteurs Pierre Delorme, de Montréal, Jean-Marc Julien, de Québec, Maurice Langlois, de Magog, Jacques Melançon, de Montréal, Réginald Nadeau, de Montréal, et Gildo Renzi, de Saint-Lambert ;

En *médecine* (*anesthésie*), le docteur Raynald Déry, de Québec ;

En *médecine* (*bactériologie*), le docteur Fernand Turgeon, de Montréal ;

En *médecine* (*neurologie*), le docteur Raymond Giguère, de Québec ;

En *médecine* (*pathologie*), les docteurs Paul Bluteau, de Bagotville, et Paul Fortin, de Québec ;

En *chirurgie*, les docteurs Pierre Beauregard, de Montréal, Jacques Brière, de Montréal, Claude-L. Fortin, de Québec, Lorenzo Haché, d'Ottawa, Pierre Lavoie, de Montréal, Antonio Moreau, de Montréal, et André Péloquin, de Montréal ;

En *chirurgie* (*neurochirurgie*), le docteur Jules Hardy, de Montréal ;

En *chirurgie* (*ophtalmologie*), le docteur Alain Rousseau, de Québec ;

En *chirurgie* (*orthopédie*), les docteurs Guy-André Blanchard, de Moncton, et Jean-Marie Cloutier, de Montréal ;

En *chirurgie* (*urologie*), le docteur Roger Lapalme, de Montréal.

Parmi les candidats heureux aux examens pour le certificat de spécialisation, nous relevons les noms suivants :

En *anesthésie*, les docteurs Jean Albert, de Trois-Rivières, Ubald Aubry, de Boucherville, Jean Bessette, de Montréal, Michel Boisvert, de Québec, Jacques-René Boucher, de Québec, Gaston Carignan, de Montréal, Jean Chouinard, de Québec, Gilles Cossette, de Québec, Roger Gervais de Montréal, Gaétan Guérin, de Saint-Bruno, Roger Guérette, de Moncton, Jean-Louis Lajoie, de Montréal, Jules-Émile Lupien, de Montréal, Henri Perreault, de Longueuil, et Jean Rheault, de Montréal ;

En *dermatologie*, le docteur Gaston Dumais, de Montréal ;

En *médecine interne*, les docteurs Jacques Gascon, de Pont-Viau, et Pierre Pesant, de Repentigny ;

En *médecine physique et réadaptation*, les docteurs Jacques St-Cyr, de Chicoutimi, et Bernard Talbot, de Québec ;

En *neurologie*, le docteur Fernand Poirier, d'Ottawa ;

En *pédiatrie*, les docteurs Claude Blanchette, de Québec, Rita Daigle-Lock, de Montréal, Lucien Deschênes, de Montréal, André L'Archevêque, de Montréal Pierre Marchand, de Jonquière, Pierre Masson, de Rimouski, Normand Pelletier, de Québec, et Louis-Marie Tremblay, de Dolbeau ;

En *psychiatrie*, les docteurs Jean-Clarence Bourque, d'Edmundston et Louis-Pierre Doucet, de Montréal ;

En *radiologie diagnostique*, les docteurs Laurent Aubé, de Québec, Jacques Beaulieu, de Repentigny, Hubert Grégoire, de Montréal, Raymond Jacques, de Québec, André-Gilles Légaré, de Montréal, André Meunier, de Montréal, Réal Séguin, de Montréal, et Jean-Lorrain Vézina, de Québec ;

En *radiologie thérapeutique*, le docteur André Meunier, de Montréal ;

En *chirurgie générale*, les docteurs Raymond Aubin, de Cornwall, René Cormier, de Campbellton, Carol Côté, de Sherbrooke, Claude David, de Montréal, Luc Duval, de Montréal, Roméo Lafrance, de Montréal, Philippe Leblanc, d'Ottawa, et Benoît-Guy Savoie, d'Edmundston ;

En *chirurgie orthopédique*, les docteurs Pierre Bertrand de Montréal, Claude Fortin, de Québec, Jacques Lefrançois, de Chicoutimi, et Jean-Charles Patry, de Quebec ;

En *obstétrique*, le docteur Gilles Bernier, de Montréal ;

En *ophtalmologie*, les docteurs Arthur Barrette, d'Ottawa, et Jacques Perron, de Québec ;

En *oto-rhino-laryngologie*, les docteurs Robert Bertrand, de Pont-Viau, Raynald Lavoie, de Québec, Conrad Lebrun, d'Ottawa, et Paul Savary, de Québec ;

En *urologie*, le docteur George William Wexler, de Val-d'Or.

COORDINATION ET NOUVELLE IMPULSION À LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

Nomination d'un registraire :

Le docteur Alphonse Couturier, m.d., ministre de la Santé annonce l'établissement d'un fichier central antituberculeux et la nomination d'un registraire qui en assumera la direction. Ce fichier central antituberculeux constituera un centre de renseignements touchant tous les cas de tuberculose. Le registraire qui vient d'être nommé sera le docteur Charles-Henri Dorval, pneumophtisiologue bien connu de Québec.

Le fichier permettra de dresser des graphiques touchant l'efficacité des traitements, le nombre de nouveaux cas, la durée de séjour au sanatorium. Il permettra de déterminer avec beaucoup plus d'objectivité la morbidité par tuberculose dans les différentes régions de la province et d'établir l'index de tuberculisation suivant l'âge, le sexe, l'occupation. « Par suite de l'établissement de ce fichier central déclare le ministre de la Santé, nous serons en mesure de diriger la lutte antituberculeuse d'une façon scientifique et de l'intensifier, selon les besoins particuliers de chaque région, c'est-à-dire de l'orienter et de l'administrer de façon à circonscrire la maladie et même à la prévenir. »

Le nouveau registraire :

Le nouveau registraire, le docteur Charles-Henri Dorval, est, comme nous l'avons dit plus haut, un pneumo-phtisiologue réputé. Fils de feu Florian Dorval, qui fut pendant plus de cinquante ans à l'emploi du *Soleil* et de l'*Evénement*, et de Rose-Délima Lemieux, le docteur Dorval a fait ses études primaires à l'Académie de Saint-Roch, son cours classique au Séminaire de Québec et sa médecine à l'Université Laval. En 1947 il fit un stage d'études en pneumo-phtisiologie à Philadelphie, puis à Paris en 1950-51. Il a été également assistant hospitalier et assistant universitaire à l'Hôpital Laval. Il devint chef du Service de pneumologie dans cette institution en 1957. Il est, en outre, licencié du Conseil médical du Cana-

da depuis mai 1942, spécialiste certifié en médecine pulmonaire et tuberculose depuis le premier mai 1950. Le docteur Dorval a été président de la Société médicale de Limoilou de 1955 à 1958, président du Comité d'étude de l'Hôpital Laval de 1957 à 1958. Il fut lauréat aux examens préliminaires du Collège royal sur les sciences de base en 1940. Il est chef de clinique à l'Hôpital Laval depuis 1955.

CATALOGUE DE FILMS ET DE TRANSPARENTS

La second édition du *Canadian pharmaceutical association's directory of movies and slides* est maintenant à la disposition des membres de l'Association pharmaceutique canadienne.

Le catalogue établit la liste de plusieurs centaines de films offerts par des manufacturiers sur un très grand nombre de sujets, la plupart en relation avec la santé. Bien que la plupart de ces films soient directement préparés pour des auditoires professionnels, tels que les pharmaciens, les médicins, les infirmières, un grand nombre d'entre eux peuvent également convenir à un auditoire général.

Le catalogue indique également si le film est en couleur ou en blanc et noir, sonore ou silencieux et précise la durée de sa projection.

On peut obtenir une copie du catalogue en écrivant à monsieur Douglas R. Weston, directeur des relations publiques, Association pharmaceutique canadienne, 221 rue Victoria, Toronto 2, Ontario.

ASSOCIATION DES MÉDECINS DE LANGUE FRANÇAISE DU CANADA

Congrès de Québec

L'Association des médecins de langue française du Canada tiendra cet automne son XXXIIIe Congrès à Québec. Les réunions auront lieu au Château-Frontenac les 13, 14, 15 et 16 novembre 1963.

Les officiers du Congrès, les docteurs Richard Lessard, président, Jean Beaudoin, secrétaire, Jean-Marc Lessard, trésorier, et Jean Couture adjoint au secrétaire sont à élaborer le programme. Ils sont aidés dans leur tâche par un groupe d'aviseurs médicaux et paramédicaux qui s'emploient à faire de ces assises un succès complet.

Vous avez tous en mémoire les réussites des deux derniers congrès de l'Association à Québec, en juin 1961, et à Montréal, en novembre 1962, présidés respectivement par les professeurs Pierre Jobin et Édouard Desjardins.

Le thème général de la réunion sera : *L'Education médicale continue.* Une innovation sera une séance consacrée entièrement aux problèmes des internes et des résidents des hôpitaux.

Le comité féminin dont madame Jean-Marc Lessard a bien voulu accepter la présidence, contribuera à rendre agréable le séjour de nos compagnes dans la Vieille Capitale.

Nous en reparlerons.

Richard LESSARD, M.D., F.R.C.P.(C).
président du Congrès.

CONGRÈS DE L'ASSOCIATION MÉDICALE DE LA PROVINCE DE QUÉBEC

Le prochain congrès annuel de l'Association médicale de la province de Québec aura lieu au Château-Frontenac, à Québec, les 15, 16 et 17 mai prochain. Un comité local, présidé par le docteur Paul-Émile Côté, président désigné, s'occupe de la préparation du programme. La plupart des conférenciers ont déjà été invités et tout laisse prévoir que cette réunion annuelle obtiendra un magnifique succès.

Le professeur Francis Tayeau, doyen de la Faculté de médecine et de pharmacie de l'université de Bordeaux, représentera la médecine française.

D'autres maîtres de la médecine, venant du Canada et des États-Unis, participeront au programme scientifique dont nous ferons connaître les grandes lignes un peu plus tard. Deux séances seront consacrées aux affaires de l'Association et à la discussion des questions d'économique médicale. On répondra à toutes les questions des membres à ce sujet.

PROGRAMME SCIENTIFIQUE PRÉLIMINAIRE

Mercredi, 15 mai 1963

AVANT-MIDI

8 h. 00 : Inscription.

9 h. 00 : *Hématologie*, par Pierre d'AUTEUIL, Claude BROSSEAU, Jacques BOULAY, et Jean-Marie DELÂGE.

10 h. 00 : *Déséquilibres ioniques courants*, par Guy SAUCIER.

10 h. 50 : *L'application clinique des découvertes récentes sur les anomalies des chromosones*, par Murray L. BARR, University of Western Ontario, London, Ont.

APRÈS-MIDI

2 h. 00 : *Cinéradiologie moderne gastroduodénale*, par Bernard TURCOTTE.

2 h. 20 : *Cinéradiologie : glandes annexes digestives*, par Robert FRASER, Royal Victoria Hospital.

2 h. 40 : *Physiopathologie gastroduodénale moderne*, par Gordon YOUNG, Montreal General Hospital.

3 h. 00 : *Orientations nouvelles de la chirurgie de l'estomac et du duodénum*, par Robert CÔTÉ.

3 h. 50 : *Tumeurs fonctionnelles du pancréas*, par Frank MILLS, Toronto General Hospital.

Jeudi, 16 mai 1963

AVANT-MIDI

9 h. 00 : Séance annuelle de l'A.M.Q.

APRÈS-MIDI

2 h. 00 : *Traitement chirurgical de l'otosclérose*, par Paul FUGÈRE.

2 h. 15 : *Opération de Finzi-Harmer*, par Roland LAVOIE.

2 h. 30 : *Hydrocéphalie et valve de Spitz*, par Maurice HÉON.

2 h. 45 : *Insuffisance cérébrale, traitement chirurgical*, par Jacques CÔTÉ.

3 h. 00 : *Ponction biopsique percutanée du rein* par Louis COULONVAL.

3 h. 15 : *Urologie infantile*, par P. KOZAK.

3 h. 50 : *Ovulation provoquée ; ovulation supprimée*, par Robert B. GREENBLATT, Medical College of Georgia, Augusta, Ga.

7 h. 30 : Banquet annuel. Invité d'honneur : le docteur Jean-Baptiste JOBIN, président du Collège des médecins et chirurgiens de la province de Québec.

Vendredi, 17 mai 1963

AVANT-MIDI

9 h. 00 : Fin de la séance annuelle de l'A.M.Q. Présentation des rapports annuels. Discussions.

10 h. 50 : Plans d'assurance-santé :
a) les modalités (avantages, désavantages) ;
b) Politique de l'A.M.Q.

APRÈS-MIDI

2 h. 00 : Conférencier d'honneur : *le doyen Francis Tayeau*, Université de Bordeaux, France :
Considérations générales sur la technologie en médecine : L'exploration fonctionnelle par le dosage des stéroïdes.

3 h. 30 : *La physique du médecin*, par J.-P. BERNIER.

3 h. 45 : *Les isotopes dans le diagnostic des néoplasmes*, par H. BLONDELL, Royal Victoria Hospital.

4 h. 00 : *Volume sanguin : méthode, indications.*

4 h. 15 : *Rénogrammes*, par Charles PLAMONDON.

4 h. 30 : *Malabsorption intestinale primaire, mode de diagnostic*, par Douglas KINNEAR, Montreal General Hospital.

4 h. 45 : *Thyroïde et isotopes*, par J. BRUNET.

INTERPRÉTATION SIMULTANÉE

PROCHAINE RÉUNION DE *L'AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS*

L'*American College of Chest Physicians* annonce le programme de ses prochaines réunions nationales et internationales, de même que de ses cours d'enseignement postgradué.

Réunions nationales et internationales :

1. Le XXIXe Congrès annuel de l'*American College of Chest Physicians* aura lieu à l'Hôtel Ambassador, Atlantic City, du 13 au 17 juin 1963.

2. Le congrès clinique aura lieu à Portland, Oregon, du 30 novembre au 1er décembre 1963.

3. Le VIIIe Congrès international des maladies du thorax aura lieu à Mexico, du 11 au 15 octobre 1964.

Enseignement postgradué :

1. Nouveaux développements dans le diagnostic et le traitement des maladies du cœur et des poumons, à Washington, du 14 au 18 octobre 1963;

2. Physiologie cardiopulmonaire clinique, à Chicago, du 21 au 25 octobre 1963;

3. Nouveaux développements dans le diagnostic et le traitement des maladies du cœur et des poumons, à New-York, du 11 au 15 novembre 1963, à Los Angeles, du 2 au 6 décembre 1963, et à Miami Beach, du 13 au 17 janvier 1964.

Le programme détaillé de ces réunions et des cours postgradués peut être obtenu auprès de monsieur Murray Kornfield, directeur exécutif, American College of Chest Physicians, 112, East Chestnut Street, Chicago 11, Illinois.

Dans toutes les indications
de la pénicilline

Le suppositoire

EUCALYPTINE
PÉNICILLINE

Dosé à 400 ou 600.000 U

actif, pratique, bien toléré,
associe à l'action antibiotique
l'action anti-infectieuse

LABORATOIRES LE BRUN

WELCKER

WELCKER & CIE, LIMITÉE

6235, avenue Papineau, Montréal 35, - Canada.

(25)



Auxiliaire de la nutrition

• chez le convalescent, l'opéré et le malade
• chez le malade fatigué • chez le malade mal nourri

℞ **B-PLEX** *avec* **C**

en CAPSULES

Une capsule renferme:

Thiamine	1.0 mg.
Riboflavine	2.0 mg.
Niacinamide	10.0 mg.
Pyridoxine	1.0 mg.
d-Pantothénate de calcium	5.0 mg.
Foie desséché #2 N.F.	135.0 mg.
Levure desséchée	25.0 mg.
Vitamine C	25.0 mg.

Présenté en flacons de 100 et de 500 capsules

CPMA

Autres présentations:
Elixir B-Plex
Elixir B-Plex avec Fer

Wyeth
Marque déposée
WINDSOR, ONTARIO

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

UNIK-CRYSTIN
Unik Medical Labs., Inc.

Composition. Unik-crystin contient deux sels solubles : pénicilline g. sodique, 1 000 000 I.U., et sulfate de streptomycine en solution, 0,5 g sous un volume de deux cm^3.

Propriétés. L'action d'Unik-Crystin se situe aux alentours de 12 heures dans le sang et 12 autres heures dans le sérum sanguin. Nous sommes en présence de deux armes efficaces pour enrayer la multiplication des microbes en les tuant complètement.

Indications. Infections mixtes provenant d'organismes qui résistent parfois à la pénicilline seule ; c'est pourquoi nous avons ajouté la streptomycine sous forme de sulfate.

Mode d'emploi. Injections intramusculaires. Pour préparer la solution d'Unik-Crystin, il suffit d'ajouter la solution claire de streptomycine à la pénicilline cristallisée et d'agiter doucement. La solution se conserve au refrigérateur jusqu'à sept jours.

Présentation. Dose unique dans un emballage jumelé.

NEO-PICORT
Unik Medical Labs., Inc.

Description. Chaque gramme contient :

Sulfate de néomycine	5 mg
Chlorhydrate de pramoxine	1%
Hydrocortisone	½%
d-Panthénol	2%
Méthyl-Paraben	0,2 mg

Mode d'action. Neo-Picort soulage rapidement et de façon continue, le prurit (Pramoxine), l'œdème, l'inflammation (hydrocortisone), favorise la cicatrisation (d-Panthénol) et agit contre diverses bactéries à gram positif et à gram négatif (néomycine)

Indications. Prurit anal, neurodermite, dermatoses, lésions pruritiques, ulcères externes, coup de soleil et autres brûlures, piqûres d'insectes, herbe à la puce, etc. . . .

Chez les bébés et les enfants, dans l'érythème fessier, les éruptions de chaleur, l'intertigo et les démangeaisons.

Administration. En application locale, trois fois par jour.

Présentation. Tubes de 15 grammes.

CORTISALYL
J.-M. Marsan & Compagnie, Limitée

Composition. Chaque comprimé sécable contient :

Prednisolone	1 mg
Salicylamide	300 mg
Acide ascorbique	75 mg
Hydroxide d'alumine	75 mg

Pharmacologie. Le prednisolone possède une action plus puissante et plus prolongée que l'hydrocortisone. De plus, ses effets secondaires sur le métabolisme des électrolytes et de l'eau sont réduits de beaucoup.

Le salicylamide est un analgésique plus stable et moins irritant pour le tube gastrique que l'acide acétylsalicylique.

L'acide ascorbique assure le maintien de la génèse des corticoïdes au niveau du cortex surrénalien.

L'hydroxide d'alumine est une substance tampon assurant la stabilité des ingrédients actifs lors de leur passage dans le milieu gastrique.

Indications. Arthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite, bursite, myosite.

Posologie. Un ou deux comprimés, quatre fois par jour.

Présentation. Flacon de 100 et 500 comprimés.

LEDERON
Lederle de Cyanamid of Canada, Limited

Composition. Capsule, remplie à sec, contenant 150 mg de fumarate ferreux et 100 mg de sulfosuccinate de dioctyle de sodium.

Indications. Prévention et traitement de l'anémie due à un manque de fer.

Avantages. Empêche l'irritation gastrique et la constipation souvent provoquées par la ferrothérapie.

Posologie. Une ou deux capsules par jour, *per os.*

Présentation. Flacons de 30 capsules.

ORNADE SPANSULE

Laboratoires Smith Kline & French I. A. G.

Composition. Chaque capsule Ornade Spansule contient huit mg de maléate de chlorphéniramine, 50 mg de chlorhydrate de phénylpropanolamine et 2,5 mg d'isopropamide sous forme d'iodure.

Indications. La particularité d'Ornade réside en sa formule globale contenant un dessiccatif spécial ainsi qu'un décongestif et un antihistaminique. Ces trois composants agissent de conserve et par synergie additive pour assurer un soulagement de l'hypersécrétion et de la congestion des voies aériennes associées aux troubles suivants : rhume banal, sinusite aiguë, subaiguë et chronique, influenza, rhinite vasomotrice, rhinite allergique et écoulement postnasal excessif.

Avantage. Présentée sous forme de « Spansule », chaque capsule assure un soulagement rapide et se prolongeant durant 10 à 12 heures.

Posologie. Une seule capsule au coucher permet généralement au malade de se réveiller avec les voies aériennes libres et décongestionnées. Une autre capsule au lever assure un soulagement la journée durant.

Présentation. Flacons de 30 et de 250 capsules.

MYSOLINE

comprimés pédiatriques

Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée

Description. Comprimés blancs, broyables, aromatisés et dosés à 125 mg de primidone, B.P.

Indications. Crises épileptiques (grand mal) et psychomotrices. La Mysoline peut être administrée seule ou conjointement avec d'autres anticonvulsivants.

Posologie quotidienne. Enfants de moins de huit ans : un comprimé dosé à 125 mg au coucher ; à intervalles d'une semaine, la dose peut être augmentée d'un comprimé par jour jusqu'à ce que les attaques soient jugulées. (L'administration de doses journalières supérieures à deux g n'est pas recommandée.)

Présentation. N° 3429, en flacons de 100 et de 1 000 comprimés.

Butazolidine®
Geigy

Pour l'arthrite et les affections connexes
Efficacité dans tous les types d'arthrite chronique
Soulagement rapide de la douleur et restauration précoce de la fonction dans les affections arthritiques aiguës
Diminution de la période de l'incapacité fonctionnelle de semaines en jours dans la thrombophlébite superficielle aiguë

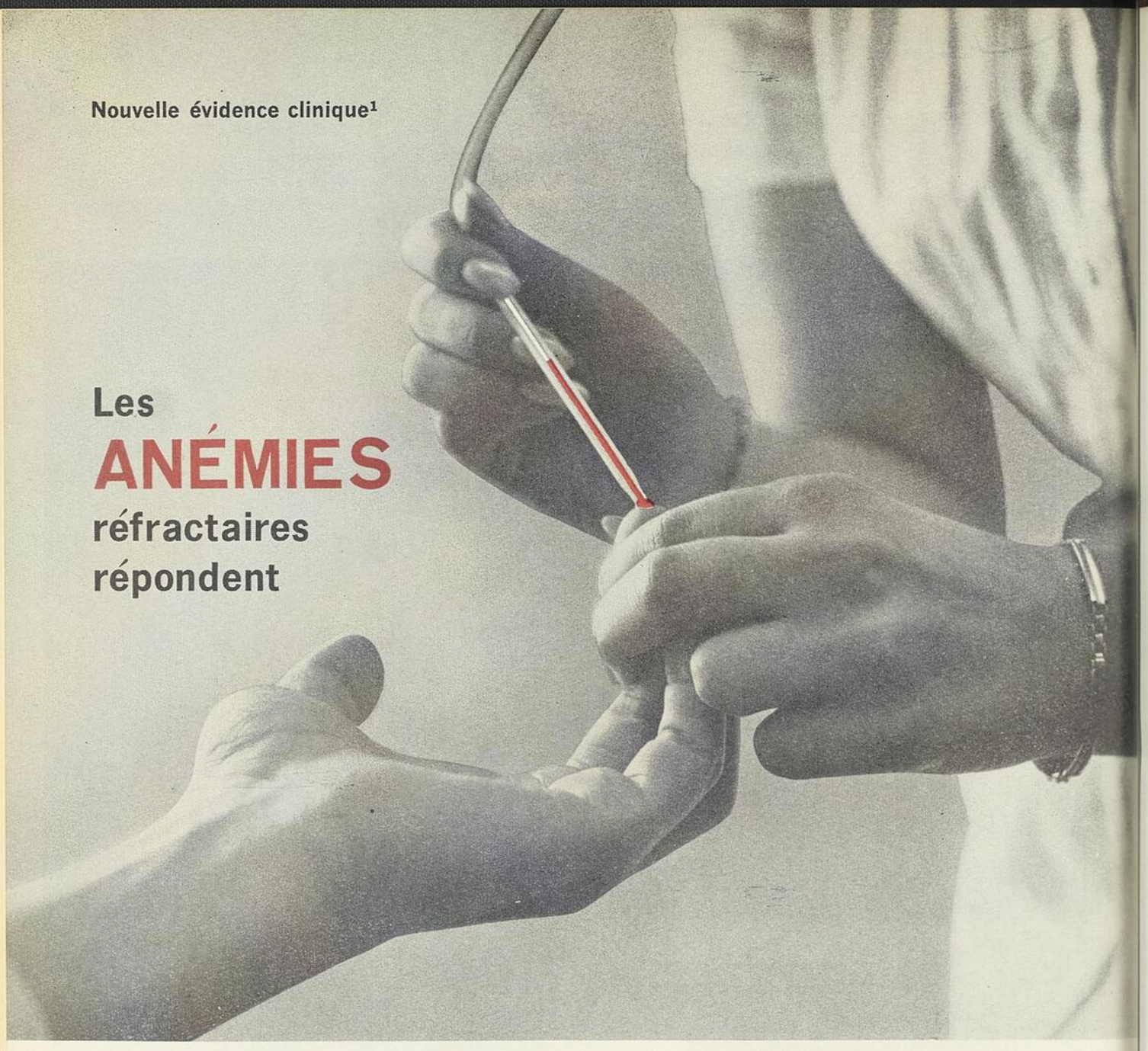


Butazolidine®, marque de phénylbutazone, dragées rouges de 100 mg.
Butazolidine® alka, pour les malades présentant une hypersensibilité gastrique: chaque capsule orange et blanche contient 100 mg de Butazolidine, 100 mg d'hydroxyde d'aluminium, 150 de trisilicate de magnésium, 1.25 de bromure de méthyle d'homatropine.
Comme pour tous les agents chimiothérapeutiques puissants, on recommande d'exercer une surveillance étroite sur les malades traités à la Butazolidine.

Geigy

Produits Pharmaceutiques Geigy, Montréal G-1705F

Nouvelle évidence clinique[1]



Les ANÉMIES réfractaires répondent

à une stimulation érythropoïétique par le

Durabolin®

(phenpropionate de nandrolone injectable)

anabolisant à action prolongée

Une nouvelle étude clinique[1] a révélé que si l'on ajoute du DURABOLIN, le stimulant anabolisant, au régime hématinique chez les patients atteints d'anémie réfractaire, il se produit une augmentation marquée des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Une injection intramusculaire de DURABOLIN une fois par semaine et pendant une période de six semaines au moins en plus d'un régime hématinique adéquat favorisent l'augmentation des taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite ainsi qu'une augmentation de la production des globules rouges, dans les anémies réfractaires. Le traitement anabolisant par le DURABOLIN favorise aussi l'augmentation de l'appétit, du poids, de la force et crée une sensation de bien-être.

Posologie : Adultes : 50 mg i.m., puis 25-50 mg i.m., par semaine. Enfants de 2-13 ans : 25 mg i.m. toutes les 2 à 4 semaines. Nourrissons : moitié de la dose pour enfants. DURABOLIN peut-être employé 12 semaines de suite. On peut répéter le traitement si nécessaire après un repos de 4 semaines.

Présentation : DURABOLIN-50 (50 mg/c.c.) flacons de 2 c.c. et DURABOLIN (25 mg/c.c.) flacons de 5 c.c.

1. MARTINS, J. E., *Current Therapeutic Research*, 3 : 512, 1961.

Organon

Montréal, P.Q.

POUR L'ASTHME



chez les enfants et les adultes

QUIBRON™

Théophylline-guaiacolate de glycéryle Mead Johnson

CAPSULES **ELIXIR**

BRONCHODILATATEUR – EXPECTORANT

DÉTEND LA CONSTRICTION
en maîtrisant le bronchospasme

RÉDUIT L'OBSTRUCTION
due au mucus tenace

—fournit rapidement des niveaux efficaces de théophylline dans le sang [1, 2]

—la thérapeutique offre une amélioration rapide de la capacité vitale [3]

PRÉSENTATION: Chaque capsule ou c. à table (15 cc.) contient 150 mg. de théophylline, un bronchodilatateur efficace [4,5] et 90 mg. de guaiacolate de glycéryle, un expectorant prouvé.
Pour les enfants et les patients en gériatrie: Elixir en bouteilles de 8 oz. liq. avec tasse servant à mesurer.
Pour les adultes: Bouteilles de 100 capsules.

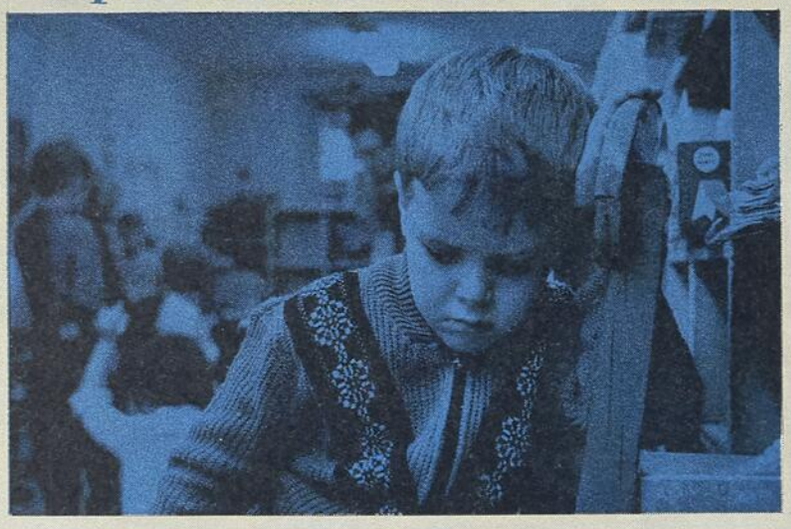
REFERENCES: (1) Schiller, I. W., and Goldman, G.: Tufts Folia Medica (in press) 1962. (2) Levin, S. J., and Weisnagel, J.: Personal communication on file at the Mead Johnson Research Centre.* (3) Puls, R. J. and Grater, W. C.: Current Therap. Res. 3:457-460 (Nov.) 1961. (4) Levin, S. J.: Quart. Rev. Pediat. 14:107-110 (April-June) 1959. (5) Goodman, L. S. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. 2, New York, Macmillan Company, 1955, pp. 339-353. (6) Perry, W. F., and Boyd, E. M.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 73:65-77 (Sept.) 1941.

*Les médecins peuvent obtenir cette documentation sur demande.

Laboratoires Mead Johnson

Emblème de service à la profession médicale

"il pleure, seul dans son coin"



DILANTIN®

(diphénylhydantoïne Parke-Davis)

rend la vie plus agréable à l'épileptique

"Il y a déjà plus de vingt ans qu'on a lancé le diphénylhydantoïne sodique (Dilantin sodique) comme substance antiépileptique. Ce médicament marque une étape dans la façon rationnelle d'aborder le traitement de l'épileptique."[1] Dans le grand mal et les crises psychomotrices, DILANTIN est un médicament de choix pour plusieurs raisons: maîtrise efficace des crises[1-9] • aucun problème de sédation excessive[2] • marge de sécurité étendue[3] • effets secondaires peu fréquents[3] • utilisation souvent accompagnée d'une amélioration de la mémoire, du rendement intellectuel et de la stabilité émotive.[10] DILANTIN (diphénylhydantoïne Parke-Davis) se présente sous plusieurs formes comprenant les Kapseals* de DILANTIN sodique, 0.03 g en flacons de 100 et 500, et 0.1 g, en flacons de 100, 500, et 1,000. Les autres membres de la FAMILLE DES ANTIÉPILEPTIQUES PARKE-DAVIS sont, pour le grand mal et les crises psychomotrices: Kapseals PHELANTIN* (Dilantin 100 mg, phénobarbital 30 mg, chlorhydrate de désoxyéphédrine 2.5 mg) en flacon de 100. pour le petit mal, le trio de MILONTIN* (phensuximide Parke-Davis), Kapseals de 0.5 g en flacons de 100 et de 500; suspension, 250 mg par 4 cc, en flacon de 16 oz. CELONTIN* (methsuximide Parke-Davis), Kapseals de 0.3 g en flacon de 100. ZARONTIN* (éthosuximide Parke-Davis), capsules de 0.25 g en flacon de 100.

BIBLIOGRAPHIE: (1) Roseman, E.: Neurology **11**:912, 1961. *(2) Bray, P. F.: Pediatrics* **23**:151, 1959. *(3) Chao, D. H.; Druckman, R., & Kellaway, P.: Convulsive Disorders of Children, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1958, p. 120. (4) Crawley, J. W.: M. Clin. North America* **42**:317, 1958. *(5) Livingston, S.: The Diagnosis and Treatment of Convulsive Disorders in Children, Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1954, p. 190. (6) Ibid.: Postgrad. Med.* **20**:584, 1956. *(7) Merritt, H. H.: Brit. M. J.* **1**:666, 1958. *(8) Carter, C. H.: Arch. Neurol. & Psychiat.* **79**:136, 1958. *(9) Thomas, M. H., in Green, J. R., & Steelman, H. F.: Epileptic Seizures, Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1956. pp. 37-48. (10) Goodman, L. S., & Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, ed. 2, New York, The Macmillan Company, 1955, p. 187.*

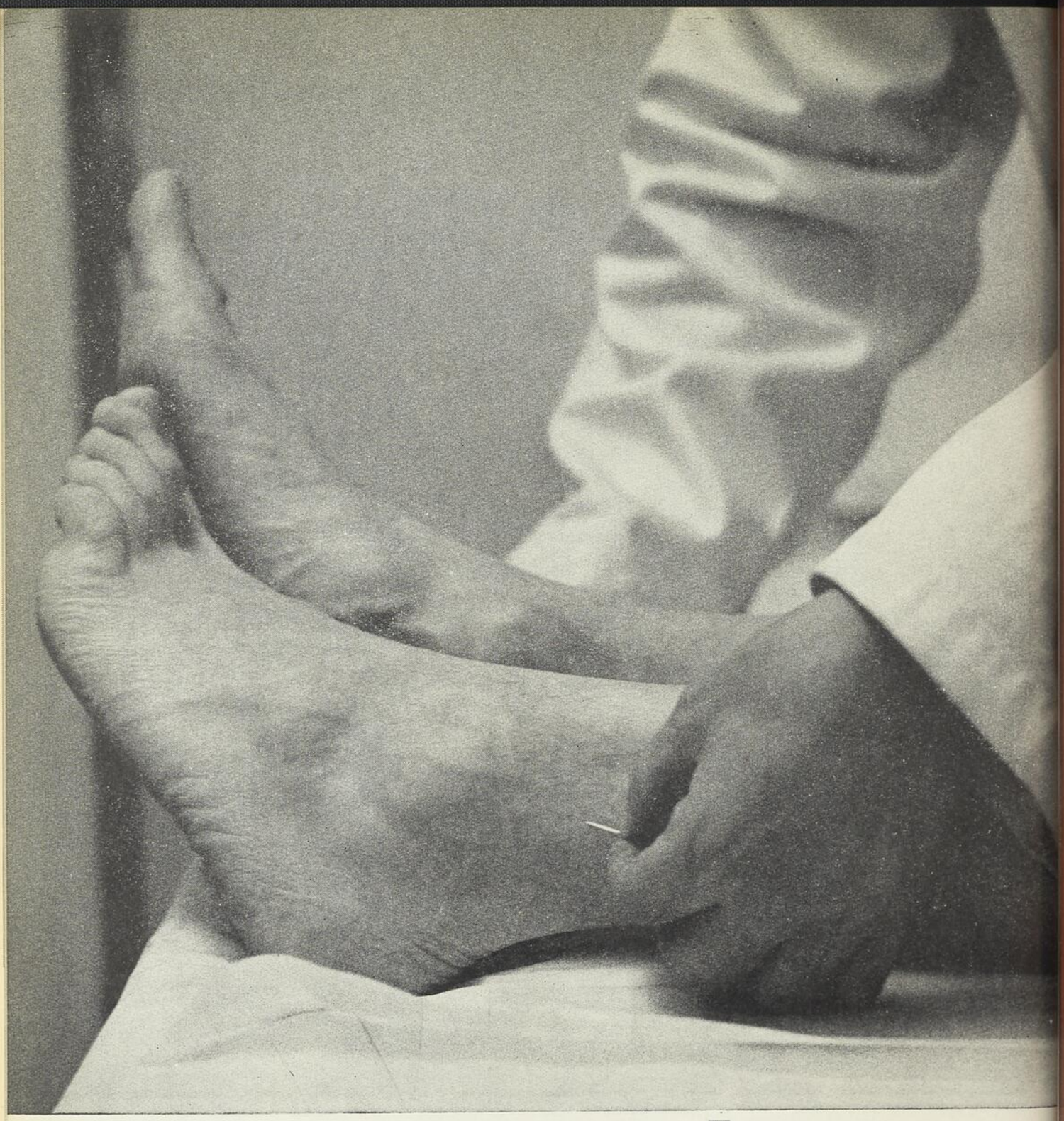
PARKE-DAVIS

PARKE, DAVIS & COMPANY, LTD., MONTREAL 9

CP-16763-F

®MARQUES DÉPOSÉES





Motif de la consultation et maladie actuelle: Lombalgie aiguë se manifestant quand le malade se penche et d'une durée de 2 jours. Irradiation à la hanche et à la jambe droites; douleur accrue quand le malade tousse ou se tourne dans son lit.

Examen physique: Extension douloureuse du membre inférieur droit. Paresthésie cutanée mise en évidence par une piqûre d'aiguille sur le côté de la cheville droite. Tonicité musculaire égale à chaque jambe.

Impression: Dégénérescence discale aiguë.

Traitement: Repos au lit, sur une planche.
Physiothérapie progressive.
Comprimés Rela, 1 t.i.d. & h.s.

Le relaxant musculaire analgésique qui soulage la douleur et rétablit la mobilité.

RELA* **COMPRIMÉS**
carisoprodol de 350 mg

Schering

Pour un documentation complète, consulter la littérature officielle de Schering

*Marque déposée

existe-t'il *un* antibiotique qui possède *tous* ces avantages?

- ☑ Activité contre un grand nombre de germes pathogènes.
- ☑ Facilité d'administration.
- ☑ Efficacité per os.
- ☑ Action rapide et sûre dans une forte proportion de cas.
- ☑ Économie.
- ☑ Efficacité prouvée par une longue expérience clinique.
- ☑ Tolérance exceptionnelle par le malade.
- ☑ Apparition tardive de résistance au médicament.

il en existe au moins *un*...

Albamycin T

NOVOBIOCIN / TÉTRACYCLINE

Présenté en flacons de 16 et de 100 comprimés, et en granulé aromatisé, en flacons de 40 c.c. et de 60 c.c. (après addition d'eau).

MARQUE DÉPOSÉE: ALBAMYCIN CF 1788.1

Upjohn



grâce aux 135 “doses” minuscules
libérées pendant la nuit,
l’arthritique
se réveille frais et dispos

Medrol Medules

Le résultat du traitement à longue action aux Medules de Medrol est de réduire, voire d’éliminer la raideur articulaire matinale. Par ailleurs, la libération progressive du stéroïde permet, en de nombreux cas, de diminuer la fréquence d’administration. La posologie quotidienne globale de stéroïde peut aussi être réduite.
PRÉSENTATION: en capsules à 2 et à 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 capsules.

Autre forme:

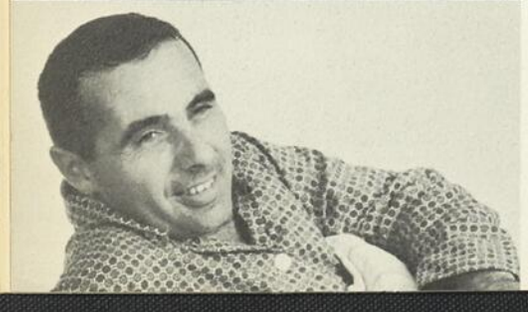
Medrol en comprimés

où le stéroïde agit immédiatement

comprimés à 2 et à 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 comprimés.

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL ET MEDULES CF 1789.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA / DON MILLS / ONTARIO



Upjohn *pionniers de la recherche en corticothérapie*

NEO-SYNEPHRINE®
marque d'hydrochlorure de phényléphrine
SPRAY NASAL

apporte un bien-être réel
durant la saison froide

Décongestionnant
nasal insurpassé
et sans effet
nocif
dans les
rhumes
et sinusites

Disponible en vaporisateurs de plastique et flacons compte-gouttes



Winthrop
LABORATORIES
AURORA ONTARIO

Tetrex*
Phosphate complexe de tétracycline, Bristol

5 ANNÉES
DE
SUCCÈS CLINIQUES
ONT MIS EN ÉVIDENCE
UNE PERFORMANCE
EXCEPTIONNELLE
DE SÉCURITÉ

Ni changements hématologiques dangereux, ni troubles hépatiques, ni photosensibilisation.

SIMPLICITÉ
ET
PRÉCISION
D'UNE
MÉDICATION UNIQUE

Tetrex

est une entité chimique unique et non pas une combinaison d'antibiotiques.

Spécifiez: **Tetrex**, Bristol

Un autre produit Bristol

BRISTOL LABORATORIES OF CANADA LIMITED
286 ouest, rue St-Paul, Montréal, P.Q.
*Marque de commerce



1155, CH. STE-FOY, QUÉBEC 6. TÉL. 527-8892

ORIENTATION VISUELLE DE LA MISE EN MARCHÉ.

arcg graphistes

jean arcand DBA DACS
raymond gagnon DBA

Corticothérapie... que l'indication soit rare ou commune

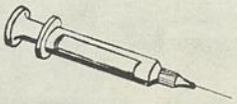
DECADRON*

(Dexaméthasone)

Documentation complète (indications, posologie, effets secondaires, avertissement) et bibliographie sur demande



Comprimés dosés
à 0.5 et à 0.75 mg., en flacons de 30, 100 et 500



Forme injectable: Fioles de 2 et de 5cc. renfermant 4 mg. de 21-phosphate de dexaméthasone par cc.

MSD
MERCK SHARP & DOHME
OF CANADA LIMITED
MONTRÉAL 30, QUÉ.

*Marque de commerce



Gravure d'Honoré Daumier, artiste français et caricaturiste politique célèbre du 19ième siècle.

réveil frais et dispos

Un réveil frais et dispos après une nuit de sommeil sûr et reposant, tel est le gage de prétention du sédatif hypnogène idéal — le Noludar. Maintenant disponible en capsules de 300 mg., permettant une induction plus rapide et un sommeil plus profond, le Noludar procure un repos paisible, virtuellement identique au sommeil physiologique, sans entraîner un "effet d'escorte" matinal.

Pendant huit ans, l'expérience clinique et plus de 130 rapports publiés ont établi le Noludar comme étant un hypnogène non-barbiturique digne de confiance qui assure un sommeil du genre 'naturel' dans une gamme variée de troubles du sommeil. Le Noludar est extrêmement bien toléré — même des doses excessivement élevées, administrées durant des études toxicologiques contrôlées, ne produisirent ni effets toxiques, réactions secondaires sérieuses, dyscrasies sanguines et aucune atteinte rénale ou hépatique. Le Noludar ne potentialise pas l'effet de l'alcool et ne cause pas d'accoutumance.

Documentation sur demande.
Chaque capsule de Noludar ® 300 renferme: 300 mg. de 3,3-diéthyl-5-méthyl-2, 4-pipéridinédione (méthyprylone) ® Marque déposée

Noludar 300 Roche

signifie sommeil et sûreté

Nrf 631

Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal

PULMO-BAILLY

TONIQUE RESPIRATOIRE

Gaïacol
Acide phosphorique
Codéine

Affections pulmonaires Convalescences

YA B – Spécialités A. BAILLY
19, RUE DU ROCHER - PARIS
VINANT Ltée., 8355, Boul. St-Laurent, MONTRÉAL

4 à 5 cuillerées à café par jour

RHINAMIDE

para-amino-phényl-sulfamide
éphédrine
élycaïne

Affections du Rhino-Pharynx

YA B – Spécialités A. BAILLY
19, RUE DU ROCHER - PARIS
Agents pour le Canada - VINANT Limitée, 8355, Boul. St-Laurent, MONTRÉAL 11, P.Q.

instillations pulvérisations

ANGLE SAINT–ROCH et SAINT–VALLIER – QUÉBEC

La réussite de nos travaux est notre meilleure publicité.

Charrier & Dugal INC.

IMPRIMEURS ☆
☆ LITHOGRAPHES

TÉLÉPHONES
LA. 4-2454 et LA. 4-2455

CARACTÈRES

TOUS TRAVAUX
D'IMPRESSION TYPOGRAPHIQUE
ET DE LITHOGRAPHIE.

CONSULTEZ NOS CLIENTS !

CHEZ L'HYPERTENDU

où un seul médicament
ne saurait suffire,
il suffit d'une R_x

SER-AP-ES®

SERPASIL® + APRESOLINE® + ESIDRIX®

4 actions essentielles en un comprimé pour simplifier le traitement du complexe hypertensif

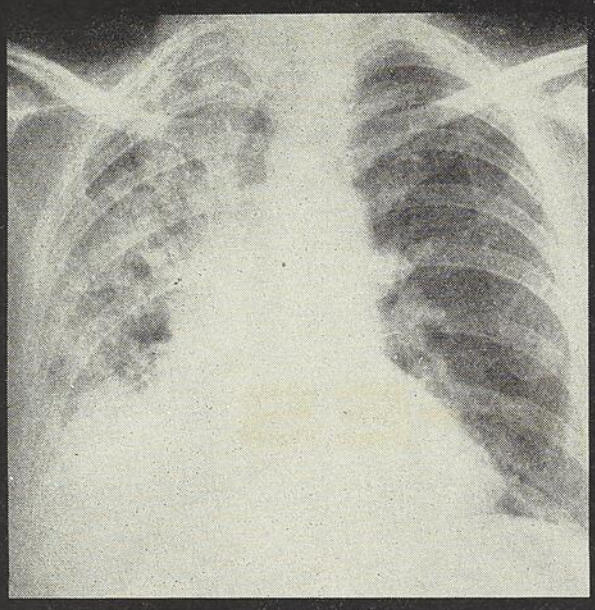
ACTION CENTRALE		s'oppose à la diffusion des influx vasopresseurs du sympathique — réduit l'hypertonie vasculaire cérébrale
ACTION RÉNALE		augmente l'irrigation sanguine rénale — favorise la diurèse et la salidiurèse
ACTION CARDIAQUE		prolonge la diastole, réduit le rythme — diminue la fatigue du muscle
ACTION VASCULAIRE		neutralise l'action des substances vasopressives au niveau du système vasculaire ; rend celui-ci plus sensible aux effets hypotenseurs des trois agents réunis

POSOLOGIE MOYENNE: Un ou 2 comprimés t.i.d., en commençant avec un comprimé t.i.d. Comme traitement d'entretien, utiliser la dose minimum nécessaire, une fois obtenu l'effet hypotenseur désiré.

PRÉSENTATION: Comprimés Ser-Ap-Es (roses) dosés à 0.1 mg. de Serpasil (réserpine CIBA), 25 mg. d'Apresoline (hydralazine CIBA), 15 mg. d'Esidrix (hydrochlorothiazide CIBA); 100 ou 500.

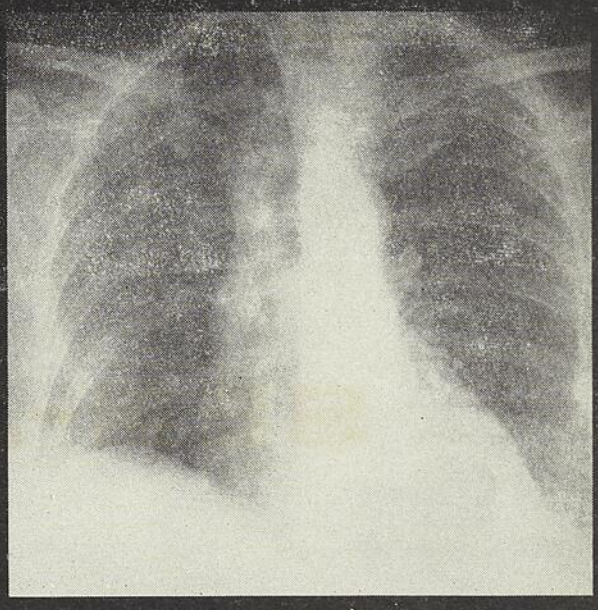
2229

CIBA
OÙ LA RECHERCHE EST DE TRADITION



STAPH...

H.F.: pneumonie post-opératoire couvrant les ⅔ du poumon droit. Le malade est traité à la pénicilline G et à la streptomycine pendant 3 jours sans succès. Les cultures et tests de sensibilité révèlent la présence de *staphylocoques dorés* résistants à la pénicilline G et à la streptomycine, mais sensibles à la Prostaphline. On entreprend un traitement de Prostaphline.



SUCCÈS

17 jours plus tard. Radio prise après 17 jours de traitement à la Prostaphline. (L'état du malade s'améliore rapidement et la température revient à la normale après un traitement de 48 heures à la Prostaphline).

"GUÉRISON" "AMÉLIORATION" DANS 90.2% DES CAS

DIAGNOSTIC*	MALADES	GUÉRISONS AMÉLIORATIONS	ÉCHECS	DIVERS**
Infections de la peau et des tissus mous	182	168	8	6
Infections des voies respiratoires inférieures	**20**	**15**	**4**	**1**
Ostéomyélite	11	10	1	0
Bactériémie ou septicémie	9	9	0	0
Infections des voies respiratoires supérieures	9	7	2	0
Infections diverses	35	31	3	1
TOTAUX	266	240	18	8
		(90.2%)	(6.8%)	(3.0%)

*Cultures et tests de sensibilité ont révélé, dans tous les cas, la présence de staphylocoques résistants à la pénicilline G.

**Comprenant "Traitement interrompu", "pas de résultats positifs" "décès". L'infection n'est pas la cause des deux décès mentionnés.

L'expérience clinique ne cesse de prouver l'efficacité de la Prostaphline contre tous les staphylocoques—y compris les souches pénicillino-résistantes. Les résultats figurant au tableau ci-dessus, relevés par des cliniciens, font partie de la documentation scientifique des Laboratoires Bristol.

Présentation: capsules de 250 mg. et *nouvelle* PROSTAPHLINE pour Injection, fioles de 250 mg. et de 1.5 Gm.

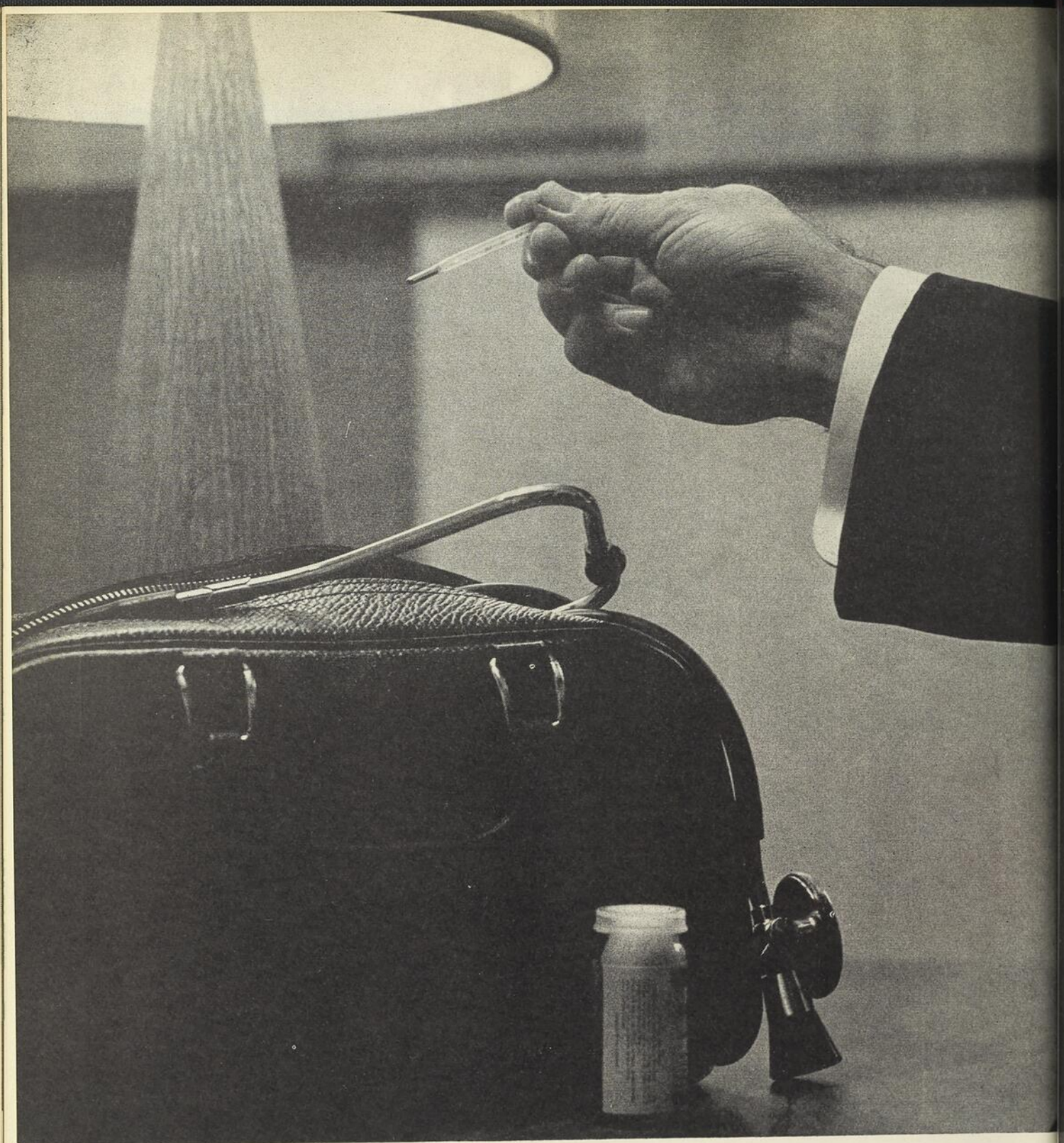
Un autre produit Bristol

PROSTAPHLINE*

(OXACILLINE SODIQUE)

Bristol Laboratories of Canada Limited, 286 ouest, rue St-Paul, Montréal.

*Marque déposée



Motif de la consultation: Coryza et dyspnée depuis 2 jours, Céphalée, pas de fièvre.

Impression: Rhume de cerveau.

℞ Comprimés Coricidin avec phosphate de codéine ($\frac{1}{8}$ de grain) q.4 h. p.r.n.
Malade à suivre.

Une famille de médicaments spécialemen
étudiés pour la protection familiale dan
le traitement symptomatique du rhume e
toute occasion.

COMPRIMÉS

CORICIDIN*

Maléate de chlorphéniramine U.S.P. 2 mg Phénacétine 0.15 g
Acide acétylsalicylique 0.23 g Caféine 0.03 g

AVEC CODÉINE (⅛ ou ¼ gr.) • **AVEC PÉNICILLIN**
• **EN VAPORISATION NASALE ("Nasal Mist")** • **SIRO**
CONTRE LA TOUX • **GOUTTES PÉDIATRIQUES**
MÉDILETS PÉDIATRIQUES • **CORICIDIN "D"**
COMPRIMÉS • **CORICIDIN "D" LIQUIDE**

Schering

Pour une documentation complète, consulter la littérature officielle de Schering.

*Marque déposé

pour 'l'estomac hypersensible'
un soulagement rapide, prolongé de l'hyperchlorhydrie . . .



AUCUNE alcalinisation
AUCUN rebond acide
PAS de constipation
PAS de diarrhée

présenté sous 3 formes
Pastilles 'RIOPAN', no 791
Comprimés 'RIOPAN', no 790
Suspension 'RIOPAN', no 906

'Riopan'
HYDRATE DE MONALIUM

UN VÉRITABLE TAMPON ANTI-ACIDE

LES LABORATOIRES DE RECHERCHE PHARMACEUTIQUE LES PLUS VASTES DU CANADA

Ayerst

LA CRAINTE DE "VIEILLIR" SURAJOUTÉE À L'EFFET DE DÉPRESSION DÛ AU DÉCLIN DE LA SÉCRÉTION ŒSTROGÉNIQUE POSE SOUVENT UN PROBLÈME THÉRAPEUTIQUE. DE NOMBREUX CLINICIENS ONT JUGÉ QUE LA "PRÉMARINE" EST UN TRAITEMENT DES PLUS EFFICACES DE L'ÉTIOLOGIE ET DES SYMPTÔMES DU SYNDROME MÉNOPAUSIQUE. IL EST DE PLUS TRÈS ÉCONOMIQUE; **LA DOSE MOYENNE D'ENTRETIEN COÛTE ENVIRON $3.00 PAR MOIS.**

'PRÉMARINE'

DANS LA MÉNOPAUSE

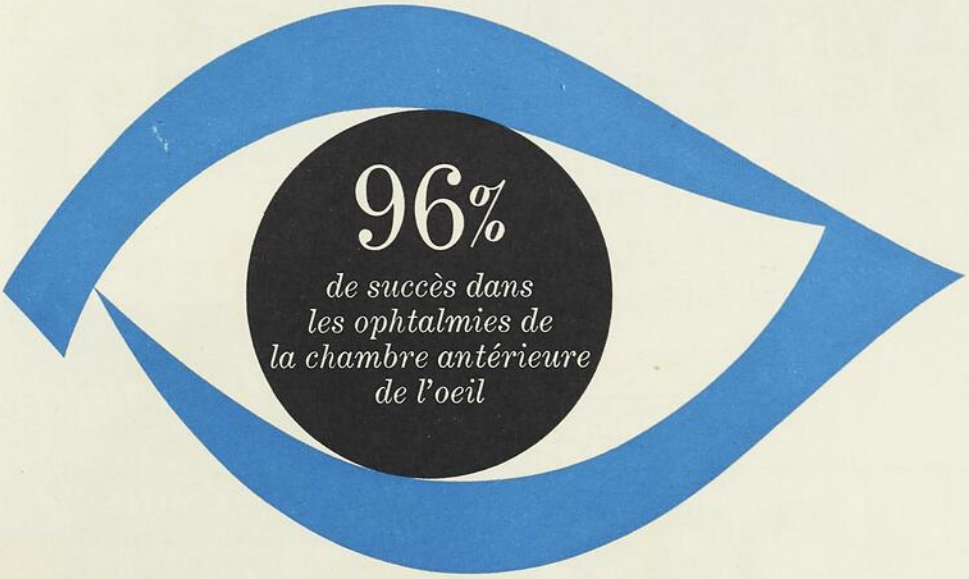
Les œstrogènes d'origine naturelle éprouvés en clinique depuis vingt ans et objets de la plus complète bibliographie.



Ayerst

PRODUITS PHARMACEUTIQUES
MIS AU POINT PAR LA
RECHERCHE MÉDICALE

CONFIRMATION



Onguent ophtalmo-auriculaire Neo-Cortef

Composition par gramme:
Acétate d'hydrocortisone..... 5 mg (0.5%)
ou 15 mg (1.5%)
Sulfate d'néomycine..... 5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine pure)

Présentation:
En tube de 3.5 Gm avec bec applicateur, à 0.5% et à 1.5%

Gouttes ophtalmo-auriculaires Neo-Cortef

Composition par c.c.:
Acétate d'hydrocortisone.....15 mg (1.5%)
Sulfate de néomycine..... 5 mg
(correspondant à 3.5 mg de néomycine pure)

Présentation:
En flacon de 5 c.c. avec compte-gouttes (concentration 1.5%)

MARQUES DÉPOSÉES: CORTEF, NEO-CORTEF CF 1721.3

Upjohn *The Upjohn Company of Canada • Toronto*

Sur 545[1] cas d'inflammation de la chambre antérieure de l'oeil qui ont été traités au moyen de gouttes et d'onguent ophtalmo-auriculaires, 521 ont été nettement améliores.

	No. total de cas	Nettement améliores		Echecs	
Conjonctivite	191	185	97%	6	3%
Kératite	47	41	87%	6	13%
Ulcère cornéen	43	39	91%	4	9%
Iritis	37	35	95%	2	5%
Uvéite	29	29	100%	0	0%
Episclérite	21	19	90%	2	10%
Divers	177	173	91%	4	9%

1. Communications personnelles de 37 médecins à la Compagnie Upjohn

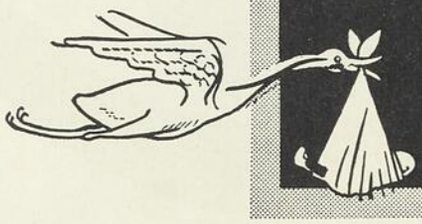
Neo-Cortef

HYPOCARDINE



Traitement de
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
et de
L'HYPOTENSION

La véritable BÉQUILLE
DU COEUR DÉFAILLANT



Philogyne
AVEC
VITAMINE "K"

TRAITEMENT PRÉPARATOIRE À L'ACCOUCHEMENT



Varicosan

MÉDICATION PRÉCOCE DES VARICES
ET DES TROUBLES DU SYSTÈME VASCULAIRE

J. A. Harris LTD

4510, rue De LaROCHE, MONTRÉAL.

LAXATIF DOUX ET SÛR
Facteur glucosidique de la bourdaine
Diphésatine – Aloïne
1 à 3 Comprimés le soir

COMPLEX
BOURDAL

NI COLIQUES, NI ACCOUTUMANCE
NI BELLADONE, NI ANTISPASMODIQUES

AGO.STÉROL

3.60

HYPERCHOLESTÉROLÉMIES
MALADIES ARTÉRIELLES

PHÉNYLÉTHYLACÉTATE DE MAGNÉSIUM — 300 mg
PANCRÉATINE TRIPLE — 50 mg
BOLDINE CRIST. — 1/3 mg
HYDROXYDE DE MAGNÉSIUM — 50 mg

S'oppose à la synthèse endogène du cholestérol, Facilitent la digestion et l'élimination des corps gras.

EN 2 MOIS
FORTE BAISSE DU CHOLESTÉROL 1.75

EGGER (CANADA) Ltée – AGENTS : LABORATOIRES JEAN OLIVE – MONTRÉAL

(33)

Enfin!

Demo-Cinéol Suppositoires

3 Formules

ADULTES

ENFANTS

BEBES

LE SUPPOSITOIRE LE PLUS ACTIF
DANS LE DOMAINE
DES VOIES RESPIRATOIRES

LE LABORATOIRE DEMERS LTÉE.

2721 RUE TREMBLAY, STE-FOY, QUEBEC 10, P. Q.

Des laboratoires du Normogastryl

un nouveau produit

ASADRINE

le seul comprimé EFFERVESCENT

d'acide acétylsalicylique (A.S.A.) avec 200 mg de vitamine C

nouveau, parce que :

- totalement soluble, tamponné, de pH 5,8 est bien toléré par la muqueuse gastrique, et donne une salicylémie plus rapide, plus élevée, plus prolongée ;
- les pyrexies, les infections, les antithermiques accroissent les besoins en acide ascorbique ;
- le seul ASA anti-infectieux (dose élevée de Vitamine C), et n'irritant pas l'estomac comme les formules ordinaires ;
- donnant une action plus complète dans les : États grippaux ou infectieux — Céphalées — Douleurs articulaires et musculaires — Affections rhumatismales — Névralgies — Intolérances à l'ASA.

1 à 8 comprimés d'ASADRINE par jour, dans ½ verre d'eau, donnent une solution peu acide, gazeuse et agréable.

Acide acétylsalicylique	330 mg
Vitamine C	200 mg
Citrate de Sodium	2,65 gm

dans un milieu tamponné.

LABORATOIRE U.P.S.A. (NORMOGASTRYL), AGEN – FRANCE.

CORPORATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE LIMITÉE, MONTRÉAL.

AUBERGE DU BOUL. LAURIER
MOTEL



Tel.: 653-7221

•

At the Trafic Circle on the North Side of Quebec Bridge.

Junction of Routes No. 1, 2, 3, 5, 9, 15, 23, 54.

3 Miles West of Quebec City.

Every unit offers modern facilities : telephone, radio, T. V. and individual thermostat.

Tél.: 653-7221

•

Au Rond-Point du Pont de Québec, côté nord.

Jonction des Routes Nos 1, 2, 3, 5, 9, 15, 23, 54.

3 milles à l'ouest de la ville de Québec.

Chaque appartement est muni de téléphone, radio, T.V. et d'un thermostat contrôlant le chauffage.

BETAGENE

FACTEURS DE LA VITAMINE "B"
AVEC ASSOCIATIONS DIVERSES

élixirs : BETAGÈNE
BETAGÈNE FER ET FOIE
BETAGÈNE ET B_{12}

comprimés : BETAGÈNE ET FOIE
BETAGÈNE FER ET FOIE
BETAGÈNE SUPER

injectables : BETAGÈNE (10 cc.)
BETAGÈNE ET B_{12} (10 cc.)

CANADA DRUG LTÉE LTD., MONTRÉAL

ROGER DUCHARME, GÉRANT
JULIEN DUMAIS, GÉRANT-ADJOINT

jardins

PONT
DE QUÉBEC, INC.

SERVICES PAYSAGISTES
3235, chemin Saint-Louis
QUÉBEC 10, tél. : 653-4783

LES PRODUITS

Au comptoir de vente du chemin Saint-Louis vous pouvez vous procurer tout ce qui a trait aux jardins et parterres ; de la pelle au tracteur maraîcher ; de l'insecticide aux fertilisants, uniquement des produits de première qualité. Notre terrain bien aménagé vous donnera un avant-goût de ce qu'il vous est possible de réaliser chez vous. L'endroit est central, le stationnement facile et vous serez toujours accueillis avec courtoisie.

CONIFÈRES DOMESTIQUES ET IMPORTÉS
ARBRES D'ORNEMENTS . ARBUSTES D'ORNEMENTS
ARBUSTES POUR HAIE . PLANTES GRIMPANTES ET TAPISSANTES

Garantie de remplacement pour toutes nos plantations

LES SERVICES

Estimé gratuit . Dessin d'un plan d'ensemble . Émondage . Diagnostic et traitement des maladies végétales . Immunisation des plants importés Plantation . Arrosage . Entretien des pelouses.

Matinée



légère
comme
pas une



7up®

"Ça ravigote"

SI PUR . . . SI BON . . . ET SAIN POUR TOUS

Achetez toujours vos **FOURRURES** *des experts pour plus de satisfaction*

J.-O. NADEAU & FILS, Inc.

600, côte d'Abraham, Québec. - **Téléphone : 522-6429**

CONTRIBUTION DE

KOMO CONSTRUCTION, LIMITÉE

AMÉDÉE DEMERS, *président*

LA PHOTOGRAVURE ARTISTIQUE INC.
Photos Clichés Flans Retouche Dessin Électros
288 est, rue Arago, Québec. Tél: 524-2438

Téléphone : 522-1235
PHARMACIE SOUCY
999, avenue CARTIER, - - QUÉBEC.

Téléphone : 681-4119
LUCIEN MAINGUY, D.B.A.
ARCHITECTE
1045, avenue CHAUMONT, - SILLERY.

Téléphone : 525-6275
OSCAR DORVAL, B.Sc.A.
INGÉNIEUR CONSEIL
20, rue SAINT-JEAN, - QUÉBEC.

GERMAIN CHABOT, A. D. B. A.
ARCHITECTE
Domicile : 1290, des Gouverneurs, Téléphone : 527-8256
Bureau : 281, chemin Sainte-Foy, Téléphone : 529-9095

HUILE — COMBUSTIBLE — CHARBON
CANADIAN IMPORT COMPANY
83, rue Dalhousie, Québec. - Tél. : 522-1221

Téléphone : 527-3568 MEMBRE DU F. T. D.
A.-F. BARDOU
JARDINIER-FLEURISTE
1091, chemin Saint-Louis, - Québec.

Téléphone : 522-3884
P.-A. BOUTIN, Inc.
ASSUREURS - UNDERWRITERS
80, rue Saint-Pierre, - Québec.

Téléphone : 529-1379
ASCENSEURS ALPIN, CIE Ltée
656, rue de la Salle, - - Québec 2.

Téléphone : 524-3521
ROGER DUSSAULT
DÉCORATEUR-ENSEMBLIER
190 ouest, Grande-Allée, - Québec 6.

PAUL BOURET, *prop.* Téléphone : 525-5394
ENTREPRISE DE PEINTURES, Enr.
ENTREPRENEUR : PEINTRE - TAPISSIER
202, avenue Maisonneuve, - Québec 4, P. Q.

Téléphone : 525-4825
ADÉLARD LABERGE, Ltée
ENTREPRENEUR
260, 5e Rue, - Québec 3, P. Q.

Il y a une succursale dans votre localité pour vous servir
LA BANQUE D'ÉCONOMIE DE QUÉBEC
(THE QUEBEC SAVINGS BANK)
Siège social : 1161, rue Saint-Jean, - Québec.

Téléphone : 522-2091
J.-ANTONIN MARQUIS
PHARMACIEN
Directeur de l'École de Pharmacie de l'Université Laval
501, 3e Avenue, - - Québec.

Téléphone : 525-5158
GÉRALD MARTINEAU
CLAVIGRAPHES
480, rue Dorchester, - Québec.

Téléphone : 529-5741
W. BRUNET & CIE, LTÉE
PHARMACIENS
Stérilisation par les stérilisateurs « Castle »
605 est, rue Saint-Joseph, - Québec.

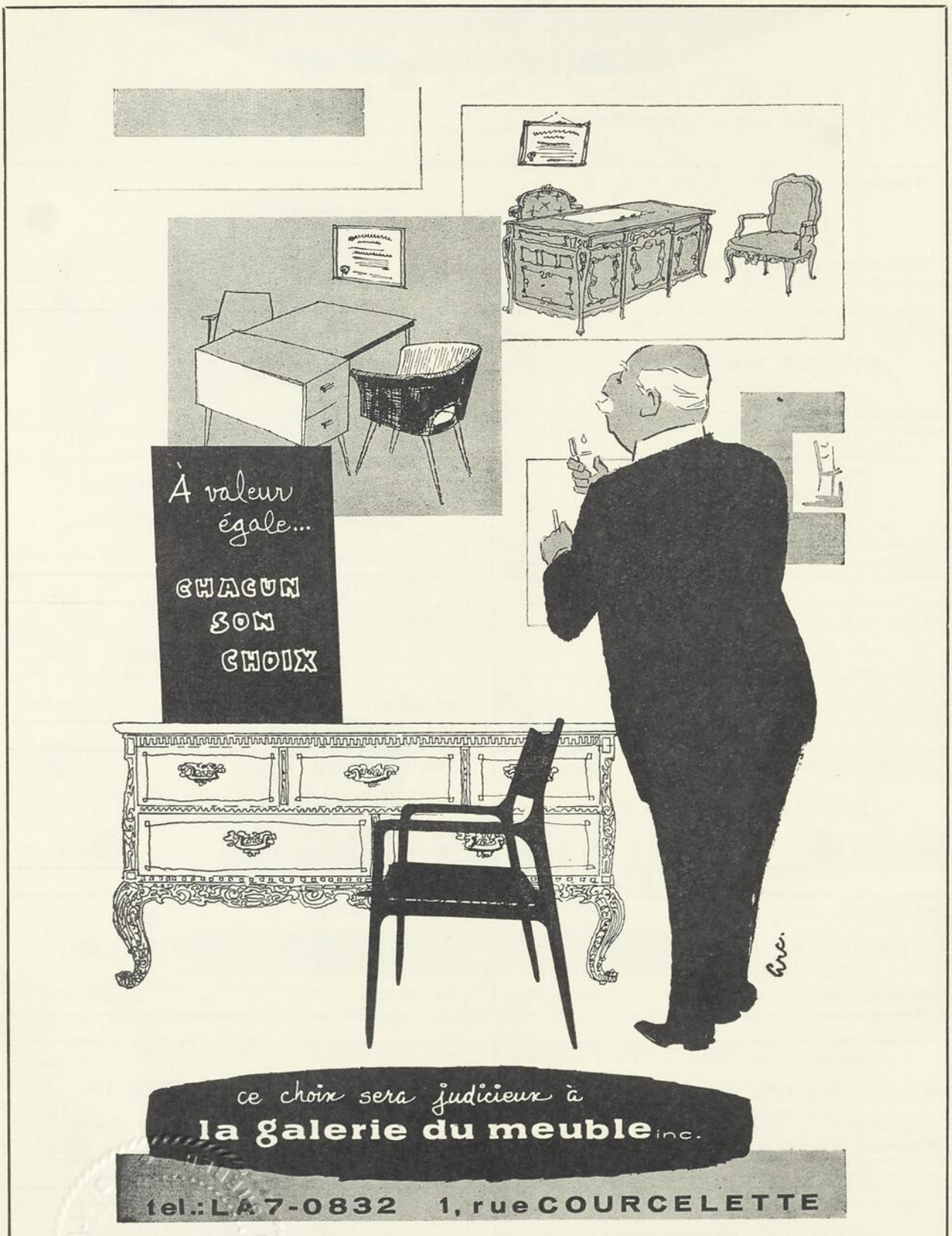

À valeur égale...
CHACUN SON CHOIX
ce choix sera judicieux à
la galerie du meuble inc.
tel.: LA 7-0832 1, rue COURCELETTE

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS

A

Ames Company of Can. Ltd. 6
Arcand, Jean 43
Arlington-Funk Laboratories, division U. S. Vitamin Corp. of Canada, Ltd. 32
Ascenseurs Alpin, Cie Ltée 61
Auberge du Boulevard Laurier, Inc. 58
Ayerst, McKenna & Harrison, Ltd. 51, 52

B

Banque d'Économie de Québec 61
Banque de Montréal 31
Bardou, A.-F. 61
Boutin, P.-A., Inc. 61
Bristol Laboratories Can., Ltd. 18, 43, 49
Brunet, W., & Cie Ltée 61

C

Canada Drug, Ltd. 59
Canadian Import Co. 61
Chabot, Germain 61
Charrier & Dugal, Inc. 47
Claire Fontaine, Ltée 60
Compagnie Ciba, Ltée 48
Coronet Drug Company 15

D

Dorval, Oscar 61
Dussault, Roger 61

E

Eddé, Ltée, J. 13
Entreprise de Peintures, Enr. 61

F

Frosst & Co., Charles E. 10, 11, 31

G

Galerie du Meuble, Inc. 62
Geigy Pharmaceuticals, Ltd. 35

H

Harris, Ltd., J.-A. 54
Herdt & Charton, Inc. 23, 25, 27
Hoffman-La Roche, Ltée ..... 14, 45, Couv. IV

I

Imperial Tobacco Sales of Can. 60

J

Jardins Pont de Québec, Inc. 59

K

Komo Construction, Ltée 60

L

Laberge, Adélard, Ltée 61
Laboratoires Abbott, Ltée 19, 20
Laboratoire Demers, Enr., Le 56
Laboratoire Jean Olive 55, 57
Laboratoire Nadeau, Ltée 18
Laiterie Laval, Enr. 17

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS (*suite*)

Lederle Laboratories 28
Lilly & Company (Can.), Ltd., Eli 12

M

Mainguy, Lucien 61
Marquis, Pharmacie J.-Antonin 61
Marsan & Cie, J.-M. ..... 7 (*et sur bande d'adressage*)
Martineau, Gérald 61
Mead, Johnson Company of Canada 37
Merck-Sharp & Dohme 44
Michel, Inc., Claude 7

N

Nadeau & Fils, J.-O. 60
Nestlé (Canada), Ltd. 24

O

Organon, Inc. 36

P

Parke, Davis & Co. Ltd. 38, 39
Pfizer Canada, Ltd. 8, 22
Pharmacie Soucy 61
Photogravure Artistique, Inc., La 61
Poulenc, Ltée ..... Couv. II, 3, 9

R

Rougier, Inc. ..... Couv. I et III

S

Schering Corporation, Ltd. 16, 40, 50
Smith, Kline & French 29

U

Upjohn Company of Canada 4, 26, 41, 42, 53

V

Vichy-France 21
Vinant, Limitée 46

W

Welcker & Cie Ltée 5, 33
Wild of Canada, Ltd. 17
Winthrop Laboratories of Can., Ltd. 31, 43
Wyeth, John & Brother 30, 34

A NOS LECTEURS

Ce bulletin est édité avec le *généreux concours de ses annonceurs*. Aidez donc ceux qui vous aident en prescrivant, de préférence à toutes les autres, les spécialités qui se rappellent régulièrement ici à votre bienveillante attention.

désormais...

une
digitalisation
adaptée
à chaque cas
particulier



POUR UNE ACTION ***RAPIDE***

ROUGOXIN

digoxine D.N.C.

- action rapide •
- élimination rapide •



POUR UNE ACTION ***PROLONGÉE***

DIGITALINE ROUGIER

UNE GRANDE MARQUE D'ORIGINE CANADIENNE.

- absorption totale
- taux de déperdition uniforme
- effet soutenu entre les doses

Une action toni-cardiaque PLUS EFFICACE
dans l'insuffisance cardiaque.

Les normes rigoureuses de pureté et d'homogénéité régissant les produits ROUGIER garantissent une marge de sécurité maximum.

ROUGIER

CHARRIER & DUGAL, INC., imprimeurs-lithographes, Québec.

Lm631f



Nouvelles dimensions dans la thérapeutique

Le Librium, dont le champ d'application s'élargit de jour en jour, s'est avéré exercer une action rapide et efficace sur les troubles où l'anxiété et la tension psychique sont les facteurs déterminants. Seule en son genre et sûre, l'action du Librium l'est à tel point et de manière si caractéristique que certains médecins ne parlent plus que de "l'effet Librium". L'effet Librium apporte de nouvelles dimensions dans le traitement de tous les troubles fonctionnels et somatiques, où tension psychique et anxiété interviennent de manière déterminante ou aggravante.

Librium Roche

le successeur des tranquilisants

Documentation sur demande

Présentation:
Capsules 5, 10, 25 mg., 100 et 500.
Nouveau: Comprimés 10 mg., 100 et 500.
Ampoules 100 mg., 6 et 25.

Librium® chlorhydrate de 7-chloro-2-méthylamino-5-phényl-3H-l,4-benzodiazépine 4-oxyde.

®Marque déposée.

Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal