

L-38

sommaire

COMMUNICATIONS

Maurice HÉON :	
ABERRATIONS EMBRYOGÉNIQUES RÉNALE ET SURRÉNALIENNE	417
Léonard BERNIER :	
LA PATHOLOGIE DU DIVERTICULE DE MECKEL	421
Jacques CHABOT et Paul BÉNÉ :	
LES RÉSULTATS IMMÉDIATS ET LOINTAINS DU TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ	426
J.-Y. McGRAW :	
ÉTUDE DU PROLAPSUS GÉNITAL. REVUE CRITIQUE ET CONCLUSIONS	432

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

Claude ROY et Jean-Louis BONENFANT :	
CAS 34-437	437

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

de la Broquerie FORTIER :	
LES « ENFANS TROUVÉS » À L'HÔPITAL GÉNÉRAL DE MONTRÉAL - 1754-1804	442

REVUE MICROBIOLOGIQUE

Françoise DEPOUX-ARTZET :	
LE PHÉNOMÈNE D'INTERFÉRENCE DANS LES INFECTIONS VIRALES	454

PHYSIOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Pierre POTVIN :	
ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE L'AMMONIAQUE ET DE LA CIRCULATION HÉPATIQUE CHEZ LE CHIEN. I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	468

IMMUNOCHIMIE EXPÉRIMENTALE

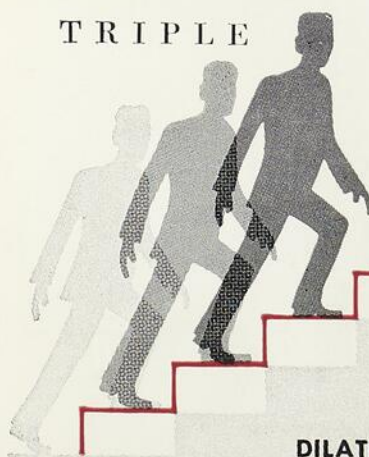
Dinh Bao LINH et Didier DUFOUR :	
ÉTUDE IMMUNOLOGIQUE DE LA RELATION ENTRE LA TUMEUR DE WALKER ET SON HÔTE (<i>suite et fin</i>)	476

ANALYSES	507
REVUE DES LIVRES	511
ALLOCUTIONS	515
NOUVELLES	522
NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES	525

TRIPLE

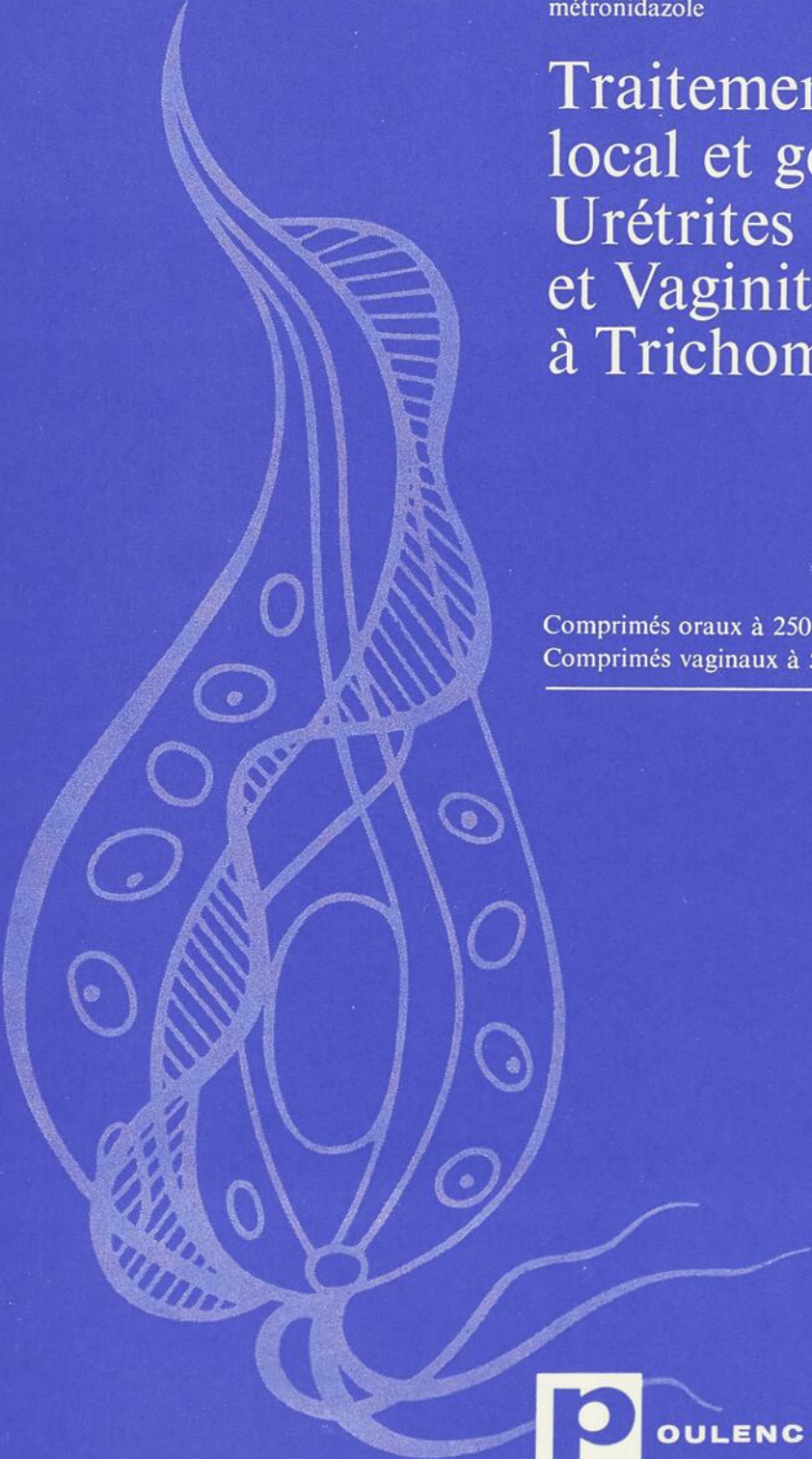
AVANTAGE POUR L'ANGINEUX

ROUGIER



PROCORATE

DILATE LES CORONAIRES • CALME L'ANXIÉTÉ • RALENTIT LE RYTHME



FLAGYL

métronidazole

Traitement
local et général des
Urétrites
et Vaginites
à Trichomonas

Comprimés oraux à 250 mg.
Comprimés vaginaux à 500 mg.



POULENC LIMITÉE

8580 Esplanade, Montréal

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 privilège 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)

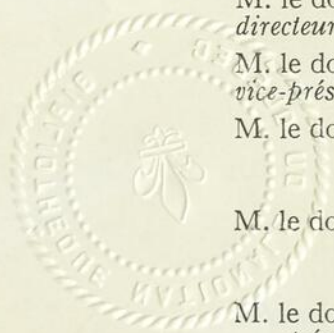
bulletin de la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

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.



le Nozinan*

lévomépromazine

à faibles doses
comprimés à 2 et à 5 mg.**

**Ne pas confondre avec les comprimés à 25 et à 50 mg, dont les applications cliniques sont différentes

renseignements et échantillons sur demande

*Marque déposée au Canada

est le médicament électif de l'anxiété

dissipe l'angoisse
régularise le sommeil
réduit la tension psychique
sans les risques des effets secondaires propres
à certains agents psychotoniques

efficace dans les indications cliniques électives
suivantes:

états dépressifs légers
inquiétude, anxiété, angoisse
hypocondrie, phobies, neurasthénie
irritabilité, instabilité



POULENC LIMITÉE

8580 Esplanade, Montréal



presqu'à terme et toujours pas de problèmes



Provera / dans la menace d'avortement ou Depo-Provera l'avortement habituel

Dans les cas où le maintien de la grossesse dépend de concentrations suffisantes de progestérone, le Provera exerce une activité progestative spécifique sans entraîner d'effets androgène ou oestrogène notables.

MARQUE DÉPOSÉE: PROVERA
MARQUE DE COMMERCE: DEPO-PROVERA

Upjohn

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA
DON MILLS (TORONTO), ONTARIO

Comprimés de Provera: présentés sous forme de comprimés à 5 mg d'acétate de méthoxyprogestérone, en flacons de 24 et de 100 comprimés.

Posologie: Menace d'avortement — de 10 à 30 mg par jour jusqu'à ce que la viabilité du fœtus soit assurée.

Avortement habituel — premier trimestre, 10 mg par jour; deuxième trimestre, 20 mg par jour; troisième trimestre, 40 mg par jour.

Depo-Provera: Un c.c. renferme 50 mg d'acétate de méthoxyprogestérone. Présenté en flacons-ampoules de 1 et de 5 c.c.

Posologie: Menace d'avortement — 50 mg I.M. par jour, tant que les symptômes subsistent, puis 50 mg par semaine pendant le premier trimestre ou jusqu'au moment où la viabilité du fœtus est assurée.

Avortement habituel — premier trimestre, 50 mg I.M. par semaine; deuxième trimestre, 100 mg I.M. toutes les deux semaines; troisième trimestre, 100 mg I.M. toutes les 2 semaines jusqu'au huitième mois. CF 1798.1

natisédine

en pratique quotidienne contre
palpitations, extrasystoles,
éréthisme cardiaque, précordialgies
anxiété, angoisse
crampes musculaires nocturnes

1 à 3 comprimés par jour



Welcher et C^{ie}

LIMITÉE

6235, rue Papineau, Montréal

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 (¼ 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.

©MARQUE DÉPOSÉE

CA34963F

AMES
COMPANY OF
CANADA LTD
Toronto Ontario



- ORGANISATION DE VOYAGES INDIVIDUELS OU EN GROUPES ● ÉMISSION DE BILLETS ● ÉTABLISSEMENT GRATUIT D'ITINÉRAIRES ● LOCATION D'AUTO-MOBILE ● 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.

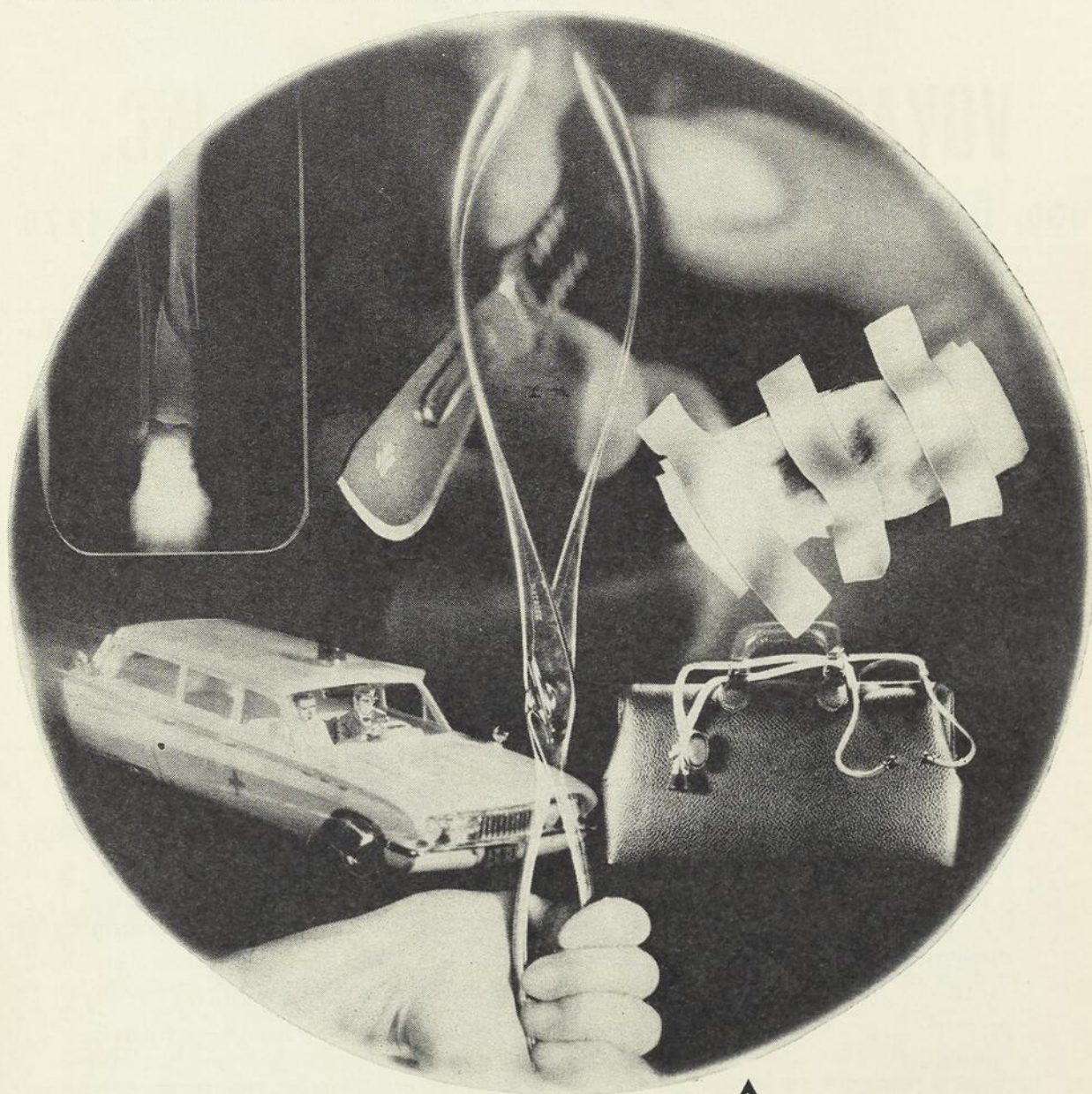
J. M. MARSAN & CIE LIMITÉE, 2795, chemin Bates, Montréal.

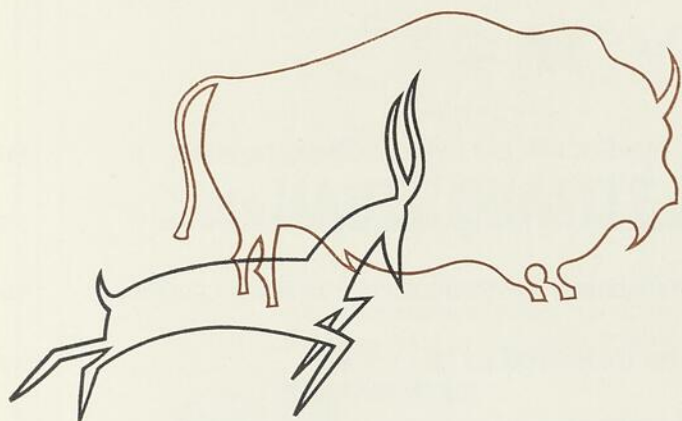
LORSQUE LA DOULEUR ET SON APPRÉHENSION INTERVIENNENT DANS LE BIEN-ÊTRE DU MALADE

Fiorinal-C interrompt le cycle douleur-crainte-tension du malade. L'action du sédatif qui le compose, le Sandoptal, est simultanée à celle des analgésiques; de même que cette action sédatrice diminue lorsque l'action analgésique diminue. Le résultat est une thérapeutique équilibrée contre la douleur, la crainte et la tension qui l'accompagnent, avec un risque minimum d'excès de sédation pouvant être dû à une accumulation au cours d'une administration prolongée.

Composition: Chaque capsule contient — Sandoptal (allylisobutyl-malonylurée) 50 mg.; caféine 40 mg.; acide acétylsalicylique 200 mg.; phénacétine 130 mg.; phosphate de codéine 16 mg. ($\frac{1}{4}$ gr.) **Posologie moyenne:** 1 ou 2 capsules pour commencer, suivies d'une capsule toutes les 3 à 4 heures. **Présentation:** flacons de 100, 500 et 1000 capsules.

FIORINAL-C (+ codéine) — pour tous états de douleur/crainte
FIORINAL Comprimés (sans codéine) — pour les céphalées de tension

NOUVEAU**FIORINAL[®]-C****CAPSULES — CONTENANT DE LA CODÉINE****ACTION RAPIDE ET****SIMULTANÉE ANALGÉSIQUE-SEDATIVE****POUR LE SOULAGEMENT DE TOUT****ÉTAT DE DOULEUR/APPRÉHENSION****SANDOZ PHARMACEUTICALS SANDOZ DORVAL, P.Q.**



d'après création Ateliers A. B. C. - Paris

**ACTION
FRÉNATRICE
DE L'APPÉTIT**

**ACTION
SUR LE
PSYCHISME**

contre l'obésité...

LIDEPRAN

phacétopérane

- dépourvu de toxicité
- pratiquement pas d'effets secondaires gênants
- pas d'accoutumance

**COMPRIMÉS
À 5 MG
ET À 20 MG**

renseignements et échantillons sur demande

poulenc LIMITÉE

8580 ESPLANADE, MONTRÉAL 11

sommaire

suite

ANALYSES

TRAITEMENT DU DIABÈTE PAR LES HYPOGLYCÉMIANTS ORAUX	507
DONNÉES ACTUELLES SUR LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION	507
ANÉVRISMES ET VARIATIONS ANATOMIQUES DES ARTÈRES CÉRÉBRALES	508
LES PANCYTOPÉNIES IDIOPATHIQUES DE L'ENFANT	509
LE SYNDROME DE PIERRE ROBIN	509
LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS PAR LES CORTICOSTÉROÏDES	509



Un sédatif alcalin bien équilibré . . .

Une demi-capsule-mesure (90 gr. ou 6 G.) renferme:

phénobarbital de sodium	¼ de gr.
carbonate de calcium	10 gr.
bicarbonate de sodium	5 gr.
citrate de sodium et tartrate de sodium (alcalis potentiels)	q.s.

PRÉSENTATION : flacons à capsule-mesure de 4 et 8 onces.

"SEDALKA"

EFFICACE...AGRÉABLE AU GOÛT

Indigestion nerveuse et hyperacidité: céphalée et nausée associées au trop-manger et au trop-boire: comme supplément thérapeutique dans les rhumes ordinaires et la grippe.

POSOLOGIE: une capsule-mesure (4 cuillerées à thé) par jour, en dose unique ou fractionnée, dans de l'eau.



Charles E. Frosst & Co.
MONTREAL CANADA

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 — $\frac{1}{4}$ de comprimé quatre fois par jour: 60 lb — $\frac{1}{2}$ comprimé quatre fois par jour.

Flacons de 16 et de 100 comprimés



SUSPENSION

Chaque cuillerée à thé de 5 cc renferme de la tétracycline équivalent 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 — $\frac{1}{2}$ 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 équivalent 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.





Soma maintient la mobilité tout en atténuant la douleur lombaire

Soma, ajouté au traitement classique des douleurs lombaires, aide à procurer un prompt soulagement de la douleur et de la raideur musculaires et un retour plus rapide à l'activité normale. Car Soma est un relaxant musculaire efficace ayant des propriétés analgésiques remarquables; il s'attaque à la fois aux deux phases du cycle douleur-spasme. Chez ceux qui répondent (jusqu'à 87% dans certaines études) on a noté du soulagement dans les 30 minutes. En continuant l'administration le patient est d'habitude entièrement soulagé dans les 24 heures.

Soma est remarquablement sûr. En général, les effets secondaires sont plutôt rares et faibles, la somnolence et le vertige étant les principaux rapportés. Ces effets peuvent se présenter au départ chez 8 à 10% des patients, mais ils disparaissent habituellement si on continue le traitement.

COMPOSITION: Chaque comprimé blanc sécable renferme 350 mg de carisoprodol. Flacons de 25 et 250.

*le relaxant musculaire
qui possède une action
analgésique indépendante*

Soma

CARISOPRODOL

POSOLOGIE: Dose ordinaire pour adultes: un comprimé de 350 mg, 3 fois par jour et au coucher.

FRANK W. HORNER LIMITED

• MONTRÉAL

ARTICHOBYL



MÉDICATION HÉPATIQUE, CHOLAGOGUE ET DIURÉTIQUE

à base d'extrait de feuilles d'artichaut

•

EXTRÊME DOUCEUR DE SON ACTION

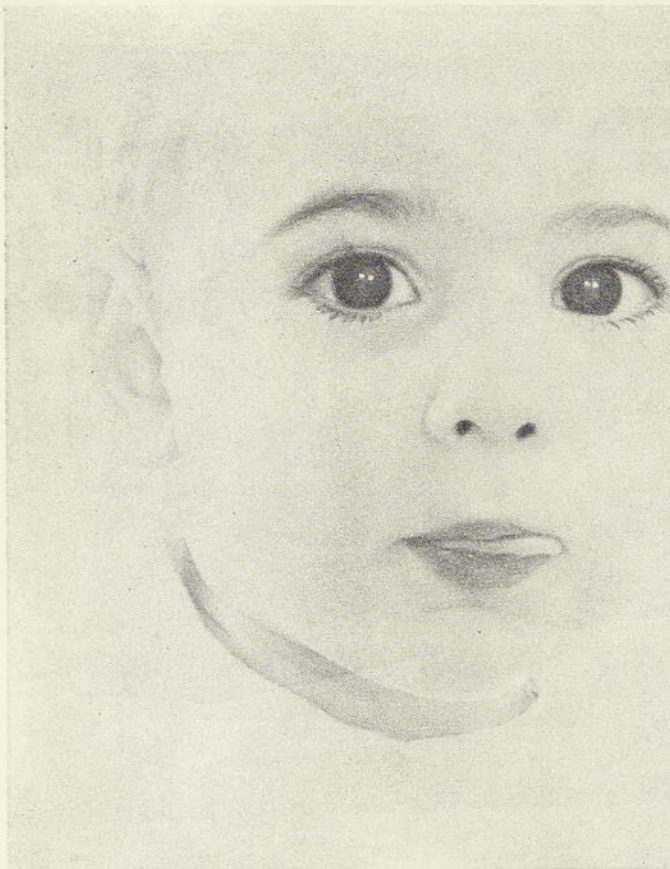
•

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



efficace...
et agréable
au goût

PRESCRIVEZ
P.G.Atric
EN TOUTE CONFIANCE

*Préparation pédiatrique
de pénicilline G ammonique,
au goût sucré. Posologie:
dose moyenne—1 cuillerée à thé
(225,125 u.i.) trois fois par jour.
Présentation: flacons de 60 ml
(12 doses d'une cuillerée à thé).
Aussi: P.G. Atric Forte—60 ml—
concentration double: 444,250 u.i.
par dose d'une cuillerée à thé.*

THE BRITISH DRUG HOUSES
(CANADA) LIMITED



MILLET, ROUX & CIE. LTÉE

CENTRE D'ÉQUIPEMENT MÉDICO-CHIRURGICAL

- SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES
- INSTRUMENTS DE CHIRURGIE
- MOBILIER MÉDICAL ET CHIRURGICAL
- STÉRILISATEURS
- ÉLECTRO- ET PHYSIOTHÉRAPIE
- ÉLECTROCARDIOGRAPHES
- OXYGÉNOTHÉRAPIE
- APPAREILS ET ACCESSOIRES D'ANESTHÉSIE
- LAMPES ET LUMINAIRES
- INSTALLATION DE BUREAUX
- APPAREILS À PRESSION
- DIATHERMIE ET ULTRASONS
- ULTRA-VIOLETS ET INFRA-ROUGES
- SERINGUES - AIGUILLES - THERMOMÈTRES
- PANSEMENTS
- SUTURES ET LIGATURES

DÉPOSITAIRES ATTITRÉS DES PRODUITS SUIVANTS:

- AMES
- BURROUGHS WELLCOME
- GEIGY
- HÖCHST
- MERCK, SHARP & DOHME
- MERRELL
- SANDOZ
- SCHERING
- SMITH, KLINE & FRENCH
- INST. MICROBIOLOGIE, U. DE M.



BUREAU CHEF : 1215, rue ST-DENIS, MONTRÉAL 18.

BUREAU À QUÉBEC : M. LS JACQUES, gérant,
525, CORRIGAN, QUÉBEC 10.
TÉL. : 527-8006.

la société médicale des hôpitaux universitaires de laval

Secrétariat : Faculté de médecine, Université Laval, Québec.

MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS

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

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 DÉCHÈNE,
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.

R 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, répétab à 8 mg

Schering



LA QUALITÉ

DOUBLEMENT VÉRIFIÉE

POUR *la pureté*
la fraîcheur
la richesse

LAIT
CRÈME
YOGHOURT
CRÈME GLACÉE



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

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

à l'aide
du médecin
dans le contrôle
des malades agités,
tendus et anxieux,
souvent
rencontrés
en médecine
générale*



mellaril*

thioridazine

La plupart des états mentaux et émotifs que l'on rencontre dans la vie de tous les jours, et traités en médecine générale, sont précipités par les conditions environnantes incluant les difficultés domestiques, les problèmes financiers, la maladie, les conditions de travail, etc. Les effets en sont la nervosité, la tension, l'irritabilité, l'insomnie, la peur, l'anxiété et l'agitation.

*"Mon expérience à l'aide de Mellaril chez 87 malades confirme les découvertes faites par d'autres chercheurs concernant son efficacité dans le contrôle et le traitement de divers troubles nerveux et mentaux rencontrés dans la pratique quotidienne. De même qu'il ne provoque pas de réactions parkinsonniennes, de dyscrasie sanguine ou de troubles hépatiques."

Posologie moyenne en médecine générale:

Adultes — troubles légers — 10 mg. trois fois par jour; troubles modérés — 25 mg. trois fois par jour. Troubles du comportement chez les enfants — 20 — 40 mg. par jour. La posologie du Mellaril devra varier individuellement selon l'état et les réactions du malade.

Présentation: Dragées — dosées à 10 mg., 25 mg., 50 mg., 100 mg. Solution — flacons de 1 once et de 4 onces avec compte-gouttes gradué.

Pour faciliter son administration, particulièrement en pédiatrie et en gériatrie — MELLARIL EN SOLUTION. Chaque ml. de solution contient 30 mg. de Mellaril.



Réf.: Freed, S.C.,
Int. Rec. of Med.,
Vol. 172-644,
octobre 1959.

*Marque déposée

SANDOZ PHARMACEUTICALS

SANDOZ DORVAL, P.Q.



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.



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

Filmtab*

IBERET[†]

LA
THÉRAPEUTIQUE
ANTIANÉMIQUE
ORALE
QUI
PEUT ÊTRE
ADMINISTRÉE
EN PÉRIODE
DE JEÛNE

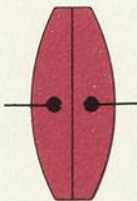
L'Iberet libère 88% de son fer par dégagement contrôlé après la première demi-heure qui suit son ingestion. Résultat: moins de fer dans l'estomac, partant moins d'intolérance gastrique.

Voici ce qu'on a déclaré à propos des nombreux facteurs susceptibles d'entraver l'absorption du fer: "... le fer thérapeutique devrait être administré en période de jeûne".¹ Mais, autrefois, ce fait signifiait souvent des effets secondaires tels que les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée ou la constipation et même des brûlures d'estomac.

L'Iberet résout ce problème grâce au dégagement contrôlé après son départ de l'estomac de la majeure partie du fer qu'il contient. La plus grande partie du fer est libérée là où elle peut agir le plus efficacement: la partie haute de l'intestin; son effet est de réduire la fréquence et la gravité des dérangements gastro-intestinaux sans gêner l'efficacité thérapeutique. *Le sulfate ferreux de la formule de l'Iberet est totalement contenu dans le Gradumet, si bien qu'on peut l'administrer en période de jeûne.*

L'importance des vitamines du complexe B² et de l'acide ascorbique pour toutes les fonctions du métabolisme cellulaire a déjà été signalée.³ C'est pourquoi on a ajouté à la formule de l'Iberet les vitamines du complexe B à dose thérapeutique et la vitamine C, de façon à garantir une hématopoïèse maximale le plus rapidement possible.

Dans cette moitié se trouvent 525 mg de sulfate ferreux dans l'ingénieux véhicule Gradumet. Il est conçu de façon à produire un dégagement maximal après le départ du comprimé de l'estomac.



De ce côté, se trouvent les vitamines du complexe B à dose thérapeutique et 150 mg de vitamine C pour assurer une hématopoïèse maximale.

Un seul Filmtab d'Iberet par jour suffit comme thérapeutique antianémique active. Son effet hématopoïétique correspond approximativement à celui qui suit l'administration du sulfate ferreux deux ou trois fois par jour. Prescrivez l'Iberet à n'importe quel moment du jour ou de la nuit même si le patient est à jeun. L'Iberet libère la plus grande partie de son fer là où il est mieux utilisé: dans l'intestin.

UNE SEULE DOSE PAR JOUR FOURNIT:

Fer à dégagement contrôlé

Sulfate ferreux U.S.P. 525 mg
(fer métal: 105 mg)

Plus du complexe B thérapeutique

Vitamine B₁₂ 25 mcg
Mononitrate de thiamine 6 mg
Riboflavine 6 mg
Niacinamide 30 mg
Chlorhydrate de pyridoxine 5 mg
d-Pantothénate de calcium 10 mg

Plus de la vitamine C

Acide ascorbique 150 mg

N.B. On peut aussi se procurer le Filmtab de Fero-Gradumet[†]. Il contient 105 mg de fer métal à dégagement contrôlé.

¹Woodruff, C.W., "Iron"; Borden's Review of Nutrition Research, 20:61, 1959.

²Vilter, R.W., "Essential Nutrients in the Management of Hematopoietic Disorders of Human Beings"; Am. J. Clin. Nutrition, 3-72, 1955.

³Brown, M.J., "Nutritional Problems in Surgery"; Surg. Clin. North America, 34-1239, 1954.

Filmtab—comprimés filmo-scillés, Abbott.

Iberet—vitamines du complexe B, vitamine C, et fer à dégagement contrôlé, Abbott.

Fero-Gradumet—sulfate de fer dans un véhicule à dégagement contrôlé, Abbott.

*Nom déposé

†Nom de commerce



COMMUNICATIONS

ABERRATIONS EMBRYOGÉNIQUES RÉNALE ET SURRÉNALIENNE *

Maurice HÉON, F.R.C.S.C (C), F.A.C.S.,

*Service de neurochirurgie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Québec
et Service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu de Québec*

Les malformations congénitales du système nerveux sont malheureusement assez fréquentes ; qu'il me suffise de mentionner les hydrocéphalies, les malformations d'Arnold-Chiari, la grande variété de méningocèles, les lipomes et tératomes rachidiens, et les craniosténoses. Il n'en demeure pas moins étonnant qu'une malformation congénitale du système nerveux contienne du tissu rénal et surrénalien. Une telle révélation pose à tout le moins un problème embryologique important.

L'objet de cette communication n'est pas seulement de décrire une malformation congénitale tellement rare qu'un seul autre cas similaire nous est connu mais surtout de soulever certaines questions embryologiques.

Un enfant mâle de deux mois avait été hospitalisé, en avril 1961, à l'Hôtel-Dieu de Québec dans le Service de pédiatrie du docteur Maurice Richard pour une masse à la région sacrée. Cette masse était surmontée d'une plaque rougeâtre souple à travers laquelle les parents avaient observé un

écoulement sanguin intermittent. Cette plaque de un centimètre de diamètre était membraneuse, entourée de téguments normaux recouvrant une masse de consistance lipomateuse de quatre centimètres de diamètre. La tête était normale et l'examen neurologique ne révélait pas le déficit. Notre impression, lors d'une consultation qui nous fut demandée, fut celle d'un lipome sacré ou d'un tératome, pénétrant dans le canal rachidien. Selon notre habitude, nous demandâmes un myélogramme qui démontra (figure 1) un petit méningocèle pénétrant dans cette masse sacrée : il en est habituellement ainsi car les masses congénitales qui naissent dans le canal rachidien sont ordinairement associées à des malformations méningées.

On décida donc de pratiquer l'excision de cette masse. La dissection jusqu'à l'aponévrose révéla une ouverture de deux centimètres de diamètre dans le canal rachidien. Cette brèche dans l'arc postérieur laissait passer une masse bourgeonnante de quatre centimètres de diamètre. Une incision verticale dans cette masse ne révéla la présence d'aucun élément nerveux macroscopique : le cen-

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 25 janvier 1962.

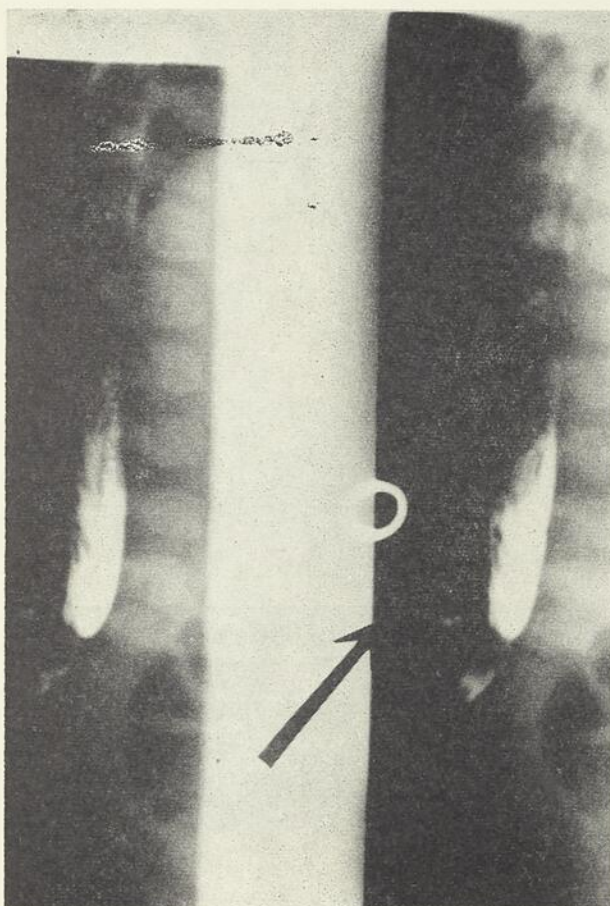


Figure 1. — Le myélogramme démontre un petit méningocèle pénétrant dans la masse sacrée.

tre était bien occupé par un petit méningocèle. On amputa donc le sac et la masse qui le couvrait en deux parties en laissant un manchon d'environ un centimètre en dehors du canal rachidien. Il fut nécessaire de faire un prélèvement d'aponévrose au niveau de la région sacrée pour effectuer une fermeture étanche mais lâche de la brèche laminaire lombo-sacrée. Puis on enleva le lipome qui était au-dessus et en haut de la première masse décrite. La guérison se fit sans incident et, déjà, dans l'esprit du pédiatre et dans le nôtre cette lésion faisait partie du groupe des méningocèles avec lipomes ou tératomes. Ces derniers, on le sait, sont rares dans le crâne : ainsi dans la statistique compilée par Sweet, il y a moins de 44 tératomes cérébraux connus. Par contre, Matson et Ingraham ont, dans leur collection de 63 tumeurs spinales chez les enfants seulement, 12 cas de tératomes.

Le pathologiste, le docteur Jean-Louis Bonenfant après examen des pièces nous fait parvenir le rapport suivant :

« A l'examen microscopique, le prélèvement est par endroits revêtu par un épithélium de type épidermique. Le derme contient plusieurs nodules de tissu rénal, jeune, formé de structures glomérulaires immatures, de formations tubulaires et de cordons cellulaires basophiles, tantôt pleins, tantôt creusés d'une petite lumière glanduliforme : tout à fait au contact de ce tissu rénal, il y a d'autres formations canaliculaires ou kystiques tapissées par une muqueuse cylindrique dont plusieurs cellules contiennent une grosse gouttelette de mucus. A proximité de ce tissu, dans l'hypoderme, il y a quelques structures cartilagineuses. Sur un endroit, l'une des lumières glandulaires à mucus d'aspect intestinal, s'ouvre à l'épiderme.

« Les fragments contiennent en plus un petit ganglion lymphatique, quelques structures nerveuses ganglionnaires et une surrénale complète un cm de diamètre, dépourvue cependant de médullaire. Dans les fragments, on peut également identifier un peu de tissu glial.

« DIAGNOSTIC : Hétérotopie urétéro-rénale immature et cortico-surrénalienne avec myéloméningocèle. »

A la suite de ce rapport, le malade est vu en consultation par le docteur Louis Coulonval, urologue. L'urographie intraveineuse préliminaire (figure 2) montre une élimination rapide à droite : l'uretère de ce côté est normal. Une radiographie prise de cinq à sept minutes plus tard montre une certaine quantité de substance opaque dans la portion haute du sacrum mais celle-ci disparaît après 10 minutes. A gauche, la radiographie ne décèle aucune formation rénale. L'urologue fait une cystographie (figure 3) qui est jugée normale : pas de diverticules, pas de régurgitation dans les uretères. Il y avait possiblement un orifice urétéral gauche. A cause de l'étroitesse de l'urèthre il était impossible de faire pénétrer l'appareil à pyélographie rétrograde. On suggéra alors de refaire les examens quelques mois plus tard, mais l'enfant n'a pu être ramené à l'hôpital.



Figure 2. — Urographie intraveineuse : élimination rapide à droite, absence de formation rénale à gauche.

DISCUSSION

S'agit-il d'un tératome, c'est-à-dire d'une tumeur née de cellules totipotentes dont les trois couches germinales peuvent originer d'un endroit où l'on ne doit pas les trouver ? S'agit-il d'une hétérotopie et si oui, comment l'expliquer ? Si l'on revise la série des cas rapportés de tératomes sacro-coccygiens, on note que ces masses ont classiquement un point d'attache au coccyx. Dans une revue de 39 cas de Chaffin, on n'a jamais trouvé de glomérules rénaux. Il n'y avait pas de gonades non plus. A Boston, Gross et ses collègues analysèrent les 40 cas qui s'étaient présentés dans leur hôpital. Toutes les tumeurs avaient un point d'attache au coccyx. Dans toutes les statistiques compilées, la fréquence est estimée à un cas sur 34 500 naissances. On remarquera que tel n'est pas le cas présenté ici. En effet, par le myélogramme il est bien établi que le méningocèle et ses parois contenant les tissus décrits par le

docteur Bonenfant sont situés entre L5 et S1 et que le sacrum apparaît intact. L'intervention a d'ailleurs prouvé qu'il n'y avait strictement aucune attache au coccyx.

Willis, dans son livre *The borderland on embryology and pathology*, note qu'il ne connaissait en 1958 que deux cas où des surrénales ont été trouvées en dehors de l'abdomen : l'une de ces surrénales était dans le crâne et l'autre dans un poumon. Quant à l'hétérotopie rénale, il n'a lui-même retrouvé qu'un cas apparenté un peu à celui qui fait l'objet de cette communication. Il s'agit de celui rapporté par Gruenald en 1941 d'un embryon humain de 20 mm où l'auteur a noté ce qu'il considéra comme un groupe de tubules rénaux et de glomérules en arrière de la colonne vertébrale dans la région sacrée ; cependant, sa description et les photographies ne semblèrent jamais convaincantes à Willis.

Dans la littérature qui nous était accessible, en anglais et en français, nous n'avons donc retrouvé aucun autre cas identique à celui que nous venons de décrire. Ce cas pose donc aux embryologistes le problème de savoir comment une hétérotopie peut se produire. Car il faut bien reconnaître que les tissus retrouvés dans la malformation originent de couches germinales différentes. Il est certain que les éléments nerveux et peut-être une partie des méninges sont de descendance ectodermique : par ailleurs, le mésonéphros et le métanéphros vien-

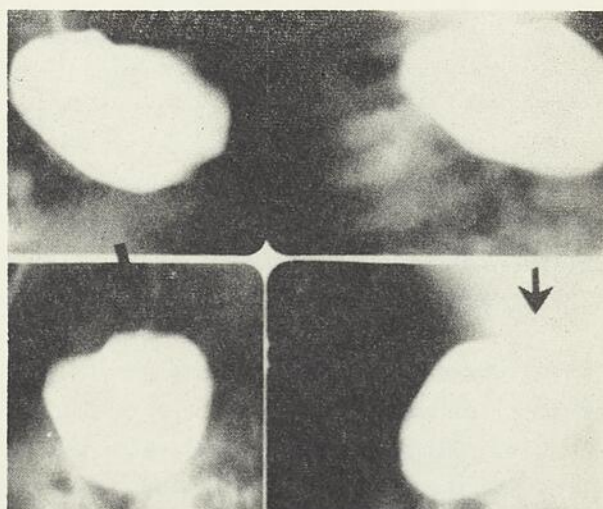


Figure 3. — Cystographie jugée normale. Il y a possiblement un orifice urétéral à gauche.

nent du mésoderme intermédiaire. Pour jeter plus de lumière sur cette question, il faudra compléter l'exploration urologique et bien établir l'absence indiscutable du rein gauche par une pyélographie rétrograde, épreuve qui, à cause du refus des parents, n'a pas encore été possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEYER, P., STRICKER, P., et KLEIN, M. L., Deux observations de tumeurs sacrococcygiennes du nouveau-né, *Arch. fr. pédiat.*, 16 : 1270, 1959.
2. CHAFFIN, L., Clinical aspects of sacro-coccygeal teratomas, *Surg., Gyn. & Obst.*, 69 : 337, 1939.
3. GROSS, R., et al., Sacrococcygeal teratomas in infants and children, report of 40 cases, *Surg., Gyn. & Obst.*, 92 : 341, 1951.
4. GWIN, J. L., et al., Presacral teratomas in infancy and childhood, *Pædiatrics*, 16 : 239, 1955.
5. HOYT, C. J., et HARDAWAY, R., Sacrococcygeal teratomas : a clinical commentary and two new cases, *Plastic and Reconst. Surg.*, 25 : 179, 1960.
6. LI CALZI, N., et al., Sacrococcygeal tumors : a preliminary report of 2 cases in adults, *Diseases colon and rectum*, 3 : 449, 1960.
7. RAVITCH, M., et SMITH, E., Sacrococcygeal teratoma in infants and children, *Surgery*, 30 : 733, 1951.

LA PATHOLOGIE DU DIVERTICULE DE MECKEL *

Léonard BERNIER, M.D., F.R.C.P. (C)

*Assistant au Service d'anatomie
pathologique de l'Hôtel-Dieu de Québec*

C'est en 1809 que Johann Friedrich Meckel décrit le diverticule qui porte son nom. Quelques auteurs l'avaient fait antérieurement, mais il fut le premier à le décrire et à le rattacher à un trouble du développement embryologique (13). L'embryon qui est planiforme au tout début de son développement, se replie latéralement et d'avant en arrière, et ainsi se constitue une paroi ventrale. La cavité endoblastique ou lécithocèle va se diviser en deux : l'une intra-embryonnaire, l'intestin primitif, et l'autre extra-embryonnaire, la vésicule ombilicale. Ces cavités communiquent entre elles par le canal vitellin qui est entouré par la paroi abdominale ou futur ombilic. Lors du développement de l'intestin, il se fait une rotation de 180° autour de ce canal vitellin qui servira d'axe de rotation (6). Normalement, cet axe disparaît entre la cinquième et septième semaine de la grossesse, mais il peut persister totalement ou en partie pour donner diverses malformations. Si le canal persiste en entier, nous aurons une fistule omphalomésentérique. S'il persiste en son tiers externe et reste ouvert à la peau, il donnera une fistule ombilicale, tandis que s'il s'oblitére à la peau, il créera un kyste ombilical. Si le tiers moyen ne se résorbe pas, il constituera un entérokystome. Enfin, si le tiers interne persiste et reste ouvert dans l'intestin grêle, il donnera naissance au diverticule de Meckel qui se termine le plus souvent librement mais parfois laisse persister un mince tractus fibreux de l'apex du diverticule au péritoine ombilical (2).

La distance du diverticule de Meckel à la valvule iléo-cæcale varie selon l'âge du sujet et également d'un individu à l'autre. Plusieurs auteurs fournissent des valeurs différentes mais, selon Anderson, cette distance serait de l'ordre de 100 cm chez l'adulte et de 40 cm chez l'enfant. La localisation est toujours antimésentérique si bien que si nous avons un diverticule situé du côté mésentérique de l'iléon, nous devons le considérer comme une duplication de l'intestin plutôt que comme un diverticule de Meckel (13).

Pour cette étude de la pathologie du diverticule de Meckel, nous avons relevé la littérature et nous avons comparé ces données avec le matériel chirurgical et autopsique de l'Hôtel-Dieu de Québec, pour les années 1953 à 1963. Nous avons recueilli 129 cas de diverticule de Meckel parmi 1298 autopsies et 40509 pièces chirurgicales. Ces cas proviennent de 16 autopsies et de 113 interventions chirurgicales.

Les dimensions du diverticule de Meckel varient, selon les auteurs, de deux à huit cm de longueur par un à deux cm de diamètre. Chez nos 129 cas, les dimensions, lorsqu'elles sont mentionnées dans le dossier, se situent entre un et trois cm pour la longueur et un et deux cm pour le diamètre, avec quelques exceptions. Ces dimensions sont assez comparables à celles que nous avons recueillies dans la littérature.

Le diverticule de Meckel se rencontre chez deux à trois pour cent de la population. Comme il s'agit d'un vestige embryologique, on le retrouve à n'importe quel âge. L'âge de nos malades est très variable et aucune décennie ne semble favorisée.

* Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 10 janvier 1963.

Nous avons étudié l'âge en séparant les cas chirurgicaux des cas autopsiques. Il semble y avoir une prédominance des cas chirurgicaux, pour les 30 premières années de la vie, tandis que les cas autopsiques sont distribués aux deux extrémités de la vie. La figure 1 illustre la distribution moyenne en âge des spécimens étudiés au laboratoire. La plupart des autopsies pratiquées le sont chez des enfants de moins d'un an et chez des adultes de plus de 50 ans. Par contre, la plus grande partie des pièces chirurgicales proviennent de patients de moins de 50 ans avec une fréquence accrue au cours des 30 premières années de la vie, fréquence surtout explicable par le grand nombre d'appendicectomies.

Le diverticule de Meckel semble favoriser les garçons dans les deux tiers des cas. Cependant,

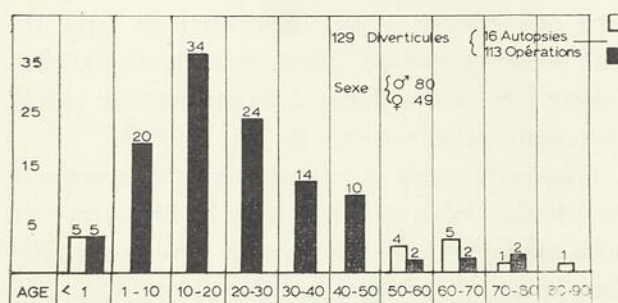


Figure 1. — Distribution de nos 129 cas de diverticules de Meckel selon l'âge des patients.

Söderlund a noté, en étudiant 115 cas dans un Service de pédiatrie, que la fréquence était la même pour les deux sexes lorsque le diverticule était asymptomatique, tandis que dans les cas pathologiques, la fréquence était beaucoup plus élevée chez les garçons. La distribution de nos cas de diverticule, en regard du sexe, est assez superposable à celle de l'auteur précédent qui rapporte deux tiers de ses 115 cas chez des sujets mâles. Nous retrouvons, sur 129 cas, 80 sujets masculins et 49 sujets féminins.

Le diverticule de Meckel est le plus souvent sans importance clinique et il est trouvé au hasard lors des interventions abdominales ou lors des autopsies. Il est alors tapissé par une muqueuse du type du petit intestin et ne présente aucune modification pathologique. Bien qu'il puisse être

le siège de lésions pathologiques de même nature que n'importe quel segment de l'intestin grêle, il semble y avoir en plus une pathologie importante et propre, rattachée au diverticule de Meckel. Ces lésions sont habituellement asymptomatiques mais quelquefois elles donnent une symptomatologie clinique propre.

Les changements pathologiques peuvent être de catégories très variables (tableau I).

TABLEAU I

Pathologie du divertissement de Meckel

LÉSIONS MÉTAPLASIQUES : muqueuse gastrique et tissu pancréatique.

TROUBLES CIRCULATOIRES : invagination, volvulus.

LÉSIONS INFLAMMATOIRES { non spécifiques
spécifiques

ULCÈRE PEPTIQUE ET SES COMPLICATIONS.

TUMEURS BÉNIGNES.

TUMEURS MALIGNES.

La métaplasie la plus fréquente rencontrée au diverticule de Meckel est la métaplasie gastrique qui peut intéresser une partie ou la totalité de la muqueuse du diverticule. Tous les auteurs en parlent et donnent des fréquences de 15 à 20 pour cent, et même jusqu'à 25 à 35 pour cent. Söderlund en trouve 24 fois sur 27 diverticules avec muqueuse hétérotopique (13). Cette muqueuse gastrique semble jouer un rôle de première importance dans la genèse des ulcères peptiques comme il sera mentionné plus loin. De plus, cette métaplasie paraît expliquer les hémorragies des diverticules de Meckel, puisque Berman (4) affirme que dans les diverticules qui saignent, on doit trouver de la métaplasie gastrique dans 100 pour cent des cas. Les cas où on n'en retrouve pas devraient être coupés en séries et examinés dans toute leur étendue. Il affirme également que chez un enfant qui saigne par le rectum sans autre symptomatologie ou qui présente des signes de perforation intestinale, on doit penser immédiatement à un diverticule de Meckel. Plus rarement, le diverticule peut être

le siège de métaplasie duodénale, jéjunale ou colique.

Quelquefois, le diverticule de Meckel présente du tissu pancréatique aberrant. Ce tissu pancréatique se situe ordinairement à la sous-muqueuse ou à la séreuse et il est formé presque exclusivement de pancréas externe. Ce tissu pancréatique de même que la muqueuse gastrique sont rarement le point de départ de tumeurs. Ces métaplasies peuvent paraître difficiles à expliquer, mais elles ne répugnent en rien. L'intestin primitif de l'embryon qui est limité par les membranes pharyngée et cloacale, est tapissé dans toute sa longueur par le même épithélium, l'endoblaste. Lorsque l'embryon se développe, les différents segments du tube digestif vont subir une différenciation propre à chaque fonction : soit l'œsophage, l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le côlon. Dans chacun de ces segments, il peut persister soit des cellules endoblastiques qui se différencieront ultérieurement, soit des cellules différenciées qui subiront éventuellement une dédifférenciation. On rencontre, d'après plusieurs auteurs, des foyers de muqueuse gastrique à l'œsophage, dans des kystes thoraciques et à l'intestin (15). Récemment, Cox rapporte un cas de muqueuse gastrique hétérotopique au niveau du rectum (5).

Le pancréas aberrant s'explique aussi par l'embryologie. Chez l'embryon, le tube intestinal, au niveau du futur duodénum, donne en proliférant un bourgeon ventral pour le foie et trois bourgeons pour le pancréas : un dorsal qui formera la plus grande partie du pancréas, un latéral droit qui donnera la partie inférieure de la tête du pancréas et un latéral gauche qui régressera (6). Ces ébauches se forment à partir de cellules endoblastiques et des cellules identiques avec les mêmes potentialités peuvent persister sur les autres segments du tube digestif pour former plus tard du tissu pancréatique aberrant. On rapporte des hétérotopies pancréatiques à l'estomac, à l'intestin, à la vésicule biliaire, au médiastin et dans des kystes abdominaux (15). Récemment, Kellett rapporte un cas de muqueuse gastro-intestinale et un cas de tissu pancréatique

au niveau du poumon (7). On sait que l'arbre respiratoire se forme à partir d'une évagination ventrale de l'endoblaste.

L'étude de nos 129 cas a démontré les anomalies suivantes : nous avons trouvé de la métaplasie gastrique dans 26 cas et du tissu pancréatique aberrant dans trois cas dont un montrait en plus de la muqueuse gastrique. Ces chiffres correspondant à 20,1 pour cent et 2,3 pour cent, paraissent un peu bas par rapport à ceux de Parnassa qui retrouve des changements métaplasiques dans 25 à 65 pour cent, mais se comparent assez bien à ceux de Söderlund qui obtient 24 cas de métaplasie gastrique et trois cas de pancréas aberrant chez 115 malades.

Le présence de cellules déciduales au niveau de la séreuse d'un diverticule de Meckel, peut être considérée dans un sens large comme un phénomène métaplasique. Nous avons trouvé des cellules déciduales au niveau d'un tel diverticule chez une femme de 30 ans dont on avait enlevé l'utérus gravide par suite d'une rupture du segment inférieur.

Les troubles circulatoires limités au diverticule de Meckel sont rares. On les rencontre presque toujours associés aux troubles circulatoires du segment intestinal porteur d'un diverticule. Ces changements consistent en un infarctus hémorragique secondaire à une invagination ou à un volvulus. Le diverticule de Meckel est assez souvent le point d'amorce d'une invagination ou entraînera un volvulus surtout lorsqu'il est relié à l'ombilic par une bande fibreuse. Dans ces cas, il y aura une symptomatologie d'occlusion intestinale et l'origine diverticulaire sera une trouvaille lors de la laparotomie. A l'examen, on constatera les changements histologiques habituels, soit une nécrose hémorragique ou une simple stase veineuse, selon la sévérité de l'obstruction circulatoire.

Dans notre matériel, les troubles circulatoires du diverticule de Meckel sont survenus au cours de troubles circulatoires du segment intestinal porteur du diverticule. Nous avons recueilli six cas d'invagination intestinale et trois cas de volvulus. Dans certains cas, il est difficile de

prouver que le diverticule a été le point d'amorce de ces troubles, mais si nous ne trouvons aucun autre facteur causal, nous devons au moins penser que le diverticule en a été la cause. Un cas intéressant qui nous a semblé entrer dans cette catégorie est le suivant : il s'agit d'un homme de 16 ans hospitalisé avec un syndrome abdominal aigu. Lors de la laparotomie, le chirurgien a trouvé une invagination de l'iléon dans le cæcum. Au sommet de l'anse invaginée, il y avait une structure polypeuse avec muqueuse iléale et également avec de la métaplasie gastrique. Ce polype a été considéré comme un diverticule de Meckel, lui-même invaginé, qui, par la suite, a provoqué l'invagination iléo-cæcale.

Les lésions inflammatoires du diverticule de Meckel peuvent être non spécifiques et peuvent accompagner n'importe quelle inflammation du grêle. On trouve une diverticulite banale soit par des troubles circulatoires ou par irritation due au mauvais vidangeage. L'inflammation spécifique est peut-être plus rare et ne différera en rien des lésions identiques ailleurs sur le petit intestin.

Les lésions inflammatoires ont été retrouvées quelques fois dans notre matériel. Les inflammations non spécifiques sont vues surtout lorsque le diverticule présente des troubles circulatoires. Les lésions inflammatoires spécifiques sont encore plus rares. Dans nos 129 cas, nous avons constaté, chez un garçon de quatre ans, un granulome tuberculoïde à la sous-muqueuse. Ce granulome ne nous semble pas de nature tuberculeuse, mais est superposable aux lésions tuberculoïdes rencontrées à l'appendice et qui seraient des granulomes aux oxyures, puisque parfois le centre contient des débris d'oxyures.

L'ulcère peptique est une importante complication du diverticule de Meckel, qu'on n'observe qu'en présence de muqueuse gastrique. La plupart des auteurs sont d'accord pour affirmer que l'ulcère se développe, non pas au niveau de cette muqueuse gastrique, mais sur la muqueuse iléale du voisinage. Si la métaplasie gastrique intéresse tout le diverticule, l'ulcère se développera à la bouche du diverticule ou

encore sur la muqueuse iléale qui fait face à cette bouche (13). Dans la pathogénie de l'ulcère peptique, on invoque une foule de facteurs, mais celui de l'acide chlorhydrique n'est certainement pas négligeable comme semble le prouver l'ulcère peptique du diverticule de Meckel. L'acidité gastrique est neutralisée en passant dans le duodénum et le jéjunum, tandis que l'acidité produite par la muqueuse gastrique du diverticule semble stagner et être un des facteurs importants dans la production d'ulcère. Il y a certainement d'autres facteurs puisque la muqueuse gastrique dans les diverticules est assez fréquente (15 à 20 pour cent et 25 à 35 pour cent), tandis que l'ulcère peptique est relativement rare. Ces ulcères peuvent, comme les ulcères gastriques, se compliquer d'hémorragies massives ou de perforations, mais ne se transforment à peu près jamais en épithélioma.

Dans notre matériel, nous avons retrouvé trois cas d'ulcère peptique dont un avec perforation. Chez tous les malades, il y avait de la métaplasie gastrique et l'ulcère s'était développé sur la muqueuse iléale. Ces ulcérations sont certainement de type peptique avec leur liséré fibrino-purulent en surface et la sclérose sous-jacente qui remplace parfois toutes les couches de la paroi ; elles sont sans aucun doute différentes des ulcérations banales associées à la diverticulite.

Les tumeurs bénignes du diverticule de Meckel peuvent originer des différentes structures de la paroi. On retrouve des myomes, des lipomes, des neurinomes, des papillons et des carcinoïdes (9). La plus fréquente de ces tumeurs, si l'on en juge par les auteurs qui ont traité du diverticule de Meckel, est le carcinoïde. Cette tumeur a la même origine et le même aspect qu'à l'appendice ou à l'intestin grêle. Elle est généralement bénigne mais peut parfois donner des métastases, surtout hépatiques. En 1953, Stoll en retrouve sept cas dans la littérature et en publie un avec des métastases hépatiques. Ce serait vraisemblablement le premier cas de carcinoïde malin rapporté. En 1956, Parnassa en a recueilli onze cas dans la littérature médicale en incluant les sept cas de Stoll.

Les tumeurs malignes du diverticule de Meckel, en excluant les carcinoïdes malins, comprennent des épithéliomas et des sarcomes. Les premiers sont plus rares que les seconds et Nygaard rapporte, sur 22 cas de tumeurs malignes, six épithéliomas et 16 sarcomes. Les sarcomes sont répartis comme suit : quatre sarcomes fusocellulaires, deux fibrosarcomes, trois myxosarcomes, cinq léiomyosarcomes et deux sarcomes non classifiés. Ces tumeurs malignes, de même que les tumeurs bénignes, sont certainement plus rares au niveau du diverticule de Meckel que les lésions métaplasiques.

Comme nous venons de le signaler, les tumeurs bénignes et malignes au niveau du diverticule de Meckel sont des raretés. Cette affirmation fut confirmée à l'étude de notre matériel. Chez 129 cas recueillis, nous avons noté un seul cas de tumeur bénigne et il s'agit d'un carcinoïde. Il présente toutes les caractéristiques de cette tumeur, tant au point de vue macroscopique que microscopique. Nous pouvons affirmer que la tumeur est bénigne, puisqu'elle a été retrouvée sans aucune métastase, à l'autopsie d'un homme de 68 ans. Elle était située dans le stroma de la muqueuse et faisait polype dans la lumière.

Dans la même période de 1953 à 1963, nous pouvons retrouver dans le matériel chirurgical de l'Hôtel-Dieu, trois cas d'épithélioma du petit intestin. Après avoir étudié ces dossiers, nous pouvons éliminer un point de départ diverticulaire, car ces lésions étaient situées à la partie haute ou basse du grêle. Aucune autre tumeur à point de départ diverticulaire n'a été retrouvée dans notre matériel.

En résumé, nous avons étudié les lésions pathologiques qui peuvent se développer au diverticule de Meckel. Nous avons comparé nos résultats établis sur 129 cas de diverticules à ceux publiés dans la littérature et nous les avons trouvés superposables, sauf peut-être pour les tumeurs bénignes et malignes.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBRIGHT, H. L., et SPRAGUE, J. S., *New Engl. J. Med.*, **226** : 142, 1942.
2. ANDERSON, W. A. D., Pathology, 4^e éd., *The C. V. Mosby, Company*, St-Louis, 1961.
3. BARRETT, J. C., Malignant tumors of Meckel's diverticulum, *Brit. J. Surg.*, **41** : 518-519, 1954.
4. BERMAN, E. J., SCHNEIDER, A., et POTTS, W. J., Importance of gastric mucosa in Meckel's diverticulum, *J.A.M.A.*, **156** : 6, 1954.
5. COX, R. W., A case of gastric heterotopia in the rectum, *J. Path. Bact.*, **84** : 427-428, 1962.
6. GIROUD, A., et LELIÈVRE, A., *Éléments d'embryologie*, 5^e éd., *Librairie E. LeFrançois*, Paris, 1960.
7. KELLETT, H. S., LIPPARD, D., et WILLIS, R. A., Two unusual examples of heteroplasia in the lung, *J. Path. Bact.*, **84** : 421-425, 1962.
8. MOORE, R. A., A textbook of pathology, 2^e éd., *W. B. Saunders Company*, Philadelphie et Londres, 1951.
9. NYGAARD, K. K., et WALTERS, W., *Arch. Surg.*, **35** : 1159, 1937.
10. PARNASSA, P., FRIEDMAN, M. N., et CINCOTTI, J. J., Carcinoid of Meckel's diverticulum, *Am. J. Surg.*, **92** : 620-622, 1956.
11. ROBBINS, S. L., Textbook of Pathology, 2^e éd., *W. B. Saunders Company*, Philadelphie et Londres, 1962.
12. SAPHIR, O., A text on systemic pathology, vol. II, *Grune and Stratton*, New-York et Londres, 1959.
13. SÖDERLUND, S., Meckel's diverticulum in children. A report of 115 cases, *Acta. Chir. Scan.*, **110** : 261-275, 1956.
14. STOLL, H. C., Argentaffine carcinoma (carcinoid) of Meckel's diverticulum with metastasis to liver, *Arch. Path.*, **56** : 643, 1953.
15. WILLIS, R. A., The borderland of embryology and pathology, *Butterworths*, Londres, 1958.

LES RÉSULTATS IMMÉDIATS ET LOINTAINS DU TRAITEMENT DE L'OBÉSITÉ * †

Jacques CHABOT

médecin assistant des Hôpitaux de Paris

Paul BÉNÉ

chef de clinique à la Faculté de Paris

Les résultats du traitement de l'obésité sont d'une appréciation délicate. De nombreux travaux envisagent l'étiologie, les différents types cliniques, les complications lointaines, les modalités du traitement. Certains d'entre eux apportent les résultats immédiats de tel régime, telle médication, mais sont muets quant aux résultats

lointains, après une ou plusieurs années. Or, l'expérience de chaque jour nous montre qu'il est relativement facile de faire maigrir un sujet obèse mais que le maintien de cette perte pondérale qui, en définitive, importe seule, est extrêmement difficile.

Durant ces dernières années, une dizaine de publications ont été consacrées à l'étude des résultats lointains du traitement de l'obésité (tableau I).

* Travail du Service d'endocrinologie de l'Hôpital Laënnec (professeur Albeaux-Fernet, Paris).

† Travail présenté à la Société médicale des hôpitaux universitaires de Laval, le 15 novembre 1962.

TABLEAU I

Les résultats du traitement de l'obésité après un an
(Publications étrangères, d'après STUNKARD.)

Auteurs	Nombre de sujets	Perte de poids au bout d'un an : pourcentage des sujets traités			
		moins de 5 kg *	5 à 10 kg *	plus de 10 kg *	plus de 20 kg *
Fellows, 1931	294	47	27	26	5
Evans, 1938	130	59	19	22	5
Gray et coll., 1939	314	52	20	28	8
Osserman et coll., 1951	55	35	36	29	2
Munves, 1953	48	61	27	12	4
Harvey et coll., 1954	290	47	30	23	6
Young et coll., 1955	131	40	32	28	3
Feinstein et coll., 1958	106	17	24	59	31
Berkowitz et coll., 1960	100	38	20	42	
TOTAL	1 468	46	25	29	7

* Les poids ont été approximativement convertis en kg, sur la base de deux lb pour un kg.

Les différents auteurs ont, pour la plupart, des résultats comparables un an après la première cure amaigrissante :

— de 40 à 60 pour cent des sujets ont perdu moins de cinq kg ;

— de 20 à 30 pour cent ont perdu entre cinq et 10 kg ;

— de 12 à 30 pour cent ont perdu plus de 10 kg ;

— de deux à huit pour cent seulement ont conservé un poids inférieur de plus de 20 kg à leur poids de départ.

Stunkard, qui publie ce tableau d'ensemble, rapporte des résultats comparables, aussi médiocres, et insiste sur la terrible difficulté du traitement à long terme de l'obésité.

Nous avons essayé, pour notre part, d'analyser les résultats lointains du traitement de l'obésité.

Nous avons utilisé dans ce but les observations d'une centaine d'obèses traités au moins une fois dans notre Service, sans autre discrimination qu'une observation suffisamment explicite et qu'une surcharge pondérale dépassant de 20 pour cent le poids théorique.

Une centaine de questionnaires ont été adressés aux anciens malades. Un tiers des malades nous ont répondu.

Pour avoir une impression aussi étendue que possible de la « vie pondérale » d'un obèse nous avons retenu les différents poids connus du malade et toutes les cures amaigrissantes subies quelles qu'aient été leurs modalités, avec ou sans hospitalisation, quel qu'ait été le traitement associé au régime. Nous avons relevé l'efficacité immédiate de chaque cure amaigrissante. Nous avons ensuite comparé le dernier poids connu au poids maximum atteint par le sujet avant d'avoir subi une cure amaigrissante efficace : la perte de poids ainsi déterminée constitue une indication intéressante sur l'efficacité lointaine du traitement.

I. LES RÉSULTATS IMMÉDIATS D'UNE CURE AMAIGRISSANTE

Tout malade se soumettant à un régime restrictif de 800 à 1 000 calories perd du poids,

quelles que soient les modalités thérapeutiques associées : psychothérapie, régime sans sel ou normalement salé, diurétiques, extrait thyroïdien, anorexigènes ou sédatifs.

Dans le tableau II nous retenons seulement le chiffre de perte pondérale le plus important lorsqu'un sujet a subi plusieurs cures amaigrissantes :

TABEAU II

Résultat immédiat de la cure amaigrissante la plus efficace

Nombre de sujets	Echecs	0 à 5 kg	6 à 10 kg	11 à 20 kg	Plus de 20 kg
54	6%	11%	26%	41%	16%

Les échecs et les mauvais résultats concernent le plus souvent des malades traités sans hospitalisation, ou bien des malades n'ayant pas observé strictement le régime.

Il importe de savoir qu'au moins un obèse sur cinq de cette série n'a pas maigri ou bien a perdu un poids dérisoire. Or cette série ne peut pécher que par optimisme car elle ne comporte aucun de ces nombreux obèses « satisfaits » refusant dès l'abord tout traitement.

Dans les échecs sont sûrement compris ceux que nous avons cru convaincre, ceux qui désiraient une médication amaigrissante et non un régime, ceux qui n'ont pas été aidés par l'entourage immédiat.

Nous sommes convaincus qu'il est inutile de prescrire un régime à un sujet qui ne désire pas maigrir, ou bien à celui qui prétend observer déjà un régime des plus restrictifs. Ces obésités sont liées à une perturbation d'ordre psychologique : obésité refuge d'un sujet qui « s'enlise dans son corps » au lieu de se tourner vers l'extérieur, vers les réalités sociales ou familiales, obésité masochiste, obésité d'origine névrotique ou pithiatique, obésité captatrice avec incapacité de repousser la satisfaction de la satiété.

Dans 60 pour cent des cas une perte pondérale dépassant 10 kg est obtenue durant la cure. C'est là un résultat satisfaisant car il en résulte presque toujours une amélioration fonctionnelle (bien-

être, élimination de l'essoufflement, disparition de douleurs rhumatismales), même lorsque le poids initial dépasse 90 ou 100 kg.

Dans de nombreux cas les cures amaigrissantes ont été répétées avec un résultat chaque fois comparable.

Le tableau III indique le pourcentage de résultats par rapport au nombre de cures amaigrissantes subies par ces 54 sujets.

TABLEAU III

Pourcentage de résultats par rapport au nombre de cures amaigrissantes subies par 54 sujets.

Nombre de cures	Echecs	0 à 5 kg	6 à 10 kg	11 à 20 kg	Plus de 20 kg
75	4%	13%	30%	41%	12%

On note seulement une diminution de la fréquence relative des résultats excellents, supérieurs à 20 kg.

II. LES RÉSULTATS À LONG TERME

Le tableau IV rassemble les résultats constatés un an ou plus après le premier traitement amaigrissant.

Le poids atteint avant la première cure amaigrissante est comparé au dernier poids connu.

Toutefois lorsque ce dernier est consécutif à une hospitalisation pour cure amaigrissante, le poids considéré est celui précédant la cure.

Ainsi considéré dans son ensemble, ce tableau montre 48 pour cent d'échecs, 29 pour cent de résultats moyens, avec perte pondérale globale de six à 20 kg et 23 pour cent de bons résultats ; la plus grande part de ces derniers, 17 pour cent du total, peut même être considérée comme une guérison.

COMMENTAIRES

Les pourcentages établis ici n'ont qu'une valeur indicative assez grossière.

Si le pourcentage d'échecs pouvait être établi par rapport à 100 sujets obèses pris au hasard, il serait certainement très supérieur, car nous n'avons pu retenir ici que les observations de malades ayant consulté ou ayant été hospitalisés pour leur obésité, ayant été longuement suivis pour cette affection ou ayant accepté de répondre à notre questionnaire. On peut avancer seulement que près de 50 pour cent des obèses désirant maigrir n'obtiennent guère de résultats à longue échéance.

A. LES ÉCHECS :

1. *Echecs vrais et échecs relatifs :*

Cependant, nous ne savons pas ce que seraient devenus ces obèses s'ils n'avaient jamais été traités.

TABLEAU IV

Résultats constatés un an ou plus après le premier traitement amaigrissant

	Aggravation	0 à 5 kg	6 à 10 kg	11 à 20 kg	Plus de 20 kg	Guérison
1 an	1		1	1	1	
1 à 5 ans	3	5	3	5	2	6
5 à 10 ans	5	3	2	1		2
Plus de 10 ans	5					
Nombre de malades	14	8	6	7	3	8
Pourcentage des 46 sujets	48%		29%		23%	

Quelques-uns d'entre eux répondent à notre enquête ne plus suivre de régime ou bien un régime « très léger, sans sel » : la cause de l'échec est évidente.

Par contre, près de la moitié de ces sujets ont suivi des cures amaigrissantes efficaces au prix d'un régime « très pénible ». Aussitôt après, le régime était abandonné et les kilogrammes perdus rapidement repris ; bientôt le poids précédant la cure était dépassé.

Il est permis de se demander si, dans ces cas, les cures amaigrissantes ont été utiles, ou bien plutôt si l'évolution générale de la courbe pondérale a suivi son cours propre.

Les « cures inutiles » nous paraissent particulièrement fréquentes chez les malades soumis à une restriction sodée exagérée ou bien à une thérapeutique diurétique presque continue : dans ces cas la chute pondérale est artificielle ; l'organisme se vide d'eau et de sel, comme une éponge, d'une manière non physiologique ; puis il se regonfle grâce à un bilan hydrique et sodique positif, dès que ces conditions sont relâchées.

Dans d'autres cas, au contraire, grâce à un régime intermittent vraiment restrictif on a l'impression de stabiliser une obésité qui, sans cela s'aggraverait.

Contrairement à ce qu'on pourrait attendre, la plupart des échecs concernent des obésités pénibles, mal supportées, avec légère dyspnée d'effort, palpitations, « douleurs », et troubles neurovégétatifs divers. Malgré cet inconfort, l'obèse n'arrive pas à maigrir et à atteindre le poids qu'il souhaite. Il est possible que cela traduise le terrain névrotique plus marqué chez certains de ces sujets. L'obésité est un refuge, la suralimentation un dérivatif à un état dépressif qui se manifeste par ces troubles fonctionnels.

L'étiologie de l'obésité ne paraît guère conditionner la fréquence des échecs : on trouve dans cette série des obésités infantiles (trois cas), des obésités postpuerpérales familiales, une obésité d'immobilisation, une obésité cérébrale.

Le type morphologique de l'obésité a une certaine incidence pronostique. Les obésités diffuses sont plus rarement rencontrées que les obésités

hypergynoïdes avec dystrophie grasseuse de la moitié inférieure du corps. Les lipodystrophies diffuses sont évidemment de médiocre pronostic.

Les trois quarts de ces obèses mesuraient moins de 1 m 60.

B. LES GUÉRISONS :

Dans un petit nombre de cas, qui atteint tout de même 17 pour cent des malades de cette série une guérison vraie doit être envisagée. Ces sujets ont tous atteint depuis plus d'un an un poids dans les limites de la normale, ne dépassant pas 15 à 20 pour cent du poids théorique.

Cinq de ces malades ne suivent plus aucun régime depuis un à 10 ans. Une d'entre elles reprend un kg par an et il est possible qu'elle devienne à nouveau obèse dans l'avenir. Deux autres suivent un régime léger ou intermittent. La dernière ne contrôle encore son poids qu'au prix d'un régime sévère.

Toutes ces malades avaient une obésité très franche, pesant de 75 à 96 kg, sauf une qui ne pesait que 64 kg pour 1 m 57 à 20 ans. Des cas comparables à ce dernier sont certainement très nombreux et nous connaissons tous ces obésités modérées de la jeune fille, obésités passagères, qui guérissent définitivement après quelques mois de régime et quelques années de surveillance.

Si un tel cas est unique dans notre série cela tient probablement au milieu hospitalier de l'enquête et au fait même de la guérison qui explique que ces malades ne reviennent plus nous voir.

Age du début de l'obésité. Dans presque tous les cas, il s'agit d'une obésité de la jeune fille ou de la petite fille. Dans un cas l'obésité est apparue à la trentaine.

Etiologie de l'obésité. Dans tous les cas l'étiologie est alimentaire mais plusieurs fois sous l'impulsion d'un souci, d'un traumatisme psychique.

Cependant dans tous ces cas l'équilibre psychique a pu se rétablir ; il existe peu de troubles neurovégétatifs. On doit penser que la perturbation de l'appétit a été, dans ces cas, transitoire, réversible, en quelque sorte réactionnelle.

C. LES AMÉLIORATIONS :

Ces cas représentent assez bien ce qu'on observe le plus souvent dans les grandes obésités (10 de ces malades ont pesé plus de 90 kg, six plus de 100 kg) lorsque les malades reviennent avec un acharnement louable nous demander de réduire une surcharge pondérale génératrice de dyspnée d'effort, de palpitations, de douleurs articulaires, de douleurs dans les jambes, de varices. Presque tous ces malades ont subi des cures amaigrissantes répétées jusqu'à cinq fois, toujours efficaces ; mais entre les cures le régime hypocalorique est abandonné ou insuffisant : quelques kilogrammes sont repris, témoignant bien que la maladie n'est pas guérie et que sans la répétition des cures le poids maximum serait probablement atteint à nouveau.

Les facteurs étiologiques de la suralimentation sont là encore très divers : troubles psychiques, hérédité, sédentarité, troubles génitaux ; la morphologie de l'obésité est également très variable.

La taille. Il est cependant frappant de noter que toutes les femmes de cette série sauf une mesurent moins de 1 m 60. Nous avons déjà noté cette petite taille dans les échecs, tandis que six des huit femmes considérées dans le cadre des guérisons mesuraient plus de 1 m 60.

CONCLUSIONS

1. De nombreux obèses ne s'adressent jamais à nous pour maigrir. D'autres ne se laissent jamais convaincre de la nocivité de l'obésité et n'acceptent aucun régime. La prescription d'un régime est inutile car elle ne sera pas observée. La proportion de ces obèses est difficile à établir : elle dépasse certainement 50 pour cent.

2. Parmi les 50 obèses qui paraissent, au moins l'instant de notre consultation, se laisser convaincre du bénéfice qu'ils obtiendront d'une réduction pondérale, une dizaine ne suivent pas nos prescriptions ou les suivent trop peu de temps ; la perte de poids, en quelques mois est nulle ou inférieure à cinq kg.

Les échecs immédiats sont presque toujours liés à de mauvaises conditions psychologiques du sujet ou de son entourage. Ils peuvent être

prévus lorsqu'une prise de conscience de l'obésité et des facteurs d'ordre psychologique qui ont causé la suralimentation relative ne peut être obtenue.

Dans ces cas prévisibles, la prescription d'un régime est une erreur, car l'échec final du traitement crée entre le malade et son médecin une ambiance de suspicion, de manque de confiance ; cet échec aggrave un sentiment de culpabilité de la part de l'obèse et l'enferme dans son obésité. Une psychothérapie étalée sur des mois, des années doit souvent précéder le traitement de l'obésité. Le désir réel de maigrir est la condition nécessaire du succès.

Dans tous les autres cas, 80 pour cent environ de nos 50 malades, le traitement de l'obésité est immédiatement efficace ; six à 20 kg et plus sont perdus en quelques semaines ou mois. Dans ces cas, les cures répétées sont chaque fois efficaces.

3. Quarante-six malades nous restent dont l'analyse de l'observation et les réponses à une enquête nous permettent d'envisager les résultats à long terme d'une première cure amaigrissante efficace.

a) Les échecs. La moitié sont en définitive des échecs du traitement. Au bout d'un an et plus, les kilogrammes perdus sont repris, le poids initial est dépassé ; de nouvelles cures sont efficaces mais encore d'une façon transitoire.

Dans ce groupe, nous trouvons des obésités de tout type morphologique ou étiologique. Cependant, les obésités anciennes, avec dystrophie graisseuse, diffuse ou prédominant sur la moitié inférieure du corps, sont de mauvais pronostic.

Les obésités du sujet âgé, les obésités familiales, les obésités avec importants troubles neurovégétatifs sont souvent rebelles. Enfin, le terrain psychique est un facteur important de ces mauvais résultats. L'obésité est l'expression d'une attitude en face de soi-même et des autres et vis-à-vis de la satisfaction de ses plaisirs. La volonté d'en sortir ne peut avoir qu'une efficacité transitoire lorsque les motivations élémentaires sont profondes.

Cependant, certains de ces échecs doivent être considérés comme des succès relatifs : grâce à des cures amaigrissantes répétées la surcharge pondé-

rale ne s'aggrave pas. Le sujet est capable d'un effort pour un temps déterminé. Les cures plus ou moins espacées doivent être encouragées dès que le poids atteint une « zone d'alerte ».

b) *Les guérisons.* A l'opposé quelques obésités guérissent. C'est-à-dire qu'un poids normal est atteint et conservé sans régime ou grâce à un régime facilement accepté. La proportion de ces guérisons est faible : elle n'atteint probablement pas 10 pour cent des obèses en général ; dans notre étude, sur 46 malades étudiés assez longuement après une première cure efficace, elle atteint cependant 17 pour cent. Il s'agit le plus souvent d'obésités récentes du sujet jeune, ou d'obésités franchement consécutives à une perturbation psychologique ou endocrinienne transitoire.

c) *Les améliorations.* Les améliorations lointaines franches, mais incomplètes, représentent un tiers des cas étudiés, soit presque trois fois moins que les améliorations immédiates de même importance.

Dans ces cas l'obèse tire vraiment un bénéfice de sa fidélité, même intermittente, au traitement.

Tous ces sujets restent franchement obèses mais nous pensons faire quelque chose d'utile en réduisant leur poids d'une dizaine de kilogrammes.

Tout d'abord parce que, même chez un obèse de plus de 100 kg, la perte de 10 ou 20 kg se marque par une amélioration fonctionnelle : les sujets se sentent plus légers ; ils sont moins essouffés, ils souffrent moins.

D'autre part, et cela est peut être plus important encore, la surcharge pondérale se serait peut-être aggravée sans traitement ; les troubles fonctionnels auraient été sûrement majorés avec l'âge, aboutissant à cette infirmité pitoyable qu'est une obésité majeure chez un sujet âgé, à mesure que les troubles arthrosiques apparaissent et que l'amyotrophie sénile se constitue.

En outre, dans tous les cas, nous réduisons de quelques cm le chiffre de la tension maxima lors-

qu'il est exagéré ; nous améliorons aussi la fonction respiratoire, notamment la capacité vitale. Réduisons-nous le risque d'insuffisance cardiaque, de coronarite, d'athérome vasculaire diffus ? Nous ne le savons pas. Enfin, nous empêchons ou nous retardons l'apparition d'un diabète lorsqu'existe un état prédiabétique ou une prédisposition génétique.

En définitive, très schématiquement, sur 100 obèses, 50 au moins ne s'occupent jamais du traitement de leur obésité ou bien sont perdus de vue aussitôt après leur première consultation. Sur 100 obèses qui désirent maigrir ou bien ont paru accepter le traitement et sa rigueur, 83 ont un bénéfice immédiat du traitement. Mais au bout d'un an à 10 ans et plus, 52 seulement tirent un bénéfice de plus de six kg. Dix-sept peuvent être considérées comme guéries ou presque.

Ces chiffres n'ont qu'une valeur indicative. Ils montrent cependant, à notre avis, la difficulté qui s'attache au traitement à long terme de l'obésité et la nécessité, en présence de chaque cas, de peser soigneusement d'une part les indications du traitement qui ne sont peut-être pas aussi absolues qu'il est habituel de l'affirmer, d'autre part les chances de succès.

Mieux vaut dans certains cas surseoir au traitement qu'aller au-devant d'un échec qui n'est pas sans un profond retentissement psychologique sur le malade.

La prophylaxie de l'obésité, par la généralisation d'habitudes diététiques saines, évitant dès l'enfance et à chaque période de la vie les surcharges caloriques, permettrait d'éviter la constitution de ces si nombreuses obésités irréversibles.

BIBLIOGRAPHIE

- CHABOT, J., Les résultats à long terme du traitement de l'obésité, *Cahiers Collège Médecine Hôpitaux Paris*, 3 (2) : 99-104, (fév.) 1962.
STUNKARD, A., The results of treatment for obesity, *Arch. Int. Med.*, 103 : 79-85, (janv.) 1959.

ÉTUDE DU PROLAPSUS GÉNITAL

Revue critique et conclusions *

J.-Y. McGRAW

Département de chirurgie,
Hôpital Royal Victoria et université McGill, Montréal

La diversité des principes invoqués et des techniques proposées pour le traitement du prolapsus génital ou vagino-utérin montre bien que la méthode de choix, d'application universelle, est encore à trouver, ce qui est confirmé par l'évidente précarité des résultats obtenus qui pousse même chirurgiens et gynécologues à conclure qu'aucune des techniques jusqu'ici décrites n'est vraiment satisfaisante pour guérir une telle affection (2). En effet, s'il faut admettre certains avantages évidents, communs ou spécifiques, à l'un ou l'autre des groupes d'interventions préconisées, il reste qu'il faut également leur reconnaître des inconvénients qui, toujours redoutables et plus nombreux, limitent malheureusement à l'extrême la portée de leurs indications ou encore augmentent considérablement le risque qu'entraîne leur usage.

Ainsi, si en règle générale l'opération de Manchester, dans des cas choisis, semble être l'opération de choix, elle n'est cependant pas exempte elle-même de critiques sévères. L'amputation haute du col, tout en diminuant le poids du col et en enlevant la région inflammée, exerce en effet une double action sur l'utérus prolapsé : si elle détermine une involution favorable du corps utérin et, par suite, une diminution de volume et de poids de ces utérus souvent gros et lourds, le travail de cicatrisation qui lui fait suite crée par contre autour du col utérin une gangue fibreuse très solide et résistante qui le fixe. Or comme il n'est pas démontré que le col restant, cicatriciel, soit susceptible de bien se distendre lors d'un

accouchement ultérieur, l'intervention n'est pas souhaitable lorsqu'il s'agit de malades jeunes. D'ailleurs, même si les créateurs mêmes de la technique ont prétendu que la conservation d'un moignon cervical suffisant, long d'au moins deux centimètres prévenait effectivement la possibilité d'avortement, la plupart des auteurs actuels rejettent son emploi dans les cas où le désir de grossesse doit être considéré.

De même, elle apparaît plus volontiers convenir aux formes moins importantes et peu sévères de prolapsus, si bien que sur ce point l'opinion générale est unanime (8) à douter de sa valeur dans le traitement de la procidence complète. D'autre part, si elle permet une restauration facile et efficace de la cystocèle, de la rectocèle et de l'urétrécèle, elle peut difficilement prétendre à une correction satisfaisante de l'entérocele. Et même ici, bien qu'elle se propose de maintenir une cavité vaginale de profondeur suffisante, elle est éventuellement susceptible d'entraver la répétition fréquente du coït qu'elle rend souvent douloureux et parfois impossible, à la suite de la transformation de la structure normale du vagin (qui, de pyriforme, est devenu cylindrique ou même conique) et du rétrécissement de la voûte vaginale.

Enfin, même si la technique s'accompagne généralement de bons résultats, tant anatomiques que fonctionnels, elle peut toutefois être suivie de complications postopératoires immédiates et lointaines sérieuses qui doivent à l'occasion faire craindre son application trop libérale. C'est ainsi qu'à côté des accidents hâtifs possibles, dont

* Reçu pour publication, le 11 février 1963.

surtout le pyomètre, exceptionnel mais toujours grave, la rétention urinaire, et l'hémorragie, relativement fréquente toutefois, des ligaments cardinaux (qui ont été coupés et ligaturés) et de la surface du col restant, il importe de toujours redouter et, en conséquence, chercher à prévenir l'incidence beaucoup trop fréquente d'une entérocele postopératoire et même éventuellement d'une récurrence ultérieure du prolapsus.

Or, en raison du protocole même de l'opération, la totalité de ces complications s'avère techniquement impossible à éviter et continuera vraisemblablement à affecter son pronostic final : s'il est vrai que l'infection (susceptible de survenir même après que l'intervention ait été longuement retardée pour permettre à l'ulcération du col (très fréquente et ordinairement infectée et opiniâtre) de se guérir complètement) et l'hémorragie constituent des accidents mineurs, de moindre importance, il reste cependant que l'incidence de l'entérocele (pratiquement impossible à prévenir avec la présente technique, puisque tout raccourcissement du Douglas est très difficilement réalisable par voie périnéale) et la récurrence du prolapsus (moins souvent toutefois du prolapsus total que de la colpocèle postérieure) représentent des inconvénients sérieux, dont le traitement nécessitera de toute évidence une seconde intervention.

En conséquence, les indications vraiment précises de la technique se trouvent considérablement réduites et, à toutes fins pratiques, devraient être limitées, selon Te Linde (6 et 7) et Wharton (8) à une rétroversion utérine peu marquée ou encore à une cystocèle associée à un prolapsus du premier degré chez une patiente où l'état de grossesse n'a plus besoin d'être considéré, soit enfin chez une malade âgée, qui représente un pauvre risque et dont le léger degré de prolapsus requiert une opération courte et satisfaisante, encore faut-il être absolument assuré de l'absence de toute lésion pathologique pelvienne concomitante.

La colpectomie totale ou subtotale (genre Le Fort-Neugebauer ou Labbardt), pour sa part, si elle détermine une cure définitive du prolapsus en éliminant à coup sûr les résultats temporaires et les complications de toutes sortes antérieurement

mentionnées, et en mettant infailliblement à l'abri d'un nouveau prolapsus, rend cependant impossible toute vie génitale et, en conséquence, ne peut effectivement s'appliquer qu'à un tout petit nombre de malades. Du point de vue strictement chirurgical, l'opération elle-même, qui est d'autre part d'exécution simple et rapide, n'est par contre passible que d'un seul reproche : elle comporte une exclusion de l'utérus qui, laissé en place, peut fort bien, et généralement sournoisement, devenir le siège d'un cancer, ou continuer à sécréter sans que les artifices employés pour conduire les pertes au dehors y aident toujours efficacement.

En raison donc de l'oblitération presque totale du vagin qu'elle entraîne, l'opération devra donc être précédée de certains soins pré-opératoires qui chercheront d'une part, à corriger l'anémie, les infections de l'arbre urinaire (surtout dans le but de préciser l'origine de l'une et l'autre de ces affections) et la cervicite et, d'autre part et surtout, à éliminer toute malignité naissante du col et du corps utérin.

Or, bien que connaissant des indications très limitées par suite précisément de l'intégrité utérine qu'il exige, et quoique rarement utilisé en raison de l'abandon génitale qu'il signifie, le cloisonnement du vagin, selon l'opinion générale des auteurs actuels, peut cependant représenter la seule méthode utile de correction d'une éversion complète du vagin à la suite d'une hystérectomie totale ou encore secondaire à une cystocèle et une entérocele volumineuses.

Quant au procédé de l'interposition (Watkins, Wertheim, Schauta) qui, généralement, s'avère de réalisation difficile et pas toujours inoffensive et, de plus, compromet toute gestation, il est actuellement en complet discrédit, ne connaissant effectivement aucune indication qui justifie son emploi.

L'intervention ne peut évidemment être pratiquée avant la ménopause, au cours de la vie génitale active où persiste la possibilité de grossesse. Elle devient d'autre part irréalisable en présence d'un utérus gros et volumineux, ou encore d'une hémorragie utérine. Les résultats eux-mêmes, enfin, se révèlent très peu satisfaisants, comme le montrent les nombreux exemples où un

utérus ainsi interposé a ultérieurement prolapsé à nouveau, ou a développé un cancer, ou encore a amené une pression indue sur le col vésical. D'ailleurs, les trois autres grands modes de traitement surtout utilisés, du simple aspect technique, sont d'application plus facile (ignorant toute possibilité de traumatisme vésical, urétral ou intestinal) et offrent une exécution qui lui est même supérieure, exempte des complications hémorragiques et infectieuses importantes (choc et péritonite surtout) dont fréquemment elle s'accompagne.

Quant à l'hystérectomie vaginale, qui est décrite en association avec la colporraphie, et sous des noms variés, comme une cure du prolapsus vagino-utérin, il est évident qu'en elle-même elle ne peut jamais être considérée comme telle. Qu'un prolapsus génital se complique, en effet, d'une condition pathologique de l'utérus qui nécessite son ablation, il est facile de concevoir qu'une hystérectomie vaginale peut alors être avantageusement combinée à une colporraphie. L'hystérectomie, cependant, n'a par elle-même aucune part dans la guérison du prolapsus ; en fait, la colporraphie doit alors être suturée beaucoup plus prudemment, puisque, de l'expérience générale, le prolapsus qui récidive après hystérectomie est éminemment plus difficile à traiter qu'en présence de l'organe.

Il est donc inexact de faire entrer dans le traitement du prolapsus toute opération qui inclut l'hystérectomie comme procédé essentiellement dirigé vers la cure du prolapsus : elles représentent en réalité une combinaison de deux opérations, dont une hystérectomie pour enlever un utérus malade et une colporraphie pour guérir le prolapsus. Comme opération combinée, l'hystérectomie vaginale s'avère certes très utile, à la condition expresse toutefois qu'il existe quelque raison pathologique pour justifier l'ablation de l'organe. Ceci est d'ailleurs généralement admis par la plupart des auteurs sérieux (1) qui, dans le moindre doute de complications, recommande de toujours choisir la voie abdominale pour l'hystérectomie.

Il est vrai qu'en enlevant l'utérus prolapsé, l'intervention prévient sa procidence ultérieure,

comme elle élimine la totalité des complications propres à l'utérus, tels que hémorragie, tumeurs bénignes ou surtout malignes, et qui restent toujours possibles avec les autres procédés de traitement. Comme l'opération de Manchester, cependant, si elle permet une correction facile des cystocèle, urétrocèle et rectocèle, elle s'avère par contre inefficace dans le traitement de l'entéroccèle concomitante. De même, si elle prétend laisser un vagin fonctionnel profond et offrir un soutien insuffisant à sa voûte, il faut reconnaître qu'elle est soumise aux mêmes inconvénients que la technique de Manchester et qu'elle connaît, à un degré encore plus marqué, un taux d'incidence relativement élevé d'entéroccèle postopératoire et de récurrence du prolapsus.

L'opération possède, de plus, l'immense désavantage de priver les femmes plus jeunes de toute grossesse future possible ou même de la simple fonction menstruelle, dont la conservation, toujours désirable, peut parfois être dictée pour des raisons majeures évidentes. Il importe, enfin, de rappeler que l'intervention peut souvent être trop traumatisante pour une patiente âgée et que, si les résultats dont elle est suivie paraissent généralement bons, sa morbidité postopératoire est constamment plus élevée que celle des opérations de Manchester ou de Le Fort.

En conséquence, l'hystérectomie vaginale doit être exclusivement limitée à une patiente qui présente un bon risque opératoire, inapte par ailleurs à toute grossesse additionnelle, et chez qui l'opération est en mesure d'apporter une rectification permanente de l'état pathologique.

Reste enfin le procédé de la suspension utérine qui, tel qu'utilisé dans la technique que nous avons décrite antérieurement (3), est celui que, pour des raisons anatomiques aussi bien que physiologiques, nous préférons. Primitivement appliqué au traitement du prolapsus du dôme vaginal après hystérectomie (4), le mode de suspension réalisé par une bandelette pédiculée provenant de l'aponévrose du grand droit peut toutefois être efficacement utilisé dans le cas du prolapsus utérin, où il peut être avantageusement substitué à tout procédé d'hystéropexie tant directe qu'indirecte déjà décrit.

Sa supériorité est d'abord évidente sur la suspension directe, haute de l'utérus qui, si elle met effectivement fin aux troubles fonctionnels, s'accompagne cependant d'un résultat anatomique qui laisse si souvent à désirer (béance vulvaire et colpocèle) qu'un complément opératoire doit parfois être apporté après coup, par l'exécution tant bien que mal d'une colpectomie antérieure et d'une périnéorraphie.

Il ne se prête pas, d'autre part, aux accidents de la ligamentopexie, dont surtout la hernie incisionnelle fréquente et la production d'une obstruction intestinale par hernie d'une anse grêle, favorisée par le trajet intra-abdominal des ligaments suspenseurs utilisés.

Mais c'est surtout dans le traitement du prolapsus vaginal après hystérectomie totale ou subtotale et des complications qui lui sont habituellement associées, soit la cystocèle, l'urétrocèle, l'incontinence urinaire, la rectocèle et l'entérocele, que le procédé prouve sa plus grande utilité. La très grande résistance de l'affection à la thérapeutique chirurgicale, vraisemblablement due à une difficulté technique particulière évidente de correction ou de réfection des moyens naturels de soutien, si elle est depuis longtemps reconnue, a toujours été crainte des gynécologues et chirurgiens dont les nombreuses tentatives infructueuses de traitement peuvent se résumer dans cette opinion unanime qu'aucune des techniques jusqu'ici décrites n'est vraiment satisfaisante pour assurer la guérison permanente d'une telle affection.

Selon plusieurs auteurs, la colpectomie représenterait le moyen de traitement recherché le plus sûr, avec toutefois cette réserve (5) qu'en présence d'une telle lésion, chaque cas devrait en réalité être étudié isolément et traité par la technique qui apparaît la plus appropriée. Or si la colpectomie peut assurer à coup sûr une correction permanente de l'anomalie, elle le fait cependant au détriment de la fonction génitale qu'elle rend complètement impossible.

L'abdication définitive de toute vie génitale s'avérant elle-même une infirmité peu souhaitable,

et d'ailleurs toujours difficile à faire accepter, il en résulte évidemment, surtout en présence des perturbations anatomiques et fonctionnelles importantes qu'elle entraîne, que la colpectomie ne peut en aucun temps se prévaloir de traiter rationnellement l'affection et qu'en conséquence sa substitution par un procédé qui respecterait la fonction physiologique et conserverait inchangés les rapports anatomiques, tout en s'affirmant aussi bénin et efficace, représenterait une amélioration considérable du traitement actuel du prolapsus vaginal, répondant en tout aux exigences requises des résultats recherchés.

Telle est donc notre opinion que la technique proposée se prête admirablement bien à la cure du prolapsus vaginal et que, de ce fait, elle abroge le recours à l'opération mutilante de la colpectomie, dont elle rend l'usage totalement injustifié. Procédé court et bénin, peu traumatisant, de réalisation simple et banale, le principe de la greffe aponévrotique pédiculée, dont la transplantation elle-même ne peut évidemment présenter aucune difficulté, permet en effet la conservation intègre de la conformation anatomique et de la fonction physiologique, retenant efficacement le vagin en pleine extension et dans son orientation normale. L'absolue simplicité de son protocole ne lui connaît d'autre part aucune contre-indication, le rendant ainsi très volontiers applicable aux patientes âgées ou débiles qui présentent un pauvre risque opératoire.

La technique, par l'approche abdominale qu'elle suppose, peut encore d'ailleurs avantageusement se substituer à la colpectomie dans la correction d'une entérocele primitive, secondaire à l'hystérectomie ou enfin récidivante. Beaucoup mieux que toute opération exclusivement périnéale, elle permet d'abord de reconnaître la condition, et ensuite d'apporter un soin attentif à l'effacement du sac herniaire qui, par l'excision péritonéale qu'il suppose, ne peut être véritablement obtenu que par voie abdominale, comme le démontre d'ailleurs clairement la haute incidence d'entérocele observée à la suite de l'opération de Manchester ou de l'hystérectomie vaginale.

CONCLUSION

Il ressort de cette étude que le traitement du prolapsus génital, tant postobstétrical que post-chirurgical, est difficile et souvent insuffisant. Si l'on admet toutefois, comme condition fondamentale du traitement, que toute opération pour prolapsus vagino-utérin doit être décidée sur des principes chirurgicaux sains associés à la considération de l'âge et de l'état de la patiente, il faut convenir ici que le procédé de suspension par bandelette aponévrotique pédiculée n'offre que des avantages certains sur les principales interventions présentement utilisées dans la correction de cette anomalie, tant par ses manœuvres opératoires qui réduisent au minimum les délabrements tissulaires, que par son respect de la fonction physiologique et la conservation des rapports anatomiques de l'organe, et finalement par l'efficacité et la permanence des résultats obtenus.

Si, d'autre part, elle peut avantageusement se comparer aux différentes techniques plastiques ou d'exérèse déjà décrites, s'y substituant volontiers à l'occasion, il convient de rappeler qu'elle peut

également être utilisée, sans manœuvres supplémentaires pratiquement, comme mesure préventive, particulièrement dans la prophylaxie du prolapsus vaginal lors de l'opération mutilante.

Enfin, combinée à une périnéorrhaphie conventionnelle, il semble qu'elle puisse être efficacement appliquée à toute forme du prolapsus génital pour y constituer, en toute vraisemblance, sa première méthode universelle de traitement, entièrement exempte de toute contre-indication majeure connue.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHURCH, H. C., Surgery for uterine prolapse, *Modern Med. Can.*, 11 : 50, 1956.
2. MCGRAW, J.-Y., Étude du prolapsus génital. Considérations préliminaires, *Laval méd.*, 33 : 697, 1962.
3. MCGRAW, J.-Y., Étude expérimentale du prolapsus génital, *Laval méd.*, 34 : 241, 1963.
4. MCGRAW, J.-Y., et SAMSON, E., Confrontation clinique d'une étude expérimentale du prolapsus génital, *Laval méd.*, 34 : 364, 1963.
5. SAMSON, E., Communication personnelle.
6. TE LINDE, R. W., Lewis's practice of surgery, W. F. Prior Co., Hagerstown, Md., 1943.
7. TE LINDE, R. W., Operative gynecology, J. B. Lippincott Co., Philadelphie, 1946.
8. WHARTON, L. R., Gynecology, with a section on female urology, 2^e éd., W. B. Saunders Co., Philadelphie, 1940.

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

CAS 34-437

Claude ROY et Jean-Louis BONENFANT

rédacteurs

C. G., nourrisson mâle, âgé de six semaines est admis à l'Hôtel-Dieu de Québec avec un œdème très important de la figure, des organes génitaux, des extrémités inférieures, une distension abdominale et une circulation thoraco-abdominale superficielle très marquées (figure 1).

Cet enfant naquit d'une fille-mère de 22 ans dont la grossesse se termina spontanément après 36 semaines ; l'accouchement fut normal. Le

inférieures et des organes génitaux. Le foie est palpé à deux travers de doigt sous les fausses côtes ; le pôle inférieur de la rate est aussi palpé.

Un examen d'urine montre une albuminurie massive à six g au litre, 30 globules blancs par champ microscopique, des cylindres hyalins, mais aucun globule rouge. L'urée sanguine est à 45 mg pour cent et les protéines totales à 3,92 pour cent. Après avoir reçu 40 cm³ de plasma, le bébé est transféré à l'Hôtel-Dieu de Québec.

L'examen physique montre un bébé qui crie énergiquement. Son poids est de six livres, trois onces, sa température rectale à 99,6°F., sa respiration à 36, son pouls à 140. Une cyanose périorale est notée ainsi qu'un abdomen très distendu avec une circulation collatérale qui va de l'abdomen au thorax. Il y a un œdème dépressible des organes génitaux et des extrémités inférieures. Le foie est palpable à un travers de doigt et demi sous le gril costal ; le pôle inférieur de la rate est palpé. Le cordon ombilical est bien guéri, mais une très petite hernie ombilicale persiste. L'anus ne montre pas de congestion veineuse appréciable. A la tête, on note une fontanelle de dimension et de tension normales, les yeux sont bouffis, il n'y a pas de battement jugulaires. Les bruits cardiaques sont bien frappés, la tension artérielle maximale est à 90 mm de mercure, les pouls radiaux et fémoraux sont normaux. L'aération pulmonaire est normale ; la respiration est superficielle.

L'hémoglobine est à 10,2, les globules blancs à 11 000 avec une formule différentielle normale pour l'âge de l'enfant. L'examen d'urine montre une albuminurie à 7,8 g pour mille, il n'y a aucun

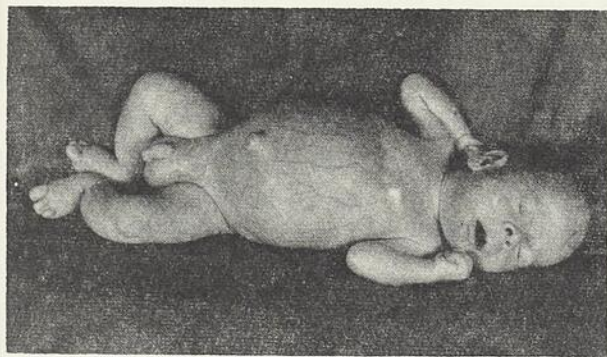


Figure 1. — Photographie du nourrisson.

bébé pesait quatre livres, six onces. La diète constituée de lait évaporé fut bien tolérée.

A l'âge d'un mois, on observe une température axillaire de 100°F.; on ne peut expliquer cette élévation de température qui ne dure que 24 heures. L'enfant reçoit alors une injection de pénicilline et de streptomycine.

Deux semaines plus tard, on note que le bébé est irritable et que son ventre est ballonné. Le lendemain, la distension abdominale est plus marquée et on observe une circulation superficielle ainsi que de l'œdème des paupières, des extrémités

globule rouge et tout au plus quatre globules blancs par champ microscopique. L'urée sanguine est à 25 mg pour cent, les protéines totales à 3,3 g pour cent dont 0,8 g d'albumine et 2,5 g de globulines. La cholestérolémie atteint 363 mg pour cent. La réaction de floculation du complexe céphaline-cholestérol est négative et la turbidité du thymol dans les limites de la normalité. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux. La culture des urines révèle la présence de colibacille. La radiographie pulmonaire montre des champs pulmonaires normaux et un cœur légèrement augmenté de volume.

L'état général de l'enfant décline rapidement. Des gains de poids sont enregistrés malgré des ingestions caloriques insuffisantes. L'œdème devient de plus en plus important, le foie demeure palpable, une grande quantité de liquide d'ascite distend l'abdomen. Malgré une thérapeutique énergique, l'évolution est progressive et sévère. Des examens d'urine répétés montrent toujours une albuminurie importante, quelques globules blancs, mais jamais de globules rouges. Les cultures d'urine montrent à trois reprises du pneumobacille de Friedlander. Les transfusions doivent être répétées à deux reprises pour une anémie normochrome à cinq g. Les protéines totales, après trois semaines d'hospitalisation sont à 2,20 g, l'électrophorèse montre une baisse importante des albumines associée à une augmentation des globulines 2 et à une baisse des globulines 4.

Le bébé décède un mois après son admission et une autopsie est pratiquée.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Docteur Guy Bédard :

Nous sommes en présence d'un syndrome néphrotique manifesté par de l'albuminurie massive, de l'hypoprotéïnémie, de l'œdème et une hypercholestérolémie. Sur ce syndrome néphrotique se greffent des signes physiques tels qu'une circulation collatérale à direction abdomino-thoracique, une hépatosplénomégalie et de l'œdème des membres inférieurs suggérant un blocage veineux.

On sait que le syndrome néphrotique peut être une manifestation d'une glomérulo-néphrite subaiguë ou chronique, d'un lupus érythémateux disséminé, d'une amyloïdose ou d'une syphilis. Il peut, en outre, être secondaire à une piqûre d'abeille, à une intoxication aux métaux lourds comme le mercure, ou à des médicaments comme le trédione ou le trémédone et, enfin, à une thrombose de la veine rénale. L'âge du patient et son histoire nous permettent d'éliminer ces différentes étiologies. Selon Kaufman, la thrombose des veines rénales survient dans 60 pour cent des cas durant la période néonatale et apparaît presque toujours chez un bébé déshydraté présentant une gastro-entérite. En outre, le début est soudain, on peut palper une masse dans les fosses lombaires et l'hématurie est la règle.

Le syndrome néphrotique primaire, c'est-à-dire sans étiologie décelable, n'apparaîtrait jamais avant l'âge de un an, selon Nelson. Les docteurs Parker et Piel, dans la revue *Pædiatrics* de juin 1960, publient cinq cas de syndrome néphrotique au cours de la première année de la vie. Chez ces cinq patients, le poids de naissance est inférieur à 3 000 grammes, l'évolution est fatale malgré la thérapeutique par les stéroïdes qui, depuis quelques années, a complètement changé le pronostic des néphroses. L'examen histologique des reins révèle les mêmes lésions que la néphrose lipoïdique. De plus, on retrouve des glomérules dont la membrane basale est encore formée par un épithélioma cuboïde et des dilatations microkystiques des tubules. Par la microdissection, Giles et associés ont décrit des rétrécissements congénitaux de la partie proximale de l'anse de Henlé entraînant la maladie tubulaire microkystique. Les enfants atteints de cette maladie sont très sensibles aux infections. La culture des urines, comme chez notre patient, révèle presque toujours la présence d'une infection urinaire associée.

La constatation d'une circulation collatérale superficielle allant de l'abdomen au thorax suggère un blocage de la veine cave inférieure. Ce blocage est vraisemblablement situé au niveau ou au-dessus de la veine sus-hépatique à cause de l'hépatosplénomégalie. En mai 1960, Kaufman

se peut être
phrite sub-
matoux dis-
syphalis. Il
piqure d'a-
ris com-
s comme le
thrombose
et son his-
différentes
mbrose des
cent des
arait pres-
présentant
et est sou-
les fosses

passé en revue tous les cas d'obstruction de la veine cave inférieure chez l'enfant. Les différentes étiologies de ce syndrome sont par ordre décroissant : les infections, les anomalies congénitales, les tumeurs et finalement les cas sans étiologie décelable. Une anomalie congénitale ou une tumeur demeurent toujours possible, mais la simple obstruction de la veine cave inférieure ne peut être le point de départ d'un syndrome néphrotique.

Selon les docteurs Dodd, Johansmann et Rapoport qui publiaient, en 1948, un cas de néphrose accompagné d'un syndrome de Budd-Chian, la néphrose lipodique serait une cause de thrombose. L'hyperlipémie et l'hypoprotéinémie entraîneraient une certaine prédisposition à la formation d'un thrombus.

Dans le cas qui nous intéresse, une anomalie congénitale de la veine cave inférieure aurait pu être le point de départ de la formation d'un thrombus. Il s'agit donc, je crois, d'un syndrome néphrotique qui présentera les signes histologiques d'une maladie tubulaire microkystique ayant amené une thrombose de la veine cave inférieure et de la veine sus-hépatique, l'autopsie nous montrant possiblement une malformation congénitale à cet endroit.

Diagnostic clinique :

Syndrome néphrotique secondaire à une thrombose rénale avec extension dans la veine cave inférieure.

Diagnostic du docteur Guy Bédard :

Maladie tubulaire microkystique.

Thrombose de la veine cave inférieure et de la veine sus-hépatique.

DISCUSSION

Docteur P.-P. Demers :

— Quel fut le traitement administré à ce patient ?

Docteur C. Roy :

— Le patient a reçu des stéroïdes à haute dose, des albumines humaines par voie intraveineuse et des antibiotiques.

Docteur P. D'Auteuil :

— Quelle est l'incidence de la thrombose chez les néphrotiques ?

Docteur C. Roy :

— Les thromboses sont souvent rapportées dans les autopsies de néphrotiques, mais elles ne touchent que rarement des vaisseaux du calibre

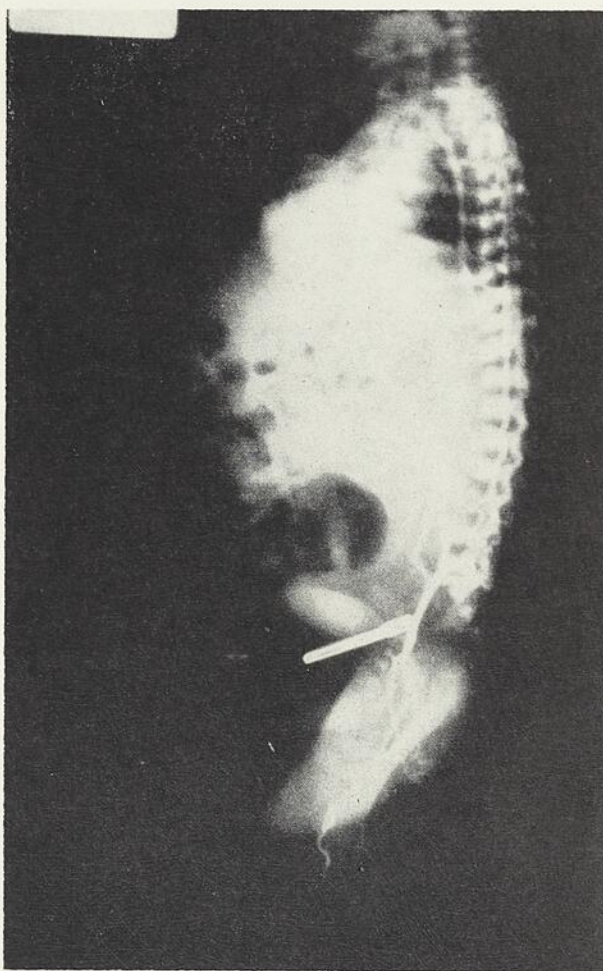


Figure 2. — Phlébogramme. La substance opaque introduite par un cathéter intraveineux montre les veines illiaques et le tiers inférieur de la veine cave. Il y a arrêt de la substance opaque au niveau de la thrombose de la veine cave. On note aussi un reflux de substance opaque dans le système veineux de Batson.

de la veine rénale et de la veine cave. Les changements dans la viscosité sanguine peuvent être un facteur contributoire, mais l'infection et l'hypovolémie seraient les facteurs déclenchants.

Docteur G. Bédard :

— Est-ce qu'un phlébogramme a été fait ?

Docteur R. Fortin :

— Le phlébogramme a été fait et a montré effectivement un blocage complet de la veine cave inférieure à partir de la première vertèbre lombaire.

Le système des veines vertébrales de Batson a d'ailleurs été opacifié de façon exceptionnelle à cette occasion (figure 2).

Un interne :

— Une intervention chirurgicale aurait-elle été possible ?

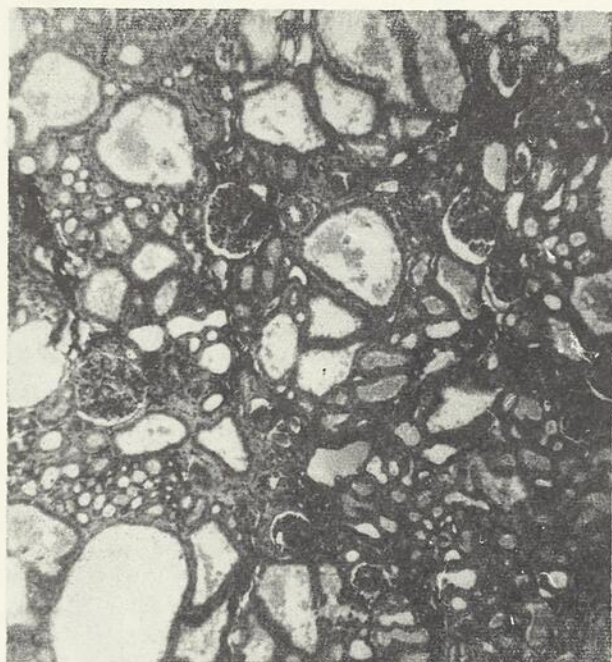


Figure 3. — Dilatation microkystique de plusieurs tubes proximaux.

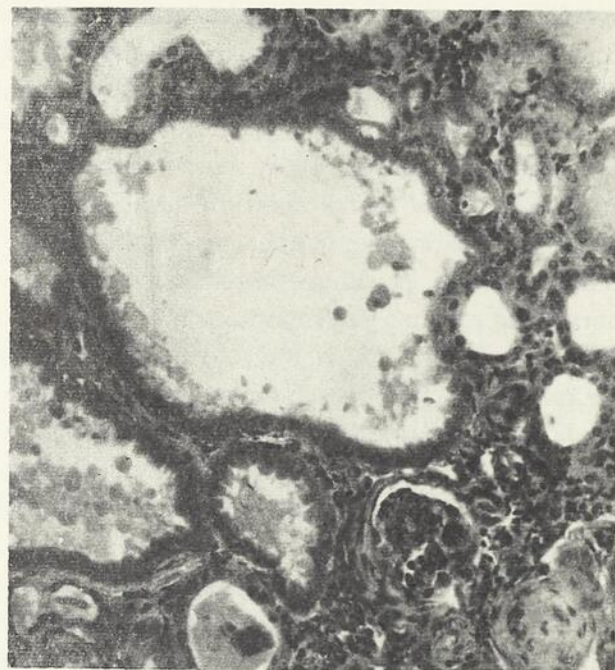


Figure 5. — Atteinte glomérulaire (sclérose capsulaire) dans le voisinage des tubes dilatés.

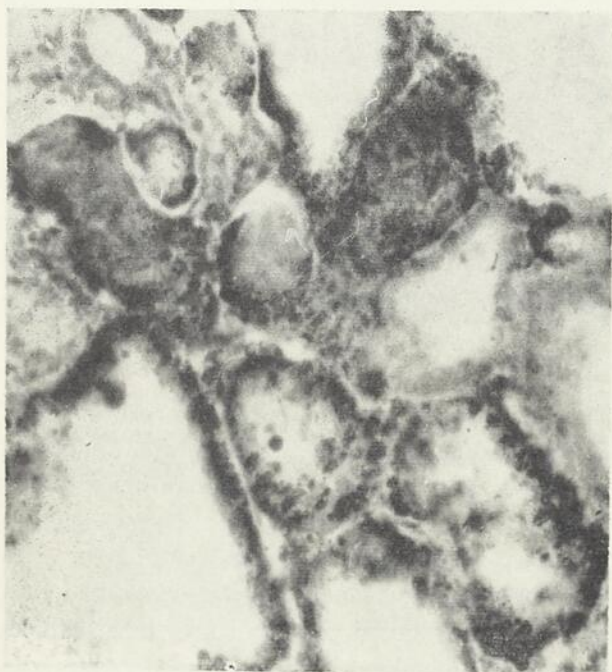


Figure 4. — Nombreuses inclusions lipidiques.



Figure 6. — Fort grossissement. Aspect immature de plusieurs glomérules.

Docteur M. Laberge :

— Ignorant qu'il s'agissait d'une maladie rénale primitive, nous avons songé à faire de la chirurgie, mais l'état du patient ne le permettait pas.

Docteur C. Roy :

— Je voudrais féliciter le docteur Bédard de sa discussion et le docteur Bonenfant qui a attiré mon attention sur la pathologie rénale inusitée que présentait ce patient. Ce n'est, en effet, qu'un mois après le décès du patient, soit en mars 1959, qu'étaient publiés les premiers cas de maladie tubulaire microkystique.

AUTOPSIE

Docteur Jean-Louis Bonenfant :

L'autopsie fut pratiquée deux heures après la mort, sur le cadavre d'un nourrisson, de sexe mâle (3 400 grammes de poids et 49 cm de longueur). Le faciès est bouffi, l'abdomen très distendu et le scrotum très œdématié. Le lacis veineux des téguments de la région thoraco-abdominale est très apparent.

La cavité péritonéale contient environ 400 cm³ d'un liquide fluide séreux, clair. La veine cave et la veine rénale droite sont oblitérées par un thrombus brun-grisâtre, assez ferme, de quatre cm. La veine rénale gauche est libre.

Les reins (droit : 24 grammes ; gauche : 22 grammes) présentent un cortex lobulé. La surface de coupe est blanc-grisâtre avec un piqueté jaune. Les bassinets et uretères sont de calibre normal.

Le foie (120 grammes) est rougeâtre et de consistance molle.

A l'étude histologique, les tubes rénaux sont souvent dilatés, par endroits, microkystiques (figure 3). L'épithélium tubulaire contient de

nombreuses inclusions lipidiques (stéatose rénale) (figure 4). Plusieurs capsules de Bowman sont épaissies et scléreuses, comprimant ainsi les anses glomérulaires (figures 5 et 6). Le tissu interstitiel est modérément scléreux. Le foie présente une stase sinusale très marquée avec d'assez nombreux foyers d'érythropoïèse.

Les surrénales (trois g chacune) sont partiellement rouge-noirâtre par suite d'un état d'infarctissement hémorragique partiel.

Le thrombus de la veine rénale et de la veine cave inférieure est constitué de fibrine, de globules rouges et de polynucléaires.

Les autres viscères, tant thoraciques qu'abdominaux, ne présentent aucune anomalie macroscopique ni microscopique ; le cerveau est également normal.

Diagnostic anatomique :

Néphrose associée à une lésion tubulaire microkystique avec atteinte glomérulaire.

CONCLUSION

La lésion rénale, caractérisée par une dilatation microkystique des tubes proximaux et une atteinte glomérulaire en foyers, correspond à ce qui a été décrit sous le nom de *maladie rénale microkystique* associée à la néphrose infantile. Cette dilatation tubulaire s'expliquerait par des anomalies des néphrons, de l'ordre de l'atrésie ou de l'hypoplasie avec atteinte glomérulaire consécutive.

BIBLIOGRAPHIE

- FETTERMAN, H., et FELDMAN, J. D., Congenital anomalies of renal tubules in a case of « infantile nephrosis ». *Am. J. Dis. Children*, **100** : 319, 1960.
- OLIVER, J., et SUMMIT, N. J., Microcystic renal disease and its relation to « infantile nephrosis », *Am. J. Dis. Children*, **100** : 312, 1960.

LES « ENFANS TROUVÉS »

À L'HÔPITAL GÉNÉRAL DE MONTRÉAL - 1754-1804 (suite) * †

de la Broquerie FORTIER

I. LES SŒURS DE LA CHARITÉ ET L'HÔPITAL GÉNÉRAL

Le 31 décembre 1737 se réunissaient, en association séculière, à Montréal, sous la direction et l'influence de M^{me} D'Youville, afin de se consacrer « au service des pauvres », trois autres femmes, mademoiselle Louise Thaumur-LaSource, Catherine Demers et Catherine Cusson. C'est cette société d'amies que l'on regarde aujourd'hui comme le premier noyau de la « Communauté des Sœurs de la Charité » et que l'on nommait alors, comme aujourd'hui d'ailleurs, les « Sœurs Grises »¹.

L'histoire de cette communauté est contresignée en de nombreuses publications. Les vicissitudes, les controverses, les épreuves de toutes sortes que ces femmes eurent à subir dès les premières années, nous sont admirablement décrites dans le volume de Faillon² auquel nous nous référons en toute certitude historique.³

* Cf. *Laval médical*, 33 : 530-537 (sept.), 1962.

† Que Mère Évangéline Mayrand, secrétaire générale, que Sœur Laurette Duclos, archiviste à la Maison Mère des Sœurs Grises à Montréal, et Sœur Georgette Séguin, secrétaire, veuillent bien agréer ici mes hommages reconnaissants pour leurs indispensables et généreuses collaborations.

1. Albertine FERLAND-ANGERS, *Mère d'Youville*, chap. 4. Les heures irrévocables, pp. 51-78, Librairie Beauchemin, 1945.

2. FAILLON, *Vie de M^{me} d'Youville*, fondatrice des Sœurs de la Charité de Ville-Marie dans l'île de Montréal, en Canada. Édité à Ville-Marie chez les Sœurs de la Charité, Hôpital Général, en 1852.

3. Cet ouvrage a servi de base à un travail d'histoire, préparé à la Sacrée Congrégation des Rites, par monseigneur Pietro A. Frutaz, assistant reporter général à la section historique de cette Sacrée Congrégation. Ce dernier, lors d'un voyage au Canada, 1955, affirmait que « M. Faillon peut être classé parmi les bons historiens » parce que l'exactitude des nombreuses citations que contient le volume cité plus haut avait été reconnue. L'archiviste des Sœurs Grises.

Toutefois, il ne nous appartient pas de relater ici toutes les admirables qualités d'abnégation et de sainteté que ces femmes eurent à déployer ; la béatification de Mère d'Youville, la fondatrice, le prouve surabondamment. Mais dans le but d'une compréhension parfaite et totale de son œuvre « des enfants trouvés », il nous importe, croyons-nous, de faire une brève incursion historique à travers les premiers événements qui ont précédé cette première fondation en Amérique.

L'Hôpital Général de Ville-Marie fondé par François Charon de la Barre, Jean et Pierre Leber et Jean Fredin, le 31 août 1692, reçut des lettres patentes le 15 avril 1694. On y autorisait alors les associés à « vivre en communauté, à soigner les hommes pauvres et infirmes. Tout sembla d'abord assurer à ces frères une existence prospère et durable. »⁴ Mais après quelques années, ne pouvant former des novices à l'esprit religieux et quelques-uns des Frères du début, plus des deux tiers, étant retourné pour la plupart dans le monde, le supérieur, monsieur Charon dut tenter, auprès de monsieur Leschassier, supérieur, à Paris, du Séminaire de Saint-Sulpice, « d'unir l'hôpital et les hospitaliers à sa compagnie ». ⁵ L'union n'eut pas lieu. Monsieur Charon parvint cependant à obtenir du roi ⁶ le recrutement de maîtres d'école pour « aller former ce nouvel établissement, sur le pied d'un Hôpital-Collège ». ⁷

4. FAILLON, p. 23.

5. Archives du Séminaire de Saint-Sulpice, de Paris. Assemblées des 17 février et 20 mars 1718.

6. Archives de la Marine. Dépêches de 1718. Lettres patentes pour les maîtres d'écoles, pp. 447-449. Édits & ordonnances, concernant le Canada, t. II, p. 383.

7. FAILLON, p. 26.

Nouvel échec, nouveau démembrement des Frères hospitaliers. C'est alors qu'intervient le frère Chrétien Turc, successeur de monsieur Charon, qui, en 1722, repasse en France et réunit dix nouveaux maîtres. Deux ans plus tard, il doit retourner en France, réunit six autres maîtres, contracte des dettes au nom de sa Compagnie et passe furtivement à Saint-Domingue. « Dès ce moment, la maison ne fit que déchoir de plus en plus. »⁸ Nouvelles tentatives en 1737 d'intéresser une institution au problème. Le Frère Gervais passe en France et deux frères des Écoles chrétiennes, les frères Denis et Pacifique arrivent à Montréal « pour connaître par eux-mêmes l'état des choses ».⁹ Nouvel échec.

« Il était manifeste, écrit Faillon¹⁰, que la communauté des hospitaliers, réduite alors à cinq frères seulement, tous sans intelligence des affaires, et dont trois étaient déjà fort âgés, allaient s'éteindre d'elle-même ; et le bien public demandait qu'on prévint la ruine entière de l'hôpital, en préparant des personnes capables d'en prendre un jour la conduite. C'était le dessein qu'avait eu monsieur du Lescoat. »¹⁰

Ce prêtre du Séminaire de Saint-Sulpice, qui exerçait les fonctions de curiales à Ville-Marie et dont le nom est Jean-Gabriel Le Pape du Lescoat fût, dès l'année 1727, le directeur de madame d'Youville. Il devait, nous allons le voir, inspirer madame d'Youville et la diriger vers sa sublime vocation de fondatrice des Sœurs de la Charité et par surcroît de la première œuvre de protection infantile en Amérique, les « Enfants trouvés ». Lorsque, trois ans plus tard, madame d'Youville perdit son mari (4 juillet 1730), elle se trouva, chargée des dettes considérables qu'il lui avait laissées, dépourvue de tout soutien humain pour élever les enfants qu'il lui restait et dans un état de désolation et de dénuement le plus complet, monsieur du Lescoat s'efforce alors de la fortifier dans ses délaissements en lui disant ces paroles prophétiques : « Consolerez-vous, ma fille, Dieu vous destine à une grande œuvre, et vous relèverez une maison sur son

déclin. »¹¹ Madame d'Youville éprouve alors un premier « attrait intérieur des plus extraordinaires ».¹²

Lorsque mourut en 1733 monsieur du Lescoat, madame Marguerite d'Youville, se mit sous la conduite de monsieur Normant du Faradon, supérieur du Séminaire de Ville-Marie depuis la mort de monsieur de Belmont, le 22 mai 1732.¹³

A l'instar de M. du Lescoat, M. Normant entrevit en madame d'Youville « l'instrument préparé par la divine Providence pour prévenir la ruine de cette maison »¹⁴ pour laquelle, comme curé de la paroisse, comme représentant des seigneurs de l'île et comme vicaire général, il devait, plus que personne aviser « au moyen de conserver pour l'avantage des pauvres du pays, un établissement fondé pour eux, qui dépérissait de plus en plus, et leur était devenu comme inutile. »¹⁵

Madame d'Youville, en se rendant au désir de monsieur Normant de prendre avec elle quelques pauvres, ne pouvait cependant commencer seule l'essai. Une étroite et sainte amitié l'unissait à une vertueuse demoiselle, fille d'un médecin de Ville-Marie, Marie-Louise Thaumur-de la Source (1708-78). Encouragées par monsieur Normant, à se vouer au service des malheureux, toutes deux s'associèrent, le 31 décembre 1737, deux autres jeunes personnes, mesdemoiselles Demers et Cusson, et louèrent une maison où elles entrèrent le 30 octobre de l'année suivante (1738) pour y recueillir d'abord quatre ou cinq pauvres. Leurs tribulations commencèrent dès le surlendemain de leur réunion, Injures, huées, jets de pierres, calomnies les plus injurieuses, dont celle de vendre « des liqueurs fortes aux sauvages » ou d'en user pour elles-mêmes d'où leur surnom de « sœurs grises », rien ne parvient à les inciter à d'autres oppositions que celle de la « douceur et de la patience ». L'obstacle à leur œuvre vient même des autorités gouvernementales. Aucune con-

8. FAILLON, p. 28.

9. Dépêches de 1733. Lettre de messieurs de Beauharnois et Hocquart au Ministre, du 23 octobre 1737.

10. FAILLON, pp. 29-30.

11. Mémoire sur madame d'Youville. Archives des Sœurs de la Charité.

12. FAILLON, p. 30.

13. Registre de la paroisse de Ville-Marie.

14. FAILLON, p. 30.

15. FAILLON, p. 30.

juration ne parvient à les ébranler dans leur devoir de secourir les pauvres. Au creuset de l'épreuve s'affermis leur foi. Le 2 février 1745, était signé par Marie-Marguerite Lajemmerais, veuve Youville, Catherine Demers, Marie-Louise Thaumur, puis par trois autres : Catherine Rainville, Agathe Véronneau et Thérèse Larsert, les « Engagements Primitifs ». Cet acte devient la base de la Société et inspire les « Règles et constitution des Sœurs de la Charité ». Depuis, et jusqu'à nos jours, ces mêmes « Engagements Primitifs » sont signés par chaque Sœur Grise au jour de sa profession perpétuelle.

Diverses maisons furent occupées par la communauté naissante avant qu'on leur confie celle de l'Hôpital Général.

L'histoire de l'Hôpital Général, sous la Communauté des Frères hospitaliers de la Croix de Saint-Joseph, s'éteint avec la démission des deux derniers frères, incapables, l'un et l'autre, par leur âge de rendre aucun service aux quatre pauvres, alors entretenus à l'hôpital.¹⁶ Le 27 août 1747, monsieur de Beauharnois, de concert avec l'évêque et l'Intendant, offre à madame d'Youville l'administration provisoire de l'Hôpital. Elle écrit alors dans son journal autographe :

« L'an 1747, le premier de Septembre, j'ai reçu les patentes de Messieurs l'Evêque, le Général, et l'Intendant pour administrer les biens de l'Hôpital Général et y soigner les pauvres avec mes associés. »¹⁷

L'état de l'Hôpital est lamentable. « Aussi, Mme d'Youville fut-elle obligée de la réparer depuis les caves jusqu'au comble, de relever certaines parties des murs qui menaçaient ruine... il fallut remettre aux croisés douze cent vingt-six carreaux de vitre. »¹⁸

Le 7 octobre 1747, madame d'Youville entre à l'Hôpital avec ses compagnes,¹⁹ avec ses pauvres, les quatre qui y étaient déjà, vieillards de 88 à 73, cinq adultes et deux enfants, âgés respectivement de 15 et 6 ans.

Destiné, par sa fondation à ne recueillir que les hommes pauvres, l'Hôpital devient immédiatement le refuge d'infirmités des deux sexes, des soldats invalides, des vieillards, des insensés, des incurables, des enfants abandonnés ou orphelins.²⁰

Quelque temps après, à la demande du curé de la paroisse, monsieur Antoine Déat, qui, depuis 1744, tentait « d'obtenir des gouvernants un refuge pour les filles perdues », ²¹ reçut de l'intendant Hocquart ²² l'autorisation pour madame d'Youville d'entreprendre cette œuvre. Douze chambres aménagées sous les combles furent consacrées à ces filles condamnées en correctionnelles. Ce lieu reçut le nom de « Jéricho ». ²³

II. LES « ENFANS TROUVÉS »

C'est en l'année 1747 que madame d'Youville veut consacrer son œuvre aux « enfans trouvés ». Désirant communiquer à la Cour ses vues sur l'avenir de sa société elle écrit : ²⁴

« Si la Cour approuve que nous restions ici et qu'elle soit dans les disposition de nous soutenir dans le bien que Dieu nous inspire de faire, nous prendrons soin des enfans trouvés, qui ont ici tant de misère par le peu de soin que l'on en prend, que de vingt que l'on porte au baptême, il ne s'en élève que deux ou trois. Encore les voit-on à l'âge de dix-huit ans sans savoir les premiers principes de leur religion ; j'en connais de vingt-trois ans qui n'ont pas fait leur première communion. »

La cour n'autorisa aucune autre œuvre, et Mère d'Youville dû abandonner son projet. Cependant, dès le 16 novembre 1754, de l'avis de monsieur Normant, elle donne asile, à ses frais, aux premiers « enfans trouvés » de Ville-Marie. Jusqu'en 1760, année de la conquête, elle en a recueilli ainsi dix-sept.²⁵

Sous le régime anglais, aucune loi ne prévoyait le soin des enfans abandonnés. Il arrivait assez

20. Archives de l'Hôpital Général. Requête de M. de Montréal pour maintenir M^{me} d'Youville dans le gouvernement de l'Hôpital, en Faillon, p. 61.

21. *Ibidem*. Lettre du 17 avril à M. Déat, 5 mai 1745, p. 58.

22. Archives de la Marine : Dépêches de 1744, p. 63. Lettre des Ministres M. Déat.

23. 1. Vie de M^{me} d'Youville, par M. Sattin. Mémoire sur M^{me} d'Youville. Archives Hôpital Général. 2. Lettre de M. Bigot à M^{me} d'Youville, du 17 août 1750.

24. Document conservé aux Archives de la Maison Mère des Sœurs Grises de Montréal (M.M. n° 146 A).

25. Registres d'enfants.

16. FAILLON, p. 58.

17. Archives de l'Hôpital Général.

18. Archives de l'Hôpital Général.

19. M^{lles} Thaumur-La Source, Demers, Rainville, Laforme, Véronneau et Despins.

fréquemment que ceux-ci étaient trouvés le long des routes des campagnes, dans les carrefours ou dans les rivières. C'est ainsi qu'un jour Mère d'Youville en vit deux qui flottaient dans la petite rivière qui longeait alors l'hôpital ; et en d'autres occasions, à demi enterré ou pris dans la glace. « Elle résolut de recueillir désormais tous les enfants abandonnés. »²⁶ Il fallait cependant en obtenir la permission. Elle en suggéra le projet à monsieur Montgolfier, prêtre de Saint-Sulpice, curé de Ville-Marie, qui l'approuva et les autorités gouvernementales d'alors en furent saisies sous forme d'un mémoire que compose lui-même monsieur Montgolfier.

Le 28 octobre 1760, son excellence monsieur Gage, gouverneur pour sa Majesté britannique à Montréal, recevait ce « Mémoire au sujet des enfants trouvés dont il faut confier le soing à l'Hôpital Général » et l'approuvait²⁷ en insérant la presque totalité des recommandations du pétitionnaire, monsieur Montgolfier.

« L'hôpital general de Montreal est établi, pour se preter a toutes les oeuvres de charité qui peuvent convenir a un pareil etablissement et continuer à l'avantage de la colonie et nommement pour avoir soing des enfans trouvés. premierement affin de leur conserver la vie du corps, et celle de l'ame ; l'un et l'autre se trouvant extremement exposées si ces pauvres creatures abandonnées par ceux qui leur ont donné le jour, ne trouvoient point de ressource dans cette extremite. Secondement affin de leur procurer une education chretienne. troisiemement pour les mettre en état de pouvoir gagner leur vie par quelque metier honnete, lors qu'ils seront en age de travailler ; et les rendre par la utiles au bien public.

« Jusques au moment de la prises du Canada par les anglois, le roy de france avait fourni de son fond a l'execution de cette bonne oeuvre, qui quelques fois asser mal menagée par ceux qui en avoient le detail, n'a laissé, jusques icy, aucun fruit subsistant des depenses considerables qui ont été faites pour cela ; la plupart de ces enfans etant morts faute de soing et les autres s'etant trouves sans religion, sans education et sans ressources ; souvent a charge au public et movais sujets dans l'etat. pour remedier a ces maux et remplir efficacement les fins que l'on se propose ; l'hôpital general de montreal doit se charger de cette bonne oeuvre. et quoy que, pour l'entreprendre, il

naye du tout aucun fond destiné a cet usage il peut se confier a la providence, et a la charité des fidelles, au moins jusques au temps d'un arrangement definitif entre la couronne d'angleterre et celle de france sur la possession du canada. persuadé, qu'alors le gouvernement prendra des mesures pour fournir aux frais de la bonne oeuvre, ou assigner un fond pour la soutenir. »

Le gouverneur, use d'emblée de son autorité et stipule certains règlements sur le fonctionnement de cette œuvre que lui avait signalé M. Montgolfier.

On y lit, en effet, que « l'on observera ce qui suit :

« 1) M^{me} hyouville deliberera avec ses compaignes pour seavoir delles si elles consentent a cette entreprise pour sen charger aumoins jusques a ce que les puissances seculieres pourront prendre dautres arangements. cest a dire aumoins pour une ou deux années. »

Ce consentement était certainement déjà acquis, puisque, dès 1747, l'offre d'une telle œuvre avait faite à la cour de France par madame d'Youville et lui avait été refusée. De plus, n'avait-elle pas persisté dans ce désir en réalisant elle-même l'accueil d'un certain nombre de ces « enfans trouvés ». Le gouverneur n'en ignorait certes pas l'existence ; mais il se devait de faire, sous son mandat, à madame d'Youville la demande de continuer « jusqu'à ce que les puissances séculières pourront prendre d'autres engagements ».

En attendant, cependant, le gouverneur accepte les suggestions de monsieur Montgolfier et détermine lui-même les modalités de cet hébergement.

« 2) l'on cherchera dans la maison de l'hôpital un appartement convenable pour loger les enfans, et ceux qui en auront soing ; facile de tenir chaud pendant l'hiver ; et un peu éloigné des autres offices de la maison ; affin que personne ne soit incommodé de leurs cris, ny des ordures quils peuvent accasionner (je crois que la salle des veneiriens sera bonne pour cela ; il faudra tacher de la faire incessamment evacuer). »

Le souci du gouverneur et du pétitionnaire atteint une ampleur telle qu'ils n'oublient pas de demander que ce lieu soit

« et un peu éloigné des autres offices de la maison ; afin que personne ne soit incommodé de leurs cris. »

26. FAILLON, pp. 182-186.

27. Archives publiques, Ottawa. M.S.S. Saint-Sulpice de Montréal, vol. 21.

N'est-ce pas l'écho de ce gouverneur lointain, que l'on entend toujours dans nos hôpitaux généraux d'aujourd'hui, pour qui le service des enfants a, parmi ses inconvénients « leurs cris ». Ça pleure ça, Madame ! ne vous en déplaie ; et ceux qui ne pleurent plus ne sont plus là, a-t-on la tentation de répondre. Il faut cependant ajouter ici que les matériaux modernes, qui absorbent le bruit, ont fait taire partiellement ces doléances et ces plaintes et que l'enfant, le nourrisson surtout a gagné « sa place » dans l'hôpital général d'aujourd'hui. On ne le subit plus on l'accepte, on le recherche même. Ainsi va la vie, ainsi se développe la compréhension des adultes. Est-ce un fait de maturité intellectuelle ? Peut-être ! Mais il ne faut jamais croire qu'une telle maturité se transmet héréditairement. Il faut l'entretenir et la développer constamment chez tous ceux qui, de près ou de loin, gravitent à l'intérieur de l'hôpital.

Mais revenons au mémoire qui s'occupe de tous les détails de l'aménagement des « enfants trouvés » de la région de Montréal en 1760. Pour le soin de ces enfants on désire que :

« 3) parmi les femmes qui sont dans l'hôpital, on en choisira une, ou deux, ou trois, suivant le besoin, de celles qui paroîtront des plus propres, et des mieux rangées, pour avoir soing des enfans.

« 4) l'on nommera une soeur pour avoir inspection dans cette salle, y travailler dans le besoin ; et surtout pour apprendre leur catechisme, et a prier dieu, a ceux des enfans qui seront en état d'en profiter. »

N'est-ce pas là l'embryon d'une officière de département d'aujourd'hui... ? Mais l'on va plus loin encore. On fait un devoir à cette même sœur d'être professeur d'art domestique.

« 5) la meme sœur, ou quelque autre personne, sera nommée, pour apprendre a tricoter ou a faire quelque autre petit ouvrage, a ceux qui seront en age de travailler. »

Quant aux enfants eux-mêmes, le gouverneur désire que :

« 6) Ces arrangements pris, l'on recevra incessamment dans la maison les enfans qui sont sevrés, et qui demeurent jusques apresent entre les mains de leurs nourices ; aussi bien que

ceux qui sont prêts a etre sevrés. et pour cela la sage femme donnera un état de tous les enfans, et en fera connoitre les nourices.

« 7) pour ceux qui ne sont pas encore en état d'être sevrés ; on les laissera cher les nourices, s'il se peut aumoins jusques a l'age de dix et huit mois, et on leur payera les pensions dont on conviendra avec elles. »

Contrairement à la coutume existante sous le régime français, le gouverneur ne stipule pas le prix de cette mise en nourrice. Il laisse toute liberté à une entente entre la nourrice et ceux qui lui confient « le soing de ces enfans ». Sans doute, l'on prévoyait bien que la coutume ancienne prévaudrait et devrait être celle que l'on suivrait. Il en fut ainsi tout probablement.

Le problème de la sage-femme préoccupe aussi le gouverneur. Il n'ose pas fixer le traitement de cette femme ; mais il ordonne cependant que :

« 9) lon conviendra avec la sage femme du prix quil faudra luy donner pour l'exercice de son emploi. elle sera obliger d'accoucher les personnes qui la demanderont ; de presenter les enfans au bapteme, et de les porter ensuite a l'hôpital, a qui elle indiquera les nourices dont elle aura connaissance. et au lieu d'une pension annuelle de six cent livres, que le roy luy donnoit autres fois ; on luy donnera pour chaque enfant la somme dont on sera convenu une fois pour toutes. »

Le gouverneur veut bien ajouter cependant, et cela entre parenthèses,

« (Je crois qu'une piastre, ou six livres, sera un prix convenable pour une œuvre de charité, a la quelle elle doit se preter par religion.) »

La garde de ces « enfants trouvés » confiés à l'hôpital doit se prolonger jusqu'à l'âge de 18 ans accomplis ; après quoi, soit qu'ils seront employés à l'hôpital même ; soit dans les familles de la bourgeoisie à titre de domestique.

« 12) les uns et les autres seront obliger de demeurer dans l'hôpital, jusques a l'age de dix et huit ans accomplis ; et pendant ce tems la, la maison fournira sur les charités destinées pour cela, a leur nourriture, et a leur entretien : mais elle aura droit de retirer pour partie de dedommagement, le fruit de leurs travaux, et les petits services dont ils seront capables ; mais apres ce tems accompli ils pourront exiger de la maison un salaire de leurs travaux, si lon consent de les y garder ; ou il leur sera

libre de se pourvoir ailleurs ; et cette maison, par la, deviendra une ressource ou plusieurs Bourgeois pourront trouver des domestiques fidèles et bien élevés. »

Cette autorisation officielle de la part du gouverneur de Sa Majesté britannique à Montréal, monsieur Gage, ouvre plus grande aux « Enfants trouvés » les portes de l'Hôpital Général. L'Hôpital est tenu à se conformer à la règle suivante :

« 13) l'on gardera dans l'hôpital un registre dans le quel l'on écrira exactement le jour de la naissance des enfans, lors qu'on en sera informé ; celui de leur baptême ; et le nom qui leur aura été donné : et surtout le jour de leur entrée dans l'hôpital. le tems au quel on les aura mis en nourrice ; et celui dans lequel on les en retirera, et le nom de la nourrice à qui on les aura confié afin que si quelque personne vouloit en réclamer quelqu'un dans la suite, pour l'adopter, on peu le distinguer aisément ; et retrouver l'état de la dépense qu'on auroit faite pour luy, pour en être remboursés, si les personnes qui réclameroient étoient en état de payer. l'on écrira aussi dans le même registre le jour de leur sortie de la maison ; et celui de leur décès, s'ils viennent à mourir. »

Dès la fin de l'année 1760 dix-sept enfans y sont recueillis ; et dès l'année suivante trente y sont hébergés, ou reçoivent les premiers soins que requiert leur état.²⁸ De ces 47 premiers recueillis deux seulement demeurent encore à l'Hôpital lorsque survient, en 1771, la mort de Mère d'Youville. C'est que chez ceux-là, comme chez les enfans légitimes de la colonie, la mort y faisait ses ravages. Une statistique (tableau I) qui englobe cette période des dix-huit premières années de cette œuvre (1753-1771) établit que sur 332 enfans recueillis, 290 y sont morts, 28 ont été placés, et 13 demeurent à l'Hôpital. La mortalité infantile moyenne de ces premières années s'établit à 91 pour cent. Mais certaines années (1762, 1765 et 1771) elle atteignit 100 pour cent. Les causes de cette effroyable mortalité tiennent en tout premier lieu, et pour raison unique pour la presque totalité, aux conditions physiques pitoyables des enfans eux-mêmes au moment de leur hospitalisation. Très nombreux étaient ceux qui mouraient quelques heures ou quelques jours à peine après leur arrivée. Les

28. Archives de l'Hôpital Général.

TABLEAU I

Statistiques du premier registre de l'Hôpital Général concernant les enfans trouvés du temps de Mère d'Youville, soit de 1754 à 1771.

Années	Enfants reçus	Légitimes	Demeurés à l'hôpital	Décédés	Donnés ou placés	Remis aux parents
1754	1	—	—	—	1	—
1755	1	—	—	—	1	—
1756	1	—	—	—	1	—
1757	1	—	—	—	1	—
1758	7	—	—	—	7	—
1759	6	—	—	—	6	—
1760	17	—	1	12	4	—
1761	28	—	1	28	1	—
1762	37	—	—	36	—	—
1763	20	—	—	17	2	1
1764	26	—	—	24	2	—
1765	20	—	—	20	—	—
1766	31	—	2	27	1	—
1767	28	—	3	25	—	—
1768	30	—	1	29	—	—
1769	25	—	3	21	1	—
1770	29	—	2	27	—	—
1771	24	—	—	24	—	—
	332	—	13	290 (91.7%)	28	1

(Tableau établi par Sœur Georgette Séguin, s.g.m., secrétaire).

soins hygiéniques qu'ils recevaient alors, malgré leur précocité, ne suffisaient point à combattre leur débilité native et étaient en eux-mêmes, en raison des connaissances réelles du temps, nullement adaptés à tous les besoins physiques et physiologiques de ces enfans. La puériculture de ce siècle demeurerait partout une science peu connue, dont les applications étaient empiriques. Il faudra attendre un peu plus d'un siècle pour voir cette discipline médicale fondamentale et salvatrice de vie humaine, prendre son essor et se répandre dans le monde entier sous la direction magistrale de l'école française, mère de la puériculture mondiale d'aujourd'hui.²⁹

Les enfans que l'Hôpital Général recueillait étaient confiés aux soins de nourrices mercenaires qui avaient l'obligation de les ramener à l'hôpital lorsqu'ils avaient atteint 18 à 20 mois d'âge.³⁰

10) « amoins que l'hôpital se trouve des ressources pour nourrir, des les premiers mois

29. Une évolution de la puériculture, Congrès international pour la protection de l'enfance, Paris, 4-9 juillet 1933. Comité national de l'Enfance, Paris.

30. Mémoire du gouverneur Gage.

ces petits enfans dans la maison, (comme par les femmes, des chevres, ou des vaches) on leur cherchera des nourrices, ches les quelles on les laissera, sil se peut, pendant dix et huit mois. et on leur payera la pension convenue. »³⁰

Ils y demeuraient jusqu'à leur « placement dans ces familles bourgeoises ». Durant leur stage en « foyer nourricier », il est présumé qu'ils recevaient une surveillance au moins statutaire qui pouvait bien se résumer à l'enregistrement de leur existence ou plus fréquemment de leur décès. La surveillance périodique, que l'on connaît de nos jours, n'existait certainement pas. Et même si elle eut existé, sous une forme quelconque à cette époque, elle n'aurait eu à se manifester que pour un nombre restreint d'entre eux puisque la statistique publiée ici nous apprend que grand fut le nombre des « enfans trouvés » inscrits à l'Hôpital Général de 1754 à 1771 qui mouraient annuellement.

L'aspect financier et ses angoisses :

Le gouverneur Gage, désirant subvenir aux dépenses qu'encourait l'œuvre, accorda, de sa propre autorité, pour l'œuvre des « enfans trouvés », le produit des amendes de la justice. Mais le gouvernement civil, qui succède peu après au gouvernement militaire du gouverneur Gage, révoque cet édit et l'hôpital ne reçut en 1762 pour le « soing des enfans trouvés » que 288 livres.³¹

Mère d'Youville n'en continue pas moins sa grande charité envers eux.

L'hébergement à l'hôpital même de ces enfans, de même que les allocations versées aux nourrices mercenaires, obéra rapidement les finances déjà réduites de la communauté. Lorsque l'état de ces finances était trop aigu, on s'adressait avec suppliques aux autorités gouvernementales de la Colonie. C'est ainsi que, en date du 23 septembre 1771, le gouverneur du Canada, Sir Guy Carleton recevait la lettre suivante :

« Monsieur,

« Votre absence et la crainte de vous perdre nous rendent la nouvelle de votre retour encore plus agréable. J'espère que la bienveillance que vous avez témoignée aux Canadiens vous

accompagnera dans votre retour ; je vous la demande, Monsieur, pour notre maison et en particulier pour les enfans trouvés que nous retirons depuis que nous sommes sous la domination anglaise. Je réclame l'honneur de votre protection auprès de sa Majesté britannique pour obtenir quelques secours pour ces petits malheureux. Je crains d'être obligée de cesser cette bonne œuvre faute de moyens pour la soutenir. Vous pouvez augurer, Monsieur, combien de cruauté cela pourrait occasionner à des personnes qui voudraient ensevelir leur honte avec leurs enfans. Cette considération est assez forte pour faire impression sur un cœur compatissant et charitable. J'espère que vous ne me refuserez pas cette grâce.

« J'espère, Monsieur, que vous ne vous emploierez pas en vain, mais que vous réussissiez ou non comme je me persuade qu'il ne dépendra pas de vous, je vous assure d'avance de toute ma reconnaissance et des sentiments avec lesquels j'ai l'honneur d'être. »³²

En cette fin d'année 1771 un document, dont nous publions ici *in extenso* la copie (figure 1) et tiré des « Registres de l'Hôpital Général pour les enfans trouvés », révèle que depuis la fondation en 1754 jusqu'à 1771 comprise, 333 enfans ont reçu secours et que

« de ce nombre au commencement de janvier 1772 il en reste en nourrice ou à l'hôpital seize et tant pour ceux-ci que pour ceux qui sont morts ou partis de l'hôpital a été dépensé jusqu'à la fin de décembre mil sept cent soixante onze pour pension de nourrice seulement, sans y comprendre les langes, drapeaux, habits, lits, soins, subsistance alimentaire etc, la somme de neuf mil deux cent quarante-deux livres douze sols ainsi qu'il paraît par le compte cy apres. »

De combien d'astuce économique a-t-il fallu déployer pour réaliser tous ces secours matériels. De combien plus grands et plus nombreux furent les actes de dévouement et de charité que la communauté d'alors, aidée des personnes charitables de la ville, eut à fournir. Il y eut, nous n'en doutons pas, des sublimités ignorées alors, mais dont il ne s'est perdu aucun effet terrestre ou céleste.

Cinq ans plus tard, le 10 novembre 1776 : Mère Thérèse Despins Lemoine, qui a succédé à Mère d'Youville dans le gouvernement de l'Institut, écrit de nouveau à Son Excellence le gouverneur

32. Archives des Sœurs Grises de Montréal. M.Y., A., cahier n° 2, lettre N° 15. (Cette lettre ne porte pas de signature comme la plupart de celles copiées dans ce manuscrit par Mère d'Youville.)

31. *Ancien Journal*, 1688-1857, p. 84.

Extrait Des registres de l'hôpital général pour Les enfans trouvés

Depuis L'an 1754. jusqu'à la fin de 1771 il a été reçu dans
L'hôpital général trois cent trente trois enfans trouvés
Savoir

Depuis 1754 jusqu'en 1760.	18
en 1760	17
en 1761	24
en 1762	37
en 1763	20
en 1764	26
en 1765	20
en 1766	31
en 1767	28
en 1768	30
en 1769	25
en 1770	29
en 1771	24
en tout	333

Srs Grâces de Montréal
Maison d'Enfance
Archives

De ce nombre au commencement de janvier 1772 il en reste
en nourrice ou à l'hôpital seize. A tant pour ceux
cy que pour ceux qui sont morts ou sortis de l'hôpital
a été dépensé jusqu'à la fin de décembre mil sept
cent soixante onze pour pension de nourriture seulement
sans y comprendre les Langes, draps, habits, lits,
foin, subsistance alimentaire etc. La somme de neuf
mil deux cent quarante deux livres, deux sols ainsi qu'il
paraît par le Compte cy après.

Figure 1.

de la Province, le général Carleton pour le prier de subvenir aux besoins économiques pressants pour l'œuvre des « enfans trouvés » et « orphelins ».³³

« a son Excellence
Monsieur le général carleton-gouverneur
de la province de quebec

Monsieur

« Les sœurs administratrices de l'hôpital général de cette ville, ont l'honneur de représenter à votre excellence, que parmi les œuvres de charité auxquelles elles sont employées par les devoirs de leur état, il en est une principalement, dont l'embarras et la dépense excèdent les facultés de leur pauvre maison, et les expose à se trouver courtes dans leurs moyens de subsistance ; cest le soin et l'entretien des enfans trouvés et orphelins.

« Cette œuvre, de toutems, selon le droit et les usages de cette province, etait a la charge du roy, qui y faisait pourvoir, aux frais de son domaine, et a la diligence des officiers de sa justice.

« au tems de la revolution arrivee dans cette province par la conquete des armes britanniques, cette ressource se trouve entierement tarie ; et ces enfans abandonnes, exposés a la derniere misere, notre hopital alors, quoy que pauvre, se fit un devoir de charité de suppléer a leurs besoins et de continuer la bonne œuvre.

« Monsieur le général Gage gouverneur alors pour le roy dans district de montreal, aprouva cette charité ; et promit d'appliquer en dédommagement, toutes les amendes qui seraient ordonnées par les officiers qui etaient chargés de rendre la justice ce qui cependant na pas eu lieu, par le changement de justice et de gouvernement.

« depuis ce tems l'hôpital a toujours continué pour cette bonne œuvre ses soins et ses depenses ; et s'est trouve chargé habituellement d'une vingtaine denfans orphelins, ou de parents inconnus, quon expose tous les jours a notre charité ; et dont la depense monte pour chaque anné a plusieurs mille livres. a quoy lon a bien de la peine a suffire.

« la crainte de s'oberer de plus en plus, engage les sœurs administratrices, davoir recours à la justice et à la générosité de votre excellence pour en obtenir quelque dédommagement pour le passé ; et pour quelle aye la bonté dassigner un fond subsistant pour lavenir. et sous le bon plaisir et la protection de votre excellence, les sœurs soffrent a continuer pour cet ouvrage, leurs soins et leurs travaux.

« Jay lhonneur detre avec le plus profond respect, de votre excellence la tres humble et tres obeissante servante.

« therese despins lemoine, superieure des sœurs administratrices de lhospital general—
a montréal le 10 novembre 1776. »

33. Archives de l'Hôpital Général.

« Il n'y eût aucun « fond subsistant pour l'avenir ». Dans les vieux livres de comptes de l'Hôpital Général, de 1760 à 1800, il n'apparaît aucun montant versé régulièrement par les autorités gouvernementales. Cependant, au chapitre des recettes sont inscrits des « legs et dons » offerts par des particuliers au nombre desquels figurent parfois le nom du Gouverneur, de l'évêque, des messieurs de Saint Sulpice, etc., mais non pas tous les ans, et assez souvent, faisant des remises en nature. Ne faut-il pas conclure que ces dons étaient plutôt à titres d'aumônes que redevances à acquitter ? »³⁴

De charité intégrale et totale doit vivre, subsister et grandir la fondation de madame d'Youville. Elle y parvient mais avec combien d'incessantes difficultés économiques qui ne surent toutefois jamais amoindrir le dévouement et l'espoir de ces « Sœurs de la Charité » qui y consacrèrent toute leur vie. La gloire éternelle est à ce prix.

Tout le long de son histoire l'œuvre des « enfans trouvés » des Sœurs Grises fut en butte à des difficultés financières. De nombreuses requêtes, on l'a vu, ont été adressées aux autorités gouvernementales ou à l'Église. Des actes d'administration comptable ont tenu du prodige. La grande charité de l'âme des administratrices a suggéré à leur esprit des idées et moyens d'économie qui sauvèrent la communauté d'une faillite retentissante. La vie des grandes œuvres ne s'alimente-t-elle pas plus efficacement du dévouement personnel de leurs membres que des écus qui leur sont alloués ? Toutefois, il est des minima indispensables que toute œuvre doit chercher à obtenir. On comprend que, lorsque ce minimum n'est pas acquis, les âmes que la charité chrétienne anime et soutient puissent quand même éprouver un désarroi. Il en fut fréquemment ainsi.

La situation, qui prévalait en la fin de l'année 1780, nous est exposée dans un mémoire autographe de monsieur Montgolfier.³⁵

34. Lettre de Sœur Laurette Duclos, s.g.m., archiviste. Maison-Mère des Sœurs Grises, à moi-même, en date du 19 novembre 1962.

35. Archives Archevêché de Montréal, S.G.M., déc. 23.

Après avoir représenté

« 1. que cet hôpital nouvellement établi, est presque sans fond ; et ne jouit pas partout passé, de huit ou dix mille livres ou schillings de revenu. »

« 2. que c'est un établissement très utile au public ; et une grande ressource pour un très grand nombre de pauvres, qui y sont entretenus, plus au moyen du travail des sœurs hospitalières, que des revenus de la maison. »

le Supérieur de Pères de Saint-Sulpice, décrit l'œuvre des « enfans trouvés » qu'accomplissent les « sœurs de la charité »

« que depuis l'établissement du gouvernement anglais, cette maison s'est chargée librement, et par pure charité, de l'éducation de tous les enfans trouvés qu'on lui adresse ».

Précisons davantage ; il veut bien rappeler au gouverneur Haldimand que les dépenses encourues sont considérables « tant pour les nourrices que pour la nourriture et entretien des enfans, dépense que selon les loys et anciens usages de cette province, sous le gouvernement français, se faisait entièrement sur le compte du roy, par ses officiers de justice qui en étaient chargés sur l'état du domaine ».

Nous savons comment le gouverneur Gage, quelque temps après la conquête, avait continué officiellement cette subvention en appliquant à l'Hôpital Général le produit des « amendes de justice » et, quelle somme l'hôpital avait reçu (288 livres) avant que cet édit n'ait été révoqué par le gouvernement civil en 1762. Depuis cette date, aucun secours gouvernemental, officiellement du moins, ne semble avoir été apporté à l'hôpital général pour le « soing des enfans trouvés ».

Dans le mémoire que nous citons actuellement, tout ces faits ci-haut sont rapportés au gouverneur Haldimand, et l'on termine la requête « pour obtenir l'exemption du remise du droit de quint au sujet de l'acquisition de la Seigneurie de Chateauguay » par un dernier « motif qu'on pourrait alléguer ».

Ce « motif » rappelle un fait de l'histoire de la Seigneurie de Chateauguay : « sur l'île Saint-

Bernard et les Iles de la Paix », qu'il nous plaît de relater en citant intégralement le texte³⁶ que Marguerite Thérèse Despins, supérieure, et Mère Thérèse Geneviève Coutlée, dépositaire, présentaient au gouverneur Frederik Haldimand à la fin de l'année 1780, en même temps que le mémoire de monsieur Montgolfier. Nous y verrons l'aspect général de l'Hôpital, les conditions financières précaires, un résumé de l'œuvre accompli, le don total de ces admirables « sœurs de la charité », les concessions faites aux sauvages et leur pressante demande de secours.

« A Son Excellence Frédéric Handimand, gouverneur, etc.

« Représentant à Son Excellence qu'ayant acquis aux noms des pauvres en 1765, la Seigneurie de Chateauguay et n'ayant pu jusqu'ici en payer le droit d'amortissement, elles se confient pour en obtenir la remise à la bonté du Roi. De plus faisant remarquer à Son Excellence que les revenus de cet Hôpital ne monteraient pas à plus de 6,000'', les soins de la Providence et le travail le plus assidu des sœurs est le soutien du dit Hôpital ; à cette époque 150 pauvres y étaient nourris et entretenus, et dans cet hôpital où les malades, vieillards, infirmes des deux sexes et les enfans trouvés trouvent un asile et depuis 21 ans, époque de la ruine de tant de familles en ce pays, une infinité de veuves et de filles de naissance ont trouvé et trouvent encore dans leur misère un asile à leur vertu.

« De plus l'Hôpital qui a généreusement consenti à céder aux sauvages du Sault St-Louis, 16 arpents de la Seigneurie de Chateauguay et ce pour entrer dans les vues de Son Excellence le général Carleton, qui pour le bien du service de Sa Majesté crut qu'il fallait éviter toute contestation avec les sauvages, promettant de dédommager les pauvres de la cession qu'ils faisaient de leur droit.

« Ce considéré, il plaise à Son Excellence de faire remise aux pauvres de l'Hôpital Général de Montréal du droit d'amortissement ou de quint dû à Sa Majesté pour la Seigneurie de Chateauguay et les Suppliantes ainsi que les pauvres du dit Hôpital ne cesseront de prier Dieu pour la conservation de la précieuse vie de Sa Majesté Britannique et pour celle de Son Excellence, etc., etc. »

Cette requête de « remise du droit d'amortissement du quint dû à sa Majesté pour la Seigneurie de Chateauguay » est reçue favorablement par le

36. Extrait d'un Mémoire sur l'île Saint-Bernard et les îles de la Paix (Seigneurie de Chateauguay), par Mère Elizabeth McMullen, s.g.m., pp. 26-27. Arch. Hôp. Général de Montréal.

Gouverneur. En date du 29 janvier 1781, il voulut bien donner la réponse suivante :³⁷

« Vu la présente requête et voulant récompenser les bons services que les Dames Religieuses de l'Hôpital Général de Montréal ont rendus, rendent journellement au Public par l'asile que leur maison donne aux infirmes et pauvres des deux sexes ainsi qu'aux enfants trouvés, Nous, par ces présentes, au nom du Roi, faisons don et remise du droit d'amortissement qui est dû à Sa Majesté pour l'acquisition que les sus-dites Dames Religieuses ont fait de la Seigneurie de Châteauguay, mentionnée en la présente requête.

« Donné au Château de St-Louis à Québec, ce 29 janvier 1781.

Frederik Haldimand »

Cette dette envers Sa Majesté, dont le gouverneur annulait l'amortissement obligatoire, dut alléger les inquiétudes financières de Mère Despins et de toute sa communauté. Mais le problème de secours pécuniaire demeurait le même. Effacer une dette par arrêté gouvernemental est un déficit de moins qui allège le déficit global. Mais il n'augmente pas le crédit nécessaire au maintien quotidien de l'œuvre. Qu'importe. Heureuse fut la communauté de la largesse statutaire du gouverneur Haldimand.

L'œuvre se perpétue. En cette même année, 1780-1781, des noces d'argent de l'œuvre, l'Hôpital Général pouvait s'enorgueillir d'avoir donné asile à 558 enfants illégitimes. Plusieurs d'entre eux y étaient morts : 500 ou 89 pour cent ; mais tous avaient reçu le saint Baptême, suprême secours pour eux dont la naissance sur terre fut très tôt suivie de la naissance à l'éternité bienheureuse.

La détresse financière semble avoir été d'une particulière acuité en l'année 1790, comme en fait foi cette lettre de Mère Thérèse Despins, supérieure, à Monseigneur J.-F. Hubert, évêque de Québec en date du 19 septembre :³⁸

« Monseigneur,

« Pardonnez s'il vous plaît, ma négligence à vous témoigner ma juste reconnaissance de toutes vos bontés et charités.

« J'ai reçu de M. Brassier trois cents livres d'une fois et cent livres le 13 de ce mois ;

37. *Ibidem*.

38. Archives de l'Hôpital Général.

et cent vingt livres de M. Denau il y a quelques mois...

« Je ne puis assez vous témoigner ma reconnaissance, et néanmoins je vous prie de vouloir bien nous continuer vos charitables bontés, vu la grande misère où nous sommes ; n'en ayant jamais éprouvé de pareille : Tout nous manque :... il n'y a que les enfants trouvés que je suis au moment de les envoyer aux sauvages ; étant tout à fait hors d'état de les soutenir. Je me flatte de n'être pas blâmée, n'ayant aucune autre ressource.

« Je suis avec un profond respect et une parfaite soumission

Votre très humble et obéissante servante

(signé) Thr Despins sup^{re}

Sr de la Charité. »

D'autres secours vinrent probablement de différentes sources car l'œuvre continue ses largesses, charitables envers les « illégitimes » dont le nombre s'ajoute d'année en année avec une parfaite régularité, après un fléchissement pour les années 1791 et 1792 (16 et 17 au lieu de 25 en 1790 et 1793). Durant les années subséquentes les entrées se stabilisent sensiblement au palier 25 à 30 avec de légères variantes pour atteindre, en 1800, 37 inscriptions.

Lorsque l'œuvre des enfants trouvés de Mère d'Youville fêta son premier demi-siècle, en 1804, 1 209 enfants illégitimes y avaient été inscrits et baptisés. Très peu, cependant, avaient survécu, tant les conditions dans lesquelles leur naissance avait été entourée les avait rendus débiles ou peu viables.

Les archives de l'Hôpital Général révèlent une statistique de mortalité globale pour ce premier demi-siècle d'existence de 1 042 enfants ou 86,6 pour cent des inscriptions. Il serait d'un intérêt soutenu d'étudier les causes d'une telle mortalité de même que les difficultés et la somme de dévouement d'une œuvre aussi grandiose. Déjà ces aspects ont été étudiés et consignés en des documents que possèdent les Archives de la Crèche d'Youville de Montréal. Qu'il nous suffise de rappeler ici les causes de la mortalité infantile que Sœur Suzanne Collette, s.g.m., signalaient en une thèse présentée à la Faculté des sciences sociales de Montréal en 1948 : « l'ignorance des principes de l'hygiène prénatale, le mauvais état de

santé des enfants au moment de l'admission, la syphilis, la débilité congénitale, l'alimentation artificielle et les maladies contagieuses ».

Un demi-siècle d'existence s'achevait. L'œuvre de Mère d'Youville, la fondatrice de la première

œuvre de protection infantile en Amérique,³⁹ s'était imposé à l'esprit des autorités gouvernementales. En ce début du XIX^e siècle, l'Assemblée législative s'en était émue, elle inaugurerait une œuvre officielle concertée.

(*A suivre.*)

39. L'Asile des Enfants trouvés de New-York, fondé le 11 octobre 1869 par l'Ordre catholique des Sœurs de la Charité de Saint-Vincent de Paul.

LE PHÉNOMÈNE D'INTERFÉRENCE DANS LES INFECTIONS VIRALES

Françoise DEPOUX-ARTZET, D. Sc.

chargée de la recherche au C.N.R.S., France

Le phénomène d'interférence est un phénomène très généralement répandu en microbiologie, et on en a décrit des exemples à propos des protozoaires, des champignons, comme des bactéries, des rickettsies et des virus. Seul le cas de ces derniers fera l'objet de cette étude.

I. GÉNÉRALITÉS

Sous le terme d'interférence virale, nous étudions l'action exercée par un virus sur la multiplication d'un autre virus, dont le résultat est la prédominance de l'un et la suppression partielle ou complète de l'autre. [Henlé, 1950 (40), Lennette, 1951 (75)].

Le virus à l'origine de l'interférence est dit virus interférant, et le virus dont la multiplication est inhibée est le virus surinfectant ou virus d'épreuve.

À propos de cette forme particulière d'interaction entre deux virus, on a pu, dans la littérature étrangère, parler de *sparing effect*, *cell blockade*, *Konkurrenzphänomen*, ou *Schienenimmunität*, termes désormais historiques et qui ont été peu à peu abandonnés au profit du terme plus général d'interférence.

Le phénomène d'interférence est connu pour les virus végétaux, les virus bactériens comme pour les virus animaux.

En 1804, Jenner (71) rapportait probablement le premier exemple d'interférence, en observant que les lésions vaccinales n'apparaissaient pas toujours sur la peau de sujets présentant des infections herpétiques.

Mais c'est à propos des virus végétaux que fut décrit pour la première fois en tant que tel le phénomène d'interférence, par McKinney (84) en 1929, entre différentes souches de virus de la mosaïque du tabac. Price (97) a donné ultérieurement une revue des phénomènes d'interférence affectant les virus des plantes.

En 1935, Hoskins (54) observe que l'inoculation à des singes d'une souche neurotrope de virus de la fièvre jaune les protège contre l'action, habituellement mortelle, de la souche viscérotrope du même virus.

Indépendamment et la même année, Magrassi (88 et 89) étudie un phénomène similaire entre deux souches de virus herpétique, l'une encéphalitogène, l'autre non encéphalitogène. Dørr et Kon (27), Dørr et Seidenberg (28), Hallauer (38) ont poursuivi l'étude du phénomène de Magrassi, tandis que Findlay et McCallum (32), reprenant l'observation de Hoskins, la complétaient en substituant à la souche neurotrope de virus amarile, le virus de la fièvre de la vallée du Rift, fournissant ainsi le premier exemple vrai d'interférence ; l'intervention d'anticorps pouvait être exclue, ces deux virus étant immunologiquement distincts.

Delbruck et Luria (24) rapportent en 1942 leurs observations pratiquées sur les bactériophages.

On connaît, à l'heure actuelle, un grand nombre d'exemples d'interférence pour les virus les plus divers. Henlé (40) et Schlesinger (75) ont répertorié ces exemples en des tableaux très documentés.

II. CONDITIONS DE L'INTERFÉRENCE

A. *Rapports entre les deux virus du système*

Des travaux consacrés à l'interférence et portant sur différents virus et différents procédés d'étude, il ressort nettement que le phénomène d'interférence n'a lieu que dans des conditions bien déterminées qui souvent doivent être ajustées pour chaque système considéré ; on sait en particulier qu'avantage doit être donné au virus interférant sur le virus surinfectant, que cet avantage soit qualitatif ou quantitatif.

1. *Rapport temporel :*

Le virus interférant doit être administré quelque temps avant le virus d'épreuve. Schlesinger, Olitsky et Morgan (101) ont étudié sous cet aspect l'interférence entre le virus de l'encéphalomyélite de la souris (virus de Theiler, souche TO) et le virus de l'encéphalomyélite équine de l'Ouest (EEO). Si le virus TO est inoculé immédiatement avant le virus EEO, toutes les souris succombent à l'EEO en même temps que les témoins. Au fur et à mesure que l'on augmente l'intervalle séparant les deux inoculations, la quantité de virus surinfectant (EEO) requise pour faire apparaître l'infection avec ce virus croît ; si l'on atteint 10 jours les souris résistent à une inoculation de 10^7 DL₅₀ (doses léthales 50 pour cent) de virus EEO.

On peut dès maintenant en conclure que l'établissement de l'interférence n'est pas instantané, comme l'ont prouvé Fazekas de St-Groth, Isaacs et Edney (31), étudiant l'action exercée par un virus grippal inactivé sur la multiplication d'un virus grippal vivant.

Levine (78) a, lui aussi, fourni une analyse temporelle du phénomène, à propos de la production du virus de l'EEO par des cellules d'embryon de poulet préalablement infectées par le virus de la maladie de Newcastle.

Dans certaines conditions cependant, le virus d'épreuve peut être inoculé simultanément avec le virus interférant, ou même postérieurement. Henlé et Henlé (43) ont ainsi montré que l'injection interférante de virus grippal inactivé

pouvait être administrée en même temps ou même suivre de trois heures l'injection de virus grippal actif surinfectant (mais elle peut la précéder de 96 heures). Par contre si 24 heures séparent les injections de virus surinfectant et interférant, la production de virus actif est normale.

2. *Rapport quantitatif :*

Les proportions relatives du virus interférant et du virus surinfectant, toutes conditions de temps égales d'ailleurs, sont, bien entendu, fonction de leurs caractéristiques propres et en particulier de leur pouvoir de multiplication respectif.

Si les deux virus ne se multiplient pas à la même vitesse, les quantités de virus interférant nécessaires pour induire l'interférence doivent être soigneusement contrôlées en fonction des vitesses de multiplication de chacun des virus. La vitesse de multiplication peut être fonction du degré d'adaptation à l'hôte. Un des exemples les plus intéressants à cet égard est celui étudié par Vilches et Hirst (108) de l'interférence dans le cerveau de la souris entre souches de virus grippal adaptées à l'œuf (non neurotropes) et certains virus encéphalitiques, en particulier le virus de l'encéphalomyélite équine de l'Ouest. La quantité de virus grippal non adapté au cerveau de la souris doit être importante. Or Schlesinger (98) a montré que le virus grippal n'était capable, dans ces conditions, que d'un cycle de multiplication unique, incomplet, donnant naissance à des particules virales immatures, non infectieuses. Quel que soit l'intervalle entre les deux inoculations (de 0 à 7 jours), les souris résistent à la même dose de virus EEO, puisque la quantité de virus grippal produite ne s'accroît pas. Nous avons vu que, par contre, dans le cas de l'inhibition de la multiplication du virus EEO par le virus TO de Theiler qui, lui, se multiplie et se propage de cellule à cellule, le degré de résistance à l'infection par le virus EEO était fonction de l'intervalle séparant les deux inoculations.

En outre, comme l'ont montré Henlé et Paucker (48) à propos de l'interférence entre le virus grippal inactivé et le virus grippal vivant, et en faisant varier la dose interférante, l'intervalle entre l'injec-

tion de celle-ci et celle du virus d'épreuve et la période d'incubation après l'inoculation du virus d'épreuve, le délai nécessaire pour l'établissement de l'interférence diminue avec l'importance de la dose interférante.

Deux études de Duffy et de ses collaborateurs sur l'interférence entre soit le virus de l'encéphalite de St-Louis (29), soit le virus de l'encéphalite japonaise B (30), et le virus EEO renforcent encore ces vues sur le rôle de la dose de virus interférant. Duffy, Jordan et Meyer dans un cas (29), Duffy, Pehrson et Morgan dans l'autre (30) ont établi le pourcentage de rats protégés contre l'EEO selon qu'une seule ou trois instillations intranasales de virus de l'encéphalite de St-Louis ou japonaise B précèdent l'inoculation par la même voie du virus EEO. Ce pourcentage peut varier de 65 à 95 pour cent et de 50 à 67 pour cent respectivement pour chacun des virus interférants étudiés.

B. Réciprocité de l'interférence

Il n'existe *a priori* pas de raison pour que les phénomènes d'interférence, dont nous venons d'analyser les principales conditions d'apparition, ne soient pas réciproques, c'est-à-dire pour que le virus surinfectant ne devienne le virus interférant et inversement. Andrewes (3) a mis en évidence l'interférence réciproque entre des souches pneumotrope et neurotrope de virus grippal A. Ziegler et Horsfall (112) ont étudié les quantités respectives des souches de virus grippal vivant types A et B nécessaires pour obtenir l'interférence dans l'un et l'autre sens : si l'on inocule des volumes relativement faibles de chacun des virus simultanément dans la cavité allantoïque de l'embryon de poulet, les deux virus se multiplient ; mais si l'un est administré huit à douze heures avant, la croissance de l'autre est supprimée. Tandis que si la dose de la seconde souche est en excès important, l'infection peut encore apparaître même après un intervalle de huit heures.

Il est, par contre, des cas où il peut être difficile ou impossible de démontrer cette réciprocité.

Lennette et Koprowski (76) ont ainsi échoué à mettre en évidence l'interférence entre virus grippal d'une part et virus West Nile ou virus amari-le d'autre part, alors qu'elle existe dans l'autre sens.

Si tous les facteurs quantitatifs, tels qu'intervalle de temps entre les deux inoculations, quantités respectives de chacun des virus, etc., ont été pris en considération, certaines limitations techniques peuvent cependant entraver la démonstration de la réciprocité de l'interférence. Tel est le cas lorsque l'infection avec l'un des virus est si rapidement mortelle que son action sur la croissance du virus moins virulent ne peut être examinée. Ou encore lorsqu'un virus peut se multiplier dans différents tissus et interférer avec un virus dont la multiplication est restreinte à un seul organe.

Ce n'est que dans le cas où toutes ces considérations quantitatives ou techniques ont été soigneusement envisagées, que l'on peut conclure à une absence de réciprocité, et que cette absence peut être imputée par exemple, à une différence dans les propriétés biologiques spécifiques de chacun des virus en cause.

C. Absence d'interférence ; infections mixtes ; exaltation de la virulence

Si deux virus infectent le même hôte, mais se multiplient dans des organes ou tissus différents, il peut ne pas y avoir interférence. Au cas où le même organe ou tissu est en cause, différentes cellules peuvent intervenir. Enfin, à l'intérieur de la même cellule, deux virus peuvent ne pas se multiplier dans la même partie de la cellule. Anderson (2) et Syverton et Berry (104) ont pu montrer la présence de deux types d'inclusions dans la même cellule, inclusions intranucléaires et inclusions intracytoplasmiques apparues dans les mêmes cellules de cornée de lapin à la suite de l'inoculation simultanée de virus herpétique et de virus vaccinal respectivement. On parle, dans ce cas, d'infections mixtes.

Cependant, Burnet et Lind (14) ont souligné l'importance des concentrations relatives des deux

virus constitutifs d'un système d'interférence à propos d'expériences dans le cerveau de la souris avec la souche neurotrope WS de virus grippal et la souche MEL du même virus adaptée à l'œuf. En jouant sur ces concentrations, c'est l'interférence ou l'infection mixte, avec production de nouvelles particules virales aux propriétés des virus parentaux, qui a lieu. L'apparition de l'une ou l'autre, dans ce cas tout au moins (problème de la recombinaison génétique), pourrait dépendre exclusivement de conditions quantitatives.

Enfin, la conséquence de la présence simultanée de deux virus dans une même cellule peut encore être l'exaltation de la virulence de l'un de ces virus ; c'est ainsi que le virus Semliki Forest détruit sélectivement les cellules infectées par le virus du fibrome du lapin alors qu'il ne se multiplie pas dans les cultures de tissus de lapin non infectées [Ginder et Friedewald (37)]. Mais il existe d'autres exemples similaires, pour lesquels on n'a pas la preuve de la synergie des deux virus dans une même cellule ; ainsi pour l'exaltation de la virulence de la souche FA du virus de l'encéphalomyélite de la souris (virus de Theiler) par inoculation simultanée avec une souche avirulente du même virus, rapportée par Gard (35). Lépine et Marcenac (77) indiquent en outre que le virus herpétique augmente la sensibilité de la souris au virus de la maladie d'Aujeszky.

D. Lieu de l'interférence

L'interférence est un phénomène localisé en ce qu'il est limité aux tissus ou organes en contact avec le virus interférant. C'est ainsi que Henlé, Henlé et Kirber (47) ont montré que seules les cellules en contact immédiat avec le virus interférant (ici virus grippal inactivé par irradiation aux rayons ultra-violets) résistent à l'infection par le virus vivant. Après inoculation du virus inactivé dans la cavité allantoïque de l'embryon de poulet, les cellules de la cavité amniotique conservent leur sensibilité à l'infection par le virus actif.

De la vitesse à laquelle le virus interférant atteint les cellules sensibles est fonction le délai d'établissement de l'interférence.

Ce caractère localisé de l'interférence nous permet de supposer dès maintenant un mécanisme cellulaire à l'interférence sur lequel nous reviendrons au § IV.

III. PROCÉDÉS D'ÉTUDE

Après avoir passé en revue les conditions de l'interférence, nous décrirons maintenant les procédés les plus classiques adoptés pour l'étude expérimentale de ce phénomène, c'est-à-dire les hôtes les plus utilisés, les qualités du virus interférant, et son mode d'appréciation.

A. Choix du matériel

1. Ses hôtes :

a) *Hôtes animaux* : l'interférence a été observée chez les animaux de laboratoire classiques, tels que souris, lapins, cobayes, poulets, singes, hamsters, mais aussi chez le veau, le hérisson ou le renard argenté. [Henlé (40), Lennette (75)].

Nous avons déjà cité (§ II, A, 2) l'expérience de Vilches et Hirst (108) chez la souris. Schlesinger, Olitsky et Morgan (102) ont montré que des lapins, des cobayes ou des souris immunisés avec le virus formolé de l'EEO n'étaient pas complètement résistants à une inoculation intracérébrale de virus homologue, mais présentaient une infection transitoire, abortive (présence de lésions histologiques dans le cerveau, où le virus se multiplie dans une certaine mesure). Ces animaux survivaient alors à une épreuve, deux semaines plus tard, avec le virus de l'encéphalomyélite équine de l'Est (EEE) sans relation immunologique avec le précédent.

b) *Embryons de poulet* : les exemples sont nombreux d'interférence dans l'embryon de poulet, et nous avons déjà eu l'occasion d'en donner quelques-uns.

C'est cet hôte qu'ont choisi la plupart des auteurs (Henlé et ses collaborateurs en particulier), qui se sont attaqués au phénomène de l'inter-

férence entre 1944 et 1954 (13) surtout lorsqu'ils ont adopté les myxovirus comme virus d'étude.

L'embryon de poulet présente en effet, outre l'avantage de son maniement facile, celui de permettre de dissocier les phénomènes d'interférence de ceux relevant des processus d'immunité classiques, étant donné l'absence de formation d'anticorps à ce stade.

Après 1954, on a progressivement substitué aux embryons de poulet, et pour les mêmes raisons, les cultures cellulaires.

c) *Cultures cellulaires* : dès 1942, Andrewes (3) a fourni un exemple d'interférence entre deux souches immunologiquement distinctes de virus grippal A en cultures cellulaires de type Maitland.

Lennette et Koprowski (76) ont ultérieurement utilisé des cultures cellulaires provenant de tissus embryonnaires pour étudier l'interférence (ou l'absence d'interférence) entre différents virus encéphalitiques (souches 17 D et Asibi du virus amarile, virus West Nile, virus de l'encéphalomyélite équine du Vénézuéla).

Plus récemment, Ledinko et Melnick (74) d'une part, Le Bouvier (73) d'autre part, ont examiné, les uns en culture de testicule de singe, l'autre en culture de rein de singe, l'interférence entre souches de virus poliomyélitique.

2. Le virus :

Les différents exemples que nous avons donnés à l'occasion de l'étude de tel ou tel facteur l'ont mis en évidence ; l'interférence a toujours pour inducteur le virus interférant lui-même ou un produit qui lui serait associé.

Nous avons déjà dit incidemment que ce virus pouvait ne pas être sous sa forme infectieuse : cf. § II, A, 2, le travail de Vilches et Hirst (108), expérimentant dans le cerveau de la souris avec une souche non neurotrope de virus grippal, capable, dans ces conditions, d'un cycle de multiplication unique fournissant des particules incomplètes non infectieuses. D'autre part, les formes incomplètes de virus grippal, obtenues par la méthode de von Magnus (86) sont susceptibles d'induire le phénomène d'interférence, comme l'ont étudié Paucker et Henlé (92).

Luria et Delbrück (82) ont noté les premiers, à propos du bactériophage, que la propriété interférante d'un virus pouvait être conservée même après l'inactivation de l'agent viral ; inactivation qui a pourtant supprimé totalement le pouvoir de multiplication de celui-ci. Henlé et Henlé (41) et Ziegler, Lavin et Horsfall (113) ont ensuite montré que le virus grippal inactivé aux rayons ultraviolets pouvait inhiber la multiplication de souches homologues ou hétérologues de virus grippal. Henlé et Henlé (42 et 44) ont utilisé ce virus inactivé pour étudier différents aspects du phénomène d'interférence entre virus grippaux. Powell et Pollard (95) et Powell et Setlow (96) ont par la suite précisé les conditions d'inactivation de la propriété interférante du virus grippal par les radiations ionisantes d'une part, le rayonnement ultraviolet d'autre part.

Depuis la découverte des Henlé (41) et de Ziegler, Lavin et Horsfall (113), on a abondamment exploité le système virus grippal inactivé-virus grippal vivant, pour l'étude des phénomènes d'interférence. En effet, l'introduction de virus inactivé comme agent interférant facilite beaucoup la réalisation technique des expériences comme l'interprétation des résultats (13). Les virus inactivés peuvent induire l'interférence à des doses qui ne provoquent pas d'effet cytopathogène manifeste ; de ce fait, on exclut facilement la désorganisation cellulaire, qui peut être, seule, responsable de l'absence de multiplication du virus surinfectant.

B. Appréciation de l'interférence

L'appréciation, même qualitative, de l'interférence impose le choix de systèmes hôtes-virus appropriés. En effet, il n'est pas toujours facile de prouver que les lésions présentes sont imputables exclusivement, ou principalement dans le cas d'interférence partielle, à l'agent interférant.

Le cas le plus favorable est évidemment celui d'un virus interférant provoquant des lésions distinctes de celles du virus surinfectant : Le Bouvier (73) a ainsi utilisé un clone de virus MEF 1 au pouvoir cytopathogène particulière-

ment faible, pour mettre en évidence l'inhibition exercée par ce virus sur la multiplication de quatre autres souches de virus poliomyélitique et d'une souche de virus Coxsackie.

Par contre, si les deux virus sont vivants et entraînent l'apparition de lésions difficilement distinctes, d'autres procédés expérimentaux doivent être mis en jeu. [Henlé (40), Lennette (75)] :

1. On peut comparer la concentration du virus, dont la multiplication est présumée bloquée, dans les organes, tissus ou cellules d'expérience avec celle d'organes, tissus ou cellules témoins ;

2. Mais on peut aussi faire des subcultures avec les organes, tissus ou cellules atteints, en utilisant :

a) *Le tropisme tissulaire* distinct des deux virus, s'il existe. Lennette et Koprowski (76) ont mis en évidence, de cette manière, l'interférence entre virus grippal et virus amarile par inoculation des cultures infectées à la souris ;

b) *Une voie d'inoculation appropriée* pour l'un des virus, mais non pour l'autre ;

c) *Différentes espèces animales* ;

d) *Des animaux d'un âge sensible* à l'un des virus, mais pas à l'autre ;

e) *Le titrage de l'un des virus en présence de sérum immun* à l'égard de l'autre virus ;

f) *Le calcul du pourcentage de mort ou de survie* des animaux en expérience, ou encore l'accroissement du temps moyen de survie ;

g) La dilution et la disparition progressives de l'un des virus par *subpassages répétés* sur animaux ;

h) Enfin, s'il s'agit de virus hémagglutinants, la mesure de la *concentration en hémagglutinines*, ou l'*inhibition* de l'hémagglutination en présence d'immunsérums hétérologues.

IV. MÉCANISME DE L'INTERFÉRENCE

Il n'est pas possible, à l'heure actuelle d'envisager une hypothèse unique permettant d'interpréter tous les phénomènes d'interférence. Mais on peut pourtant classer ceux-ci en trois groupes différents, pour lesquels on doit envisager un mécanisme distinct [Isaacs (56)] :

— l'interférence est le résultat de l'exclusion du virus surinfectant provoquée par la présence du virus interférant ;

— les phénomènes d'interférence homologue : les virus interférant et surinfectant sont antigéniquement et génétiquement apparentés ;

— les phénomènes d'interférence hétérologue, mis en évidence entre des virus qui peuvent n'avoir aucune parenté entre eux.

Par ailleurs, il a été émis un certain nombre d'hypothèses, qui n'ont plus guère aujourd'hui qu'un intérêt historique, et dont le caractère erroné a été prouvé expérimentalement. Nous les traiterons tout d'abord brièvement.

On a pu penser que la propagation du virus surinfectant était empêchée par les réactions inflammatoires ou toxiques provoquées par le virus interférant [Henlé (40), Lennette (75)]. Mais l'introduction dans la cavité allantoïque d'embryons de poulet de virus grippal inactivé, dont nous avons vu qu'il a été très utilisé pour l'étude expérimentale de l'interférence, n'entraîne aucune modification histologique de la membrane chorio-allantoïque (et c'est même là un des avantages du système). D'autre part, Vilches et Hirst (108) ont suscité par inoculation d'agents irritants non viraux des altérations cérébrales passagères, sans pouvoir constater l'apparition d'aucun phénomène comparable à l'interférence.

Andrewes (3) avait, entre plusieurs autres hypothèses, envisagé que le premier virus introduit puisse épuiser quelques-uns des métabolites essentiels à la multiplication du second. Mais cette hypothèse ne convient pas là non plus aux expériences faisant intervenir le virus grippal inactivé. En effet, celui-ci ne se multiplie pas dans l'embryon de poulet et n'a pas l'occasion, par conséquent, d'épuiser les réserves de métabolites qu'il trouve dans la cellule [Henlé (40)].

A. Exclusion

Cette hypothèse a été émise par Delbrück (23), à propos de l'interférence entre virus bactériens : l'entrée dans une cellule-hôte d'un bactériophage

entraînerait une altération de la surface cellulaire qui ne permettrait pas la pénétration d'autres particules-virus (*mutual exclusion effect*). Cependant on a montré depuis que l'infection multiple d'une cellule bactérienne avec des souches de virus étroitement apparentés pouvait exister ; il semble bien que l'exclusion n'a pas lieu à la surface, mais à l'intérieur de la cellule hôte, et la multiplication plutôt que la pénétration du phage surinfectant est inhibée. Le *depressor effect* de Delbrück traduirait alors la réduction de la production du phage interférant entraînée par la présence du phage surinfectant [Wagner (109)].

Ultérieurement, et après la découverte par Hirst (49) et McClelland et Hare (83) de la propriété hémagglutinante du virus grippal, certains auteurs ont assimilé cellule et hématie et ont envisagé que l'interférence puisse être le résultat de la mobilisation ou de la destruction des récepteurs cellulaires par le virus interférant ; la pénétration du virus surinfectant étant alors empêchée par l'occupation préalable ou même la destruction éventuelle des récepteurs cellulaires. Cependant, un certain nombre d'objections ont été rapidement soulevées, à la suite d'études sur le virus grippal lui-même. D'une part, Henlé et Henlé (45), étudiant l'inactivation des différentes propriétés du virus grippal par les rayons ultraviolets, ont montré que le pouvoir hémagglutinant (adsorption-élution) était beaucoup plus résistant à l'irradiation que le pouvoir interférant. En outre, un virus qui a perdu, par irradiation, son pouvoir interférant, est encore adsorbé aux cellules chorio-allantoïques. Isaacs et Edney (61, 62 et 63) ont, d'autre part, constaté que le virus inactivé par la chaleur, qui n'est plus capable de détruire les récepteurs cellulaires, n'a pas perdu pour autant son pouvoir interférant. De plus, dans le cas d'interférence induite par le virus inactivé par la chaleur, le virus surinfectant peut encore, lui, détruire les récepteurs cellulaires et pénétrer dans la cellule. Ces mêmes auteurs ont enfin insisté sur le fait que la membrane chorio-allantoïque peut adsorber beaucoup plus de particules-virus que la quantité minimale requise pour induire l'interférence ; tous les ré-

cepteurs cellulaires ne sont donc pas mobilisés. Par ailleurs, Schlesinger (99) a indiqué que les virus de l'encéphalomyélite équine ne détruisent pas dans le cerveau de la souris les récepteurs cellulaires pour le virus grippal, bien que ces virus interfèrent.

Il semble donc bien ainsi que l'interférence ne soit pas, dans le cas du virus grippal tout au moins, un phénomène limité à la surface de la cellule et qu'il faille en chercher l'origine, au-delà du stade de l'adsorption, dans des altérations de la physiologie cellulaire.

Pourtant, certaines expériences de Baluda (5 et 6) attirent l'attention sur un type d'interférence pour lequel l'adsorption à la surface cellulaire jouerait un rôle important.

B. Interférence homologue

La production d'un composé spécifique de type est ici en cause. Il semble que ce soit ce mode d'interférence qui intervienne pour les virus des plantes : il n'existe en effet parmi eux d'exemples d'interférence que pour les virus apparentés [Bennett (8)]. Mundry (90) en a donné encore récemment un exemple pour le virus de la mosaïque du tabac.

Dans ce cas, les deux virus étant antigéniquement indifférenciés, et génétiquement apparentés, il est plus hasardeux de distinguer les phénomènes d'interférence et ceux relevant des relations immunologiques classiques ou de l'interaction génétique. Parmi les premiers exemples historiques décrits, il a pu être parfois difficile de juger du caractère authentique des phénomènes rapportés. Néanmoins, les délais séparant les injections des virus interférant et surinfectant ne permettent le plus souvent pas le développement des anticorps circulants. En outre, les procédés expérimentaux plus récemment mis en jeu (embryons de poulet, cultures cellulaires) facilitent l'isolement des phénomènes d'interférence vraie de ceux relevant de mécanismes immunitaires connus.

Parmi les virus animaux, l'interférence homologue a surtout été observée à l'occasion des myxovirus, et plus particulièrement du virus grippal. L'injection, simultanée ou non, de virus

homologues, conduit, dans certaines conditions, à l'auto-interférence. Celle-ci est le résultat de l'inoculation à fortes doses d'un virus, qui, injecté à doses faibles, est pathogène et se multiplie à des taux élevés. La manifestation la plus évidente est la protection, totale ou partielle, des hôtes inoculés [Schlesinger (100)]. Von Magnus (86) l'a mis en évidence avec les souche PR8 du virus grippal type A, et a passé en revue les propriétés du virus incomplet ainsi obtenu (87). Finter, Liu et Henlé (33) ont analysé expérimentalement le phénomène, tandis que von Magnus (85) et Gard et von Magnus (36) ont étudié les propriétés biologiques et physiques de ce virus incomplet et interférant. Paucker et Henlé (92) ont établi la corrélation entre le pouvoir interférant du virus grippal et son taux en antigène soluble S, connu pour être non infectieux et de nature ribonucléoprotéique [Hoyle (55)].

L'explication la plus vraisemblable de l'interférence homologue est celle qui fait intervenir l'hypothèse de la compétition des deux virus du système pour des constituants essentiels à chacun d'eux [enzyme-clé pour Henlé (40), métabolites ou enzymes pour Lennette (75)].

En effet, si le virus interférant est actif, le système enzymatique est mobilisé pour la production des métabolites nécessaires à la multiplication. Si le virus interférant est inactif (rayons ultraviolets, chaleur, ou encore virus incomplet), les modifications qu'il induit dans la cellule peuvent être telles qu'elles entraînent le blocage de l'équipement enzymatique, rendu ainsi inutilisable pour la multiplication de tout virus ultérieurement introduit.

Cette hypothèse implique naturellement que les deux virus empruntent un processus métabolique commun, ce qui est le cas pour des virus homologues. Elle permet d'expliquer en outre l'absence de réciprocité de l'interférence entre des virus qui n'auraient pas ce processus en commun.

C. Interférence hétérologue

C'est, à l'heure actuelle, le type d'interférence le plus étudié, et dont le mécanisme est le mieux

connu depuis la découverte en 1957 par Isaacs et Lindenmann (66) de l'interféron, considéré désormais comme substance médiatrice de ce type d'interférence.

Isaacs et Lindenmann (66) l'ont obtenu pour la première fois en traitant des cellules d'embryon de poulet avec un virus grippal A, privé par traitement approprié de pouvoirs infectieux et enzymatique, mais toujours interférant.

Lindenmann, Burke et Isaacs (80), puis Burke et Isaacs (11) ont étudié les conditions de production de l'interféron et ont établi qu'il y avait correspondance entre le degré d'interférence induit par une préparation virale et la quantité d'interféron qu'elle peut produire. Burke et Isaacs (12) ont, en outre, montré que la production d'interféron n'était pas une particularité propre au système virus grippal A — cellules d'embryon de poulet : ils ont obtenu les mêmes résultats en incubant ce virus avec des cellules de rein de singe et HeLa, mais aussi à partir de membranes chorio-allantoïques, infectées par le virus grippal B, le virus de la peste aviaire, et celui de la maladie de Newcastle. Cantell (15) a confirmé la production d'interféron par les cellules HeLa, inoculées cette fois avec le virus ourlien, tandis que Allison (1), d'une part, et Hitchcock et Porterfield (51), d'autre part rapportaient la production d'interféron par les cellules embryonnaires de souris infectées par le virus du polyome, et dans le cerveau de souris inoculées avec un virus Arbor groupe A, respectivement.

Les études d'Isaacs, Lindenmann et Valentine (67), Porterfield, Burke et Allison (94) et de Burke (10) ont permis d'établir quelques-unes des propriétés de cette substance, sérologiquement distincte du virus qui induit sa formation. Elle est détruite par le chauffage pendant une heure à 60°, mais est stable entre les pH 2 à 11. Elle n'est pas dialysable, n'est pas sédimentée par une centrifugation de 30 minutes à 100 000 g. Burke (10) a montré qu'il s'agissait d'une protéine d'un poids moléculaire de 63 000, dépourvue d'acide nucléique, et contenant seulement de petites quantités de glucides. Les résultats de Lin-

denmann (79) font penser qu'elle n'est pas antigénique.

Isaacs (52) et Isaacs et Burke (59) ont discuté le rôle de l'interféron dans l'interférence. Nous voudrions souligner quelques-unes des propriétés qui ont conféré à cette nouvelle substance, d'irruption récente parmi les virus, une importance croissante pour une meilleure compréhension de ce problème particulier de virologie.

L'interféron peut induire l'interférence entre des virus très éloignés par leurs caractéristiques biologiques ou biochimiques : Depoux et Isaacs (25) ont mis en évidence, sur la membrane chorio-épididymaire de poulet et sur la peau du lapin, l'inhibition du développement du virus vaccinal, connu pour être un virus à ADN, par le virus grippal, virus à ARN.

Tyrrell (105) a ultérieurement montré que la spécificité de l'interféron ne concernait pas en réalité le virus inducteur, mais la cellule productrice : l'interféron provenant de cellules de rein de veau est beaucoup plus actif sur ces cellules que sur membrane chorio-allantoïque, et inversement pour l'interféron provenant de membranes chorio-allantoïques. Sutton et Tyrrell (103) ont précisé les différents degrés de cette spécificité, dont Andrews (4) a complété l'étude.

L'interféron est le résultat de l'association du virus avec la cellule, il est élaboré par la cellule elle-même et n'est pas une partie constituante du virus (ses propriétés physicochimiques sont distinctes de celles du virus inducteur) ; il est sans action sur les virus *in vitro* [Isaacs et Burke (59)] ; sa synthèse est inhibée par la cortisone, comme l'ont montré Kilbourne, Smart et Pokorny (72).

Isaacs et Burke (58) ont suggéré que l'interféron, une protéine comme nous l'avons vu, pourrait être un analogue d'une protéine normalement formée au cours de la synthèse du virus. Dans ces conditions, l'interférence virale serait le résultat d'une déviation du processus de synthèse normale du virus vers la production d'interféron plutôt que vers celle de l'intermédiaire protéique normal du virus auquel se substitue l'interféron.

Isaacs, Klemperer et Hitchcock (65) ont tenté récemment d'élucider le mécanisme d'action de

l'interféron. Cette étude venait à la suite de considérations d'Isaacs (57) sur les effets métaboliques de l'interféron sur les fibroblastes d'embryon de poulet, que nous pouvons résumer ainsi : glycolyse aérobie accrue, consommation accrue d'oxygène, diminuée de phosphate inorganique, et oxydation diminuée de glucose par le cycle des pentoses. Constatant que la production d'interféron était inhibée en présence de quatre agents découplants (dinitrophénol, azoture de sodium, dicoumarol et vert Janus), Isaacs, Klemperer et Hitchcock (65) ont émis l'hypothèse que l'interféron puisse agir à la manière de ces substances dont le mécanisme d'action est connu : ce serait en découplant la phosphorylation oxydative nucléaire que l'interféron inhiberait la synthèse de l'acide nucléique viral et, de ce fait, la production de virus.

Isaacs, Porterfield et Baron (68) ont, en outre, constaté qu'il existait une correspondance entre les besoins des virus en oxygène et leur sensibilité à l'interféron. Leurs résultats sont ainsi en accord avec l'hypothèse que l'interféron inhiberait un processus oxydatif fournissant l'énergie nécessaire à la synthèse virale.

Bien que les études consacrées à l'interféron aient essentiellement porté sur la production de cette substance par les cellules infectées par le virus grippal, l'intérêt croissant suscité par les résultats obtenus en ce domaine a incité à étendre les recherches à d'autres virus. C'est ainsi que depuis plusieurs années, on a mis en évidence des substances dont les propriétés et le mode d'action les rapprochent beaucoup de l'interféron d'Isaacs et Lindenmann (66), bien que certains de leurs caractères ne permettent pas toujours de les assimiler complètement.

Cooper et Bellett (21) ont obtenu, à partir de cellules d'embryon de poulet infectées par le virus de la stomatite vésiculeuse, un facteur transmissible dont ils ont étudié les propriétés (7).

Chany, Daniel et Lépine (20) ont constaté sur cellules KB un phénomène d'interférence entre *Myxovirus parainfluenzæ* et *Poliovirus hominis*, et Chany (18 et 19) a ensuite examiné les conditions de production et les caractères de l'agent

interféron, très proche, semble-t-il, de l'interféron.

Dinter (26) a observé un phénomène comparable dans des cultures cellulaires injectées par le virus de la fièvre aphteuse, tandis que Ho et Enders (52 et 53) ont étudié l'inhibition du développement de plusieurs virus en infectant des cellules d'embryon de poulet avec une souche atténuée de *Poliovirus* type II.

Le facteur, obtenu par Pereira (93) à partir de cellules HeLa infectées par les adénovirus, semble différer de l'interféron, en ce qu'il est neutralisé par l'immunsérum spécifique du virus inducteur de sa production.

Isaacs, Burke et Fadeeva (60), Isaacs et Westwood (69) et Nagano et Kojima (91) ont observé l'influence de l'interféron sur la croissance du virus vaccinal sur la membrane chorionique ou sur la peau du lapin, et Cantell et Tonmila (16) sur la cornée du lapin. Le virus herpétique semble, par contre, l'un des moins sensibles à l'action de l'interféron [Ho et Enders (53), Isaacs, Burke et Fadeeva (60), Cantell et Tonmila (16)].

Enfin, les virus Arbor semblent à la fois susceptibles de produire de l'interféron : Vilcek (107) l'a constaté sur fibroblastes d'embryon de poulet infectés par le virus de l'encéphalite à tiques et protégés contre le virus de l'EEO, Vainio, Watrin et Koprowski (106) dans le cerveau de souris infectées par le virus West Nile ; et sensibles à l'action de l'interféron : Isaacs et Westwood (70) notent la protection de cellules en culture à l'égard du virus West Nile, Hitchcock et Isaacs (50) celle de souris à l'égard du virus de Bunyamvera, Wagner (110) celle de cellules d'embryons de poulet contre le virus de l'EEE.

Il existe donc une masse importante de preuves en faveur de l'action médiatrice de l'interféron dans un certain nombre d'exemples de phénomènes d'interférence. La reconnaissance de l'intervention de l'interféron est certainement une des hypothèses les plus satisfaisantes pour l'esprit. L'explication du mécanisme d'un phénomène aussi complexe s'en trouve considérablement clarifiée, et on a même pu parler de l'interféron, « intermédiaire chimique de l'interférence virale »

[Wagner et Lévy (111)]. Néanmoins, nous avons vu qu'il n'est pas possible à l'heure actuelle de faire entrer tous les phénomènes d'interférence connus dans une classe unique, groupée autour de l'interféron. Devant les faits expérimentaux de plus en plus nombreux accumulés concernant ce facteur, il est pourtant possible d'espérer que certains autres phénomènes d'interférence s'inséreront peu à peu dans cette catégorie, en particulier quand on aura pu analyser plus complètement son mode et ses temps d'action. C'est ainsi qu'il n'est pas impossible que la production d'interféron endogène soit responsable des phénomènes d'auto-interférence, comme l'ont récemment noté Wagner et Lévy (111).

V. CONCLUSION

L'interférence est un des aspects de la multiplication virale. En ce sens, son étude peut être féconde en enseignements concernant ce processus encore imparfaitement élucidé.

Qualitativement, le résultat de l'interférence est la résistance de la cellule, de l'organe ou de l'animal à une atteinte virale. Les exemples de cellules chroniquement infectées, qui résistent à une infection ultérieure par des virus surinfectants, sont une des manifestations les plus évidentes de la protection ainsi conférée aux cellules. Henlé et ses collaborateurs (9, 22 et 39) ont étudié l'infection chronique de lignées cellulaires humaines par les myxovirus, et la preuve expérimentale a été apportée de la production d'interféron dans ces cellules (46), tandis que Chambers (17) et Lockart (81) ont soulevé l'hypothèse de l'auto-interférence pour expliquer la persistance du virus de l'EEO dans des cellules chroniquement infectées.

Il est naturel — et même séduisant — de transposer cette possibilité de protection conférée par un virus à l'égard d'un autre au plan de l'animal et même de l'homme. Les conditions très précises requises pour qu'apparaisse le phénomène d'interférence permettent d'expliquer que celui-ci ne soit pas plus souvent constaté dans la nature. Il est classique de considérer que l'exclusion de la

fièvre jaune de certaines régions du globe soit le résultat de l'interférence entre ce virus et celui de la dengue, bien que certaines considérations immunologiques soient depuis quelques années venues quelque peu infirmer cette hypothèse. Il reste néanmoins qu'à propos d'autres virus on ne peut manquer de prendre en considération la possibilité du phénomène d'interférence, chaque fois qu'on est appelé à examiner les conclusions d'enquêtes épidémiologiques. Frederiksen (34) vient encore de le rappeler récemment à propos d'une étude statistique des isolements de virus grippal aux États-Unis.

Il est bien évident aussi qu'il est tentant d'envisager, au moins théoriquement, de susciter chez les animaux ou les êtres humains, à l'aide d'un virus interférant, inactif ou inactivé, un phénomène d'interférence qui entraînerait leur résistance à un virus virulent. Néanmoins, le problème a, sur le plan pratique, des implications techniques difficiles à réaliser. Mais la découverte de l'interféron a ouvert de plus larges perspectives. Isaacs et Hitchcock (64) ont fourni une analyse quantitative du rôle respectif, dans le degré de protection conféré à des souris infectées par le virus grippal, de l'interféron et des anticorps circulants. Ces mêmes auteurs [Hitchcock et Isaacs (50)] ont, en outre, donné un « schéma d'immunisation » contre un virus encéphalitique, le virus Bunyamvera, de souris, qui recevaient d'une part de l'interféron, d'autre part du virus grippal. En réalité, l'« état immunitaire » est un état d'interférence, et de telles expériences semblent ouvrir, pour l'avenir, un champ d'expérimentation très vaste.

Pourtant, l'existence du phénomène d'interférence n'a pas que des aspects positifs ; il peut être à l'origine d'inconvénients que l'on ne peut ignorer dans un laboratoire de virologie. À l'occasion de l'entretien en laboratoire de souches virulentes on doit ainsi toujours conserver à l'esprit la possibilité d'infections latentes des animaux ou cellules sensibles par un virus interférant avec les virus étudiés. Ou encore, si on est appelé à apprécier certains procédés de vaccination et que le virus dont seraient infectés de

façon inapparente les animaux d'expérience interfère avec le virus dont on étudie le pouvoir immunogène.

Au terme de cette étude consacrée à l'interférence virale, nous donnerons de ce phénomène la définition très générale qu'en ont apportée Isaacs et Burke (59), de l'action d'un virus, vivant ou inactivé, sur des cellules, dont le résultat est l'incapacité acquise par celles-ci de permettre le développement complet de virus qui sont ou non immunologiquement apparentés au premier. Schlesinger (100) a complété cette définition en précisant qu'il s'agit d'une association entre les cellules sensibles et le virus interférant, et c'est cette association qui est responsable de l'impossibilité dans laquelle se trouve le virus surinfectant de se multiplier. Ces deux définitions nous semblent résumer l'ensemble des faits exposés.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLISON, A. C., Interference with, and interferon production, by polyoma virus, *Virology*, **15** : 47-51, 1961.
2. ANDERSON, K., Dual virus infection of single cells, *Amer. J. Path.*, **18** : 577-583, 1942.
3. ANDREWES, C. H., Interference by one virus with the growth of another in tissue culture, *Brit. J. exp. Path.*, **23** : 214-220, 1942.
4. ANDREWS, R. D., Specificity of interferon, *Brit. med. J.*, p. 1728-1730, 1960.
5. BALUDA, M. A., Homologous interference by ultraviolet-inactivated Newcastle disease virus, *Virology*, **4** : 72-96, 1957.
6. BALUDA, M. A., Loss of viral receptors in homologous interference by ultraviolet-irradiated virus Newcastle disease, *Virology*, **7** : 315-327, 1959.
7. BELLETT, A. J. D., et COOPER, P. D., Some properties of the transmissible interfering component of vesicular stomatitis virus preparations, *J. gen. Microbiol.*, **21** : 498-509, 1959.
8. BENNETT, C. W., Interference phenomena between plant viruses, *Ann. Rev. Microbiol.*, **5** : 295-308, 1951.
9. BERGS, V., HENLÉ, G., DEINHARDT, F. et HENLÉ, W., Studies on persistent infections of tissue cultures, II. Nature of the resistance to vesicular stomatitis virus, *J. exp. Med.*, **108** : 561-572, 1958.
10. BURKE, D. C., The purification of interferon, *Biochem. J.*, **78** : 556-563, 1961.
11. BURKE, D. C., et ISAACS, A., Further studies on interferon, *Brit. J. exp. Path.*, **39** : 78-84, 1958.
12. BURKE, D. C. et ISAACS, A., Some factors affecting the production of interferon, *Brit. J. exp. Path.*, **39** : 452-458, 1958.
13. BURNET, F. M., Interference between viruses and other aspects of intracellular replication, in *Principles of*

- animal virology, pp. 185-209, 2^e éd., *Academic Press Inc.*, New-York, 1960.
14. BURNET, F. M. et LIND, P. M., A genetic approach to variation in influenza viruses. III. Recombination of characters in influenza virus strains used in mixed infections. IV. Recombination of characters between the influenza virus A strain NWS and strains of different serological subtypes, *J. gen. Microbiol.*, **5** : 59-66 et 67-82, 1951.
 15. CANTELL, K., Production and action of interferon in HeLa cells, *Arch. ges. Virusforsch.*, **10** : 510-521, 1961.
 16. CANTELL, K., et TONMILA, V., Effect of interferon on experimental vaccinia and herpes-simplex virus infections in rabbits' eyes, *Lancet*, **2** : 682-684, 1960.
 17. CHAMBERS, V. C., The prolonged persistence of Western equine encephalomyelitis virus in cultures of strain L cells, *Virology*, **3** : 62-75, 1957.
 18. CHANY, C., Un facteur inhibiteur de la multiplication intracellulaire des virus rappelant l'interféron, provenant de cellules cancéreuses. Le phénomène d'autoinhibition virale, *C. R. Acad. Sci.*, **250** : 3903-3905, 1960.
 19. CHANY, C., An interferon-like inhibitor of viral multiplication from malignant cells (the viral autoinhibition phenomenon), *Virology*, **13** : 485-492, 1961.
 20. CHANY, C., DANIEL, P., et LÉPINE, P., Inhibition de la multiplication de *Poliovirus hominis* dans les cellules KB, préalablement infectées par *Myxovirus parainfluenzae* type III (souche EA 102), *C. R. Acad. Sci.*, **250** : 229-231, 1960.
 21. COOPER, P. D., et BELLETT, A. J., A transmissible interfering component in vesicular stomatitis virus preparations, *J. gen. Microbiol.*, **21** : 485-497, 1959.
 22. DEINHARDT, F., BERGS, V., HENLÉ, G., et HENLÉ, W., Studies on persistent infections of tissue cultures. III. Some quantitative aspects of host cell-virus interactions, *J. exp. Med.*, **108** : 573-589, 1958.
 23. DELBRÜCK, M., Interference between bacterial viruses. III. The mutual exclusion effect and the depressor effect, *J. Bact.*, **50** : 151-170, 1945.
 24. DELBRÜCK, M., et LURIA, S. E., Interference between bacterial viruses. I. Interference between two bacterial viruses acting upon the same host, and the mechanism of virus growth, *Arch. Biochem.*, **1** : 111-141, 1942.
 25. DEPOUX, R., et ISAACS, A., Interference between influenza and vaccinia viruses, *Brit. J. exp. Path.*, **35** : 415-418, 1954.
 26. DINTER, Z., An inhibitor of viral activity in cell cultures infected with the virus of foot-and-mouth disease, *Acta. path. microb. scand.*, **49** : 270-271, 1960.
 27. DÖRR, R., et KON, M., Schieneninfektion, Schienenimmunisierung und Konkurrenz der Infektionen im Zentralnervensystem beim Herpes-Virus, *Ztschr. Hyg. Infektkr.*, **119** : 679-705, 1937.
 28. DÖRR, R., et SEIDENBERG, S., Die Konkurrenz von Virus-Infektionen im Zentralnervensystem. (Phänomen von F. Magrassi), *Ztschr. Hyg. Infektkr.*, **119** : 135-165, 1937.
 29. DUFFY, C. E., JORDAN, R. T., et MEYER, H. M., Effect of multiple inoculations on interference between St. Louis encephalitis virus and equine encephalomyelitis virus, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **80** : 279-281, 1952.
 30. DUFFY, C. E., PEHRSON, G. C., et MORGAN, P. N., Interference between Japanese B encephalitis virus and Western equine encephalomyelitis virus in the rat, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **81** : 154-157, 1952.
 31. FAZEKAS de ST-GROTH, S., ISAACS, A., et EDNEY, M., Multiplication of influenza virus under conditions of interference, *Nature*, **170** : 573, 1952.
 32. FINDLAY, G. M., et MCCALLUM, F. O., An interference phenomenon in relation to yellow fever and other viruses, *J. Path. Bact.*, **44** : 405-424, 1937.
 33. FINTER, N. B., LIU, O. C., et HENLÉ, W., Studies on host-virus interactions in the chick embryo-influenza virus system. X. An experimental analysis of the von Magnus phenomenon, *J. exp. Med.*, **101** : 461-478, 1955.
 34. FREDERIKSEN, H., Epidemiological significance of the interference phenomenon, *Amer. J. trop. Med. Hyg.*, **10** : 271-272, 1961.
 35. GARD, S., Tissue immunity in mouse poliomyelitis, *Acta. med. scand.*, **119** : 27-46, 1944.
 36. GARD, S., et von MAGNUS, P., Studies on interference in experimental influenza. II. Purification and centrifugation experiments, *Arkiv. Kemi. Mineral. Geol.*, **B 24** : 1-4, 1947.
 37. GINDER, D. R., et FRIEDEWALD, W. F., Effect of Semliki Forest virus on rabbit fibroma, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **77** : 272-276, 1951.
 38. HALLAUER, C., Über die Immunisierung des Zentralnervensystems mit einem nicht encephalitogenen Herpesstamm, *Ztschr. Hyg. Infektkr.*, **119** : 213-224, 1937.
 39. HENLÉ, G., DEINHARDT, F., BERGS, V. V., et HENLÉ, W., Studies on persistent infections of tissue cultures. I. General aspects of the system, *J. exp. Med.*, **108** : 537-560, 1958.
 40. HENLÉ, W., Interference between animal viruses : a review, *J. Immunol.*, **64** : 203-236, 1950.
 41. HENLÉ, W., et HENLÉ, G., Interference of inactive virus with the propagation of virus of influenza, *Science*, **98** : 87-89, 1943.
 42. HENLÉ, W., et HENLÉ, G., Interference between inactive and active viruses of influenza. I. The incidental occurrence and artificial induction of the phenomenon, *Amer. J. med. Sci.*, **207** : 705-717, 1944.
 43. HENLÉ, W., et HENLÉ, G., Interference between active and inactive viruses on influenza. II. Factors influencing the phenomenon, *Amer. J. med. Sci.*, **207** : 717-733, 1944.
 44. HENLÉ, W., et HENLÉ, G., Interference between inactive and active viruses of influenza. III. Cross interference between various related and unrelated viruses, *Amer. J. med. Sci.*, **210** : 362-369, 1945.
 45. HENLÉ, W., et HENLÉ, G., The effect of ultraviolet irradiation on various properties of influenza viruses, *J. exp. Med.*, **85** : 347-364, 1947.
 46. HENLÉ, W., HENLÉ, G., DEINHARDT, F., et BERGS, V. V., Studies on persistent infections in tissue cultures. IV. Evidence for the production of interferon in MCN cells by myxoviruses, *J. exp. Med.*, **110** : 525-541, 1959.
 47. HENLÉ, W., HENLÉ, G., et KIRBER, M. W., Interference between inactive and active viruses in influenza. V. Effect of irradiated virus on the host cells, *Amer. J. med. Sci.*, **214** : 529-541, 1947.

48. HENLÉ, W., et PAUCKER, K., Interference between inactivated and active influenza viruses in the chick-embryo. I. A Re-evaluation of factors of dosage and timing using infectivity titrations for assay, *Virology*, **6** : 181-197, 1958.
49. HIRST, G. K., The agglutination of red cells by allantoic fluid of chick embryos infected with influenza virus, *Science*, **94** : 22-23, 1941.
50. HITCHCOCK, G., et ISAACS, A., Protection of mice against the lethal action of an encephalitis virus, *Brit. med. J.*, pp. 1268-1270, 1960.
51. HITCHCOCK, G., et PORTERFIELD, J. S., The production of interferon in brains of mice infected with an arthropod-borne virus, *Virology*, **13** : 363-365, 1961.
52. HO, M., et ENDERS, J. F., An inhibitor of viral activity appearing in infected cell cultures, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **45** : 385-389, 1959.
53. HO, M., et ENDERS, J. F., Further studies on an inhibitor of viral activity appearing in infected cell cultures and its role in chronic viral infections, *Virology*, **9** : 446-477, 1959.
54. HOSKINS, M., A protective action of neurotropic against viscerotropic yellow fever virus in *Macacus rhesus*, *Amer. J. trop. Med.*, **15** : 675-680, 1935.
55. HOYLE, L., Structure of the influenza virus. The relation between biological activity and chemical structure of virus fractions, *J. Hyg.*, **50** : 229-245, 1952.
56. ISAACS, A., Viral interference, in *Virus growth and variation*, 9th symp. of Soc. for gen. microbiology, pp. 102-121, Cambridge University Press, 1959.
57. ISAACS, A., Metabolic effects of interferon on chick fibroblasts, *Virology*, **10** : 144-146, 1960.
58. ISAACS, A., et BURKE, D. C., Mode of action of interferon, *Nature*, **182** : 1073-1074, 1958.
59. ISAACS, A., et BURKE, D. C., Viral interference and interferon, *Brit. med. Bull.*, **15** : 185-188, 1959.
60. ISAACS, A., BURKE, D. C., et FADEEVA, L., Effect of interferon on the growth of viruses on the chick chorion, *Brit. J. exp. Path.*, **39** : 447, 1958.
61. ISAACS, A., et EDNEY, M., Interference between inactive and active influenza viruses in the chick embryo. I. Quantitative aspects of interference, *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, **28** : 219-230, 1950.
62. ISAACS, A., et EDNEY, M., Interference between inactive and active influenza viruses in the chick embryo. II. The site of interference, *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, **28** : 231-238, 1950.
63. ISAACS, A., et EDNEY, M., Interference between inactive and active influenza viruses in the chick embryo. IV. The early stages of virus multiplication and interference, *Austr. J. exp. Biol. med. Sci.*, **28** : 635-645, 1950.
64. ISAACS, A., et HITCHCOCK, G., Role of interferon in recovery from virus infections, *Lancet*, pp. 69-71, 1960.
65. ISAACS, A., KLEMPERER, H. G., et HITCHCOCK, G., Studies on the mechanism of action of interferon, *Virology*, **13** : 191-199, 1960.
66. ISAACS, A., et LINDENMANN, J., Virus interference. I. The interferon, *Proc. Roy. Soc. B.*, **147** : 258-267, 1957.
67. ISAACS, A., LINDENMANN, J., et VALENTINE, R. C., Virus interference. II. Some properties of interferon, *Proc. Roy. Soc. B.*, **147** : 268-273, 1957.
68. ISAACS, A., PORTERFIELD, J. S., et BARON, S., The influence of oxygenation on virus growth. II. Effect on the antiviral action of interferon, *Virology*, **14** : 450-455, 1961.
69. ISAACS, A., et WESTWOOD, M. A., Inhibition by interferon of the growth of vaccinia virus in the rabbit skin, *Lancet*, pp. 324-325, 1959.
70. ISAACS, A., et WESTWOOD, M. A., Duration of protective action of interferon against infection with West Nile virus, *Nature*, **184** : 1232-1233, 1959.
71. JENNER, E., Letter to the Editor, *Med. Phys.*, **12** : 97, 1804.
72. KILBOURNE, E. D., SMART, K. M., et POKORNY, B. A., Inhibition by cortisone of the synthesis and action of interferon, *Nature*, **190** : 650-651, 1961.
73. LE BOUVIER, G. L., Interference and cell protection by poliomyelitis virus in tissue culture, *Nature*, **174** : 649-650, 1954.
74. LEDINKO, N., et MELNICK, J., Interference between poliomyelitis viruses in tissue culture, *J. exp. Med.*, **100** : 247-267, 1954.
75. LENNETTE, E. H., Interference between animal viruses, *Ann. Rev. Microbiol.*, **5** : 277-294, 1951.
76. LENNETTE, E. H., et KOPROWSKI, H., Interference between viruses in tissue cultures, *J. exp. Med.*, **83** : 195-219, 1946.
77. LÉPINE, P., et MARCENAC, F., Exaltation de la virulence du virus d'Aujeszky par association avec le virus herpétique, *Ann. Inst. Pasteur*, **75** : 192-194, 1948.
78. LEVINE, S., Dynamics of heterologous interference between viable viruses in chick embryo fibroblast monolayers, *Virology*, **5** : 150-167, 1958.
79. LINDENMANN, J., Interferon und inverse Interferenz, *J. Hyg. Inst. Univ. Zurich*, **146** : 287-309, 1960.
80. LINDENMANN, J., BURKE, D. C., et ISAACS, A., Studies on the production, mode of action and properties of interferon, *Brit. J. exp. Path.*, **38** : 551-562, 1957.
81. LOCKART, jr., R. Z., The production and maintenance of a virus carrier state; the possible role of homologous interference, *Virology*, **10** : 198-210, 1960.
82. LURIA, S. E., et DELBRÜCK, M., Interference between inactivated bacterial virus and active virus of the same strain and of different strain, *Arch. Biochem.*, **1** : 207-218, 1942.
83. MCCLELLAND, L., et HARE, R., The adsorption of influenza virus by red cells and a new *in vitro* method of measuring antibodies for influenza virus, *Canad. Publ. Health J.*, **32** : 530-538, 1941.
84. MCKINNEY, H. H. J., Mosaic diseases in the Canary Islands, West Africa and Gibraltar, *J. agric. Research*, **39** : 557-578, 1929.
85. von MAGNUS, P., Studies on interference in experimental influenza. I. Biological observations, *Arkiv Kemi Mineral. and Geol.*, **24 B**, 1-6, 1947.
86. von MAGNUS, P., Propagation of the PR8 strain of influenza A virus in chick embryos. I. The influence of various experimental conditions on virus multiplication, *Acta. path. microb. scand.*, **28** : 250-277, 1951.
87. von MAGNUS, P., Incomplete forms of influenza virus, *Adv. Virus Research*, **2** : 59-79, 1954.
88. MAGRASSI, F., Studi sull'infezione e sull'immunità da virus erpetico. II. Sul contenuto in virus del

- cervello, in rapporto a diversi ceppi di virus, a diverse vie d'infezione, a diverse fasi del processo infettivo, *Ztschr. Hyg. Infektkr.*, **117** : 501-528, 1935.
89. MAGRASSI, F., Studi sull'infezione e sull'immunità da virus erpetico. III. Rapporti tra infezione e superinfezione di fronte a processi immunitari : sulla possibilità di profondamente modificare il decorso e gli esiti del processo infettivo già in atto, *Ztschr. Hyg. Infektkr.*, **117** : 573-620, 1936.
90. MUNDY, K. W., The effect of nitrous acid on tobacco mosaic virus : mutation, not selection, *Virology*, **9** : 722, 1959.
91. NAGANO, Y., et KOJIMA, S., Inhibition de l'infection vaccinale par un facteur liquide dans le tissu infecté par le virus homologue, *C. R. Soc. Biol.*, **152** : 1627-1629, 1958.
92. PAUCKER, K., et HENLÉ, W., Interference between inactivated and active influenza viruses in the chick embryo. II. Interference by incomplete forms of influenza virus, *Virology*, **6** : 198-214, 1958.
93. PEREIRA, H. G., A virus inhibitor produced in HeLa cells infected with adenovirus, *Virology*, **11** : 590-602, 1960.
94. PORTERFIELD, J. S., BURKE, D. C., et ALLISON, A. C., An estimate of the molecular weight of interferon as measured by its rate of diffusion through agar, *Virology*, **12** : 197-203, 1960.
95. POWELL, W. F., et POLLARD, E. C., The effect of ionizing radiation on the interfering property of influenza virus, *Virology*, **2** : 321-336, 1956.
96. POWELL, W. F., et SETLOW, R. B., The effect of monochromatic ultraviolet radiation on the interfering property of influenza virus, *Virology*, **2** : 337-343, 1956.
97. PRICE, W. C., Acquired immunity from plant virus diseases, *Quart. Rev. Biol.*, **15** : 338-361, 1940.
98. SCHLESINGER, R. W., Incomplete growth cycle of influenza virus in mouse brain, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **74** : 541-548, 1950.
99. SCHLESINGER, R. W., Studies on interference between influenza and equine encephalomyelitis viruses, *Arch. ges. Virusforsch.*, **4** : 501-517, 1951.
100. SCHLESINGER, R. W., Interference between animal viruses, in *The viruses*, vol. 3, Animal viruses, éd. par F. M. Burnet et W. M. Stanley, Acad. Press, New-York, Londres, 1959.
101. SCHLESINGER, R. W., OLITSKY, P. K., et MORGAN, I. M., Observations on acquired cellular resistance to equine encephalomyelitis virus, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **54** : 272-273, 1943.
102. SCHLESINGER, R. W., OLITSKY, P. K., et MORGAN, I. M., Induced resistance of the central nervous system to experimental infection with equine encephalomyelitis virus. III. Abortive infection with Western virus and subsequent interference with the action of heterologous viruses, *J. exp. Med.*, **80** : 197-211, 1944.
103. SUTTON, R. N. P., et TYRRELL, D. A. J., Some observations on interferon prepared in tissue cultures, *Brit. J. exp. Path.*, **42** : 99-105, 1961.
104. SYVERTON, J. T., et BERRY, G. P., Multiple virus infection of single host cells, *J. exp. Med.*, **86** : 145-152, 1947.
105. TYRRELL, D. A. J., Interferon produced by cultures of calf kidney cells, *Nature*, **184** : 452-453, 1959.
106. VAINIO, T., GWATKIN, et KOPROWSKI, H., Production of interferon by brains of genetically resistant and susceptible mice infected with West Nile virus, *Virology*, **14** : 385, 1961.
107. VILCEK, J., An interferon-like substance released from tick-borne encephalitis virus-infected chick-embryo fibroblast cells, *Nature*, **187** : 73-74, 1960.
108. VILCHES, A., et HIRST, G. K., Interference between neurotropic and other unrelated viruses, *J. Immunol.*, **57** : 125-140, 1947.
109. WAGNER, R. R., Viral interference. Some considerations of basic mechanisms and their potential relationship to host resistance, *Bact. Rev.*, **24** : 151-166, 1960.
110. WAGNER, R. R., Biological studies of interferon. I. Suppression of cellular infection with Eastern equine encephalomyelitis virus, *Virology*, **13** : 323-337, 1961.
111. WAGNER, R. R., et LEVY, A. H., Interferon as a chemical intermediary in viral interference, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **88** : 1308-1318, 1960.
112. ZIEGLER, J. W., et HORSFALL, F. L., jr., Interference between the influenza viruses. I. The effect of active virus upon the multiplication of influenza viruses in the chick-embryo, *J. exp. Med.*, **79** : 361-377, 1944.
113. ZIEGLER, J. E., jr., LAVIN, G. I., et HORSFALL, F. L., jr., Interference between the influenza viruses. II. The effect of virus rendered non-infective by ultraviolet radiation upon the multiplication of influenza viruses in the chick-embryo, *J. exp. Med.*, **79** : 379-400, 1944.

ÉTUDE DU MÉTABOLISME DE L'AMMONIAQUE ET DE LA CIRCULATION HÉPATIQUE CHEZ LE CHIEN *

I. Revue bibliographique

Pierre POTVIN **

« ... but I am a great eater
of beef and I believe that does
harm to my wit. »

(« *Twelfth Night Or What
You Will* »).

De 1850 à 1940 :

L'étude du métabolisme de l'ammoniaque a débuté vers le milieu du XIX^e siècle. La mise au point par von Eck d'une technique permettant de réaliser une anastomose porto-cave (fistule d'Eck) en 1877 a, par la suite, grandement contribué au progrès de nos connaissances.

On a rapidement constaté que l'ingestion de grandes quantités de viande par des chiens porteurs d'une fistule d'Eck provoquait l'apparition d'un syndrome qui reçut le nom « d'intoxication à la viande » (32 et 54). Les pionniers de ce domaine ont alors suggéré que l'ammoniaque pouvait jouer un rôle dans ce syndrome. On a aussi constaté que les patients souffrant de maladies hépatiques avaient souvent une ammoniémie élevée et que les mêmes facteurs qui produisaient des symptômes chez les chiens porteurs d'une fistule d'Eck avaient des effets identiques chez ces patients (16, 32 et 69). Shakespeare décrit d'ailleurs un phénomène analogue dans *Twelfth Night or What you Will*. Un des personnages de cette pièce, Sir Andrew Aguecheek, est un alcoolique qui présente des épisodes confusionnels après avoir mangé de la viande (2).

En 1846, Bouchardat (30) avait écrit : « Il existe certainement une relation entre les fonctions du foie et la production de l'urée ». En 1870, de Cyon (30) avait observé que si on perfusait un foie isolé avec du sang défibriné, la concentration de l'urée du liquide de perfusion augmentait après passage dans le foie.

En 1882, von Shroeder a démontré que la perfusion du foie *in vivo* chez le chien avec du carbonate d'ammonium augmentait la teneur du sang en urée. La perfusion des autres organes ne produisait pas cet effet. De plus, la ligature des vaisseaux hépatiques diminuait l'excrétion urinaire d'urée (30). En 1898, Salaskin constata la production d'urée lorsqu'il perfusait un foie avec des acides aminés (69).

On savait aussi que l'ammoniaque était absorbée à l'intestin (54), surtout au côlon (25) et que la production intestinale d'ammoniaque provenait de l'action des bactéries.

Bollman, Mann et MaGath publièrent en 1924 leur technique d'hépatectomie totale. Ils purent ainsi démontrer que l'urée est formée au foie à partir de l'ammoniaque et que cette glande intervient dans le métabolisme des acides aminés (8). Bornstein démontra que l'administration d'acides aminés, surtout de glycine, augmentait considérablement l'ammoniémie (9).

Dès 1921, Nash souligna le rôle possible du rein dans le métabolisme de l'ammoniaque. Il observa que le taux d'ammoniaque de la veine rénale était plus élevé que celui de l'artère rénale. Il conclut de cette observation qu'une fraction de l'ammoniaque du sang circulant provenait du rein (52).

* D'après une thèse soumise en 1962 à l'École des gradués de l'université de Toronto pour l'obtention d'un doctorat ès sciences (Ph. D.). Le travail expérimental a été fait sous la direction des professeurs A. M. RAPPAPORT et C. H. BEST, au Département de physiologie de l'université de Toronto.

** *Fellow* médical du Conseil national des recherches, Canada.

Ces observations furent confirmées par Polonovski (61).

En 1887, Ch. Bouchard avait montré que l'ammoniaque était quarante fois plus toxique que l'urée (30). On émit alors l'hypothèse que l'ammoniaque pouvait être en cause dans le syndrome d'intoxication à la viande chez le chien porteur d'une fistule d'Eck (45 et 54) ; de nombreuses études sur la toxicité de l'ammoniaque furent alors entreprises chez l'animal et chez l'homme. Dans une série de publications parues en 1932 et 1933 Van Caulaert et ses collaborateurs décrivent leurs études sur la tolérance à l'ammoniaque de sujets normaux et de patients souffrant de maladies hépatiques. Ils montrèrent qu'on pouvait produire des symptômes de coma en administrant des sels d'ammonium à des patients cirrhotiques. Ils suggérèrent que l'intolérance de ces malades vis-à-vis l'ammoniaque était due à la circulation collatérale qui servait de voie de dérivation pour le sang splanchnique (85 et 86). En se basant sur d'autres expériences, Kirk insista sur l'importance de la circulation collatérale dans la cirrhose (39). Il suggéra aussi qu'il était possible, dans ces cas, d'obtenir des échantillons de sang portal en ponctionnant les veines collatérales abdominales. Entre 1930 et 1940, Krebs décrit les principaux phénomènes biochimiques du métabolisme de l'ammoniaque : le cycle de l'urée, la déamination et la production d'ammoniaque et les relations biochimiques entre l'ammoniaque, l'acide glutamique et la glutamine. Plusieurs travaux faits *in vivo* et *in vitro* vinrent rapidement confirmer les observations de Krebs.

Les techniques servant à doser l'ammoniaque sanguine devinrent plus précises, et les valeurs d'ammoniémie considérées normales devinrent de plus en plus petites. En 1924, Henriques (34) affirma que le sang normal ne contenait pas d'ammoniaque libre ou préformée. Il s'ensuivit une vigoureuse controverse sur ce sujet entre Parnas (55) et Fontès (26). D'autres progrès techniques furent réalisés par Klisiecki, Borsook, Stanoyevitch, Teorell et Conway. En 1935, ce dernier publiait sa technique de microdiffusion ; dans les années subséquentes, il a étudié les di-

vers facteurs qui modifient la libération de l'ammoniaque du sang (15).

Une revue très complète de cette période de développement de nos connaissances du métabolisme de l'ammoniaque a été publiée par Kirk en 1936 (39).

De 1940 à 1961 :

Depuis la publication de la technique de microdiffusion de Conway (15), la plupart des techniques décrites préconisent l'emploi de différents flacons, cellules ou nacelles pour la microdiffusion : Seligson (71), Jouany (37), Ternberg (82), Brown (10). Bien que quelques chercheurs emploient encore la méthode plus ancienne de distillation dans le vide (81), on emploie généralement pour la détermination de l'ammoniaque sanguine des modifications personnelles de la méthode de Conway (15) ou de Seligson (71).

Pour cette raison, il est très difficile de comparer les chiffres obtenus dans différents laboratoires. Par exemple, Singh (77) a analysé les sources de variations des résultats de trois chercheurs qui avaient utilisé la même technique de base. Tobe a récemment publié une formule qui pourrait permettre de faire des comparaisons valides entre les valeurs obtenues par différents auteurs (83).

Déjà en 1921, Nash et Benedict parlaient de *confusion and divergence in the reported values (of ammonia)* (52). Quarante ans plus tard, Tobe remarque : *So many minor modifications have been reported in the literature that it is impossible to compare the blood ammonia levels obtained in different laboratories and, at times, even in the same laboratory* (83).

Des travaux récents ont confirmé l'importance de la production intestinale d'ammoniaque. Par des mesures directes on a montré que le sang de la veine porte contient plus d'ammoniaque que le sang de n'importe quelle autre région de l'organisme (53 et 59). Avec les antibiotiques, on peut modifier la flore bactérienne de l'intestin et, ainsi, diminuer la production d'ammoniaque (22 et 74). Les effets produits par les lavements salins (74), les lavements avec antibiotiques (51 et 76), l'éviscération (43) et la colectomie (4) indiquent

aussi l'importance considérable de l'intestin et surtout du côlon pour la production d'ammoniaque. Le rôle de la flore bactérienne intestinale a aussi été démontrée par des études sur le métabolisme de l'ammoniaque chez les animaux bactériologiquement stériles (90).

L'ammoniaque ainsi formée est absorbée à l'intestin grêle ou au côlon et transportée au foie pour y être transformée en urée. Par conséquent, le taux d'ammoniaque dans les veines sus-hépatiques est beaucoup plus bas que dans la veine porte (54). S'il y a lésion des cellules hépatiques, le foie peut devenir incapable de métaboliser l'ammoniaque qui lui est apportée par la veine porte ; dans ces cas, on verra la concentration d'ammoniaque s'élever dans les veines sus-hépatiques (59 et 75). La capacité métabolique d'un foie malade peut être facilement dépassée s'il y a augmentation de la production et de l'absorption de l'ammoniaque dans l'intestin ; on peut toutefois observer des ammoniémies sus-hépatiques normales au cours d'épreuves de tolérance à l'ammoniaque chez des patients souffrant d'hépatite, et des taux anormalement hauts chez des cirrhotiques (12, 75 et 78).

S'il existe une dérivation portale importante, (anastomose porto-cave ou circulation collatérale développée), l'ammoniaque atteindra la circulation générale sans passer par le foie. Par conséquent, l'ammoniémie périphérique reflétera la quantité d'ammoniaque absorbée à l'intestin et qui ne passe pas par le foie (78). S'il y a dans l'intestin des sels d'ammonium ou des substances ammonio-formatrices (protéines, urée, résines échangeuses d'ions) (27, 60 et 73) il se produira une hyperammoniémie dans tout le sang circulant. On s'est servi de cette observation pour en faire une épreuve pour diagnostiquer les hémorragies de varices œsophagiennes ; la digestion du sang dans le tractus digestif libère de l'ammoniaque qui atteint la circulation générale sans passer par le barrage hépatique si la circulation collatérale est bien développée (46 et 80).

On s'est aussi servi de l'épreuve d'hyperammoniémie provoquée pour déceler la présence de circulation hépatique collatérale et pour vérifier la

perméabilité des anastomoses porto-caves (12, 21, 68 et 81).

Chez les cirrhotiques, des modifications de la flore bactérienne intestinale peuvent aussi augmenter la production et l'absorption d'ammoniaque ou d'autres substances toxiques (58).

Certains auteurs croient que l'hyperammoniémie de la cirrhose est due surtout, sinon exclusivement, à la présence de circulation collatérale (12, 39, 44 et 87). D'autres auteurs insistent plutôt sur l'importance des lésions parenchymateuses du foie dont l'effet s'additionne à celui de la mise hors de circuit de cette glande (59 et 80). Roger et Stahl considèrent qu'une épreuve d'hyperammoniémie provoquée positive est un indice de sclérose du foie (68).

Reprenant une idée émise par Kirk (39), Webster s'est servi des veines abdominales collatérales pour mesurer le niveau d'ammoniaque dans le sang portal (95).

On a démontré que l'arginine augmente la production d'urée et, de ce fait, peut abaisser le taux d'ammoniémie chez les animaux d'expérimentation et chez l'homme (31 et 50). L'arginine n'est pas efficace chez les animaux hépatectomisés (43). Si on surcharge l'organisme d'ammoniaque, l'étape qui limite la production d'urée est la transformation de la citrulline en arginine (57). On a aussi rapporté des baisses de l'ammoniémie après l'administration d'acide aspartique (41).

L'utilisation de l'ammoniaque par le foie est ralentie dans les états de choc (33, 35, 37, 41 et 53). La synthèse de l'urée est diminuée (96) et le foie n'est pas capable de capter et de transformer l'ammoniaque qu'il reçoit dans le sang portal ; ceci est dû à l'anoxie du foie et à la diminution de la circulation sanguine de cette glande (53).

L'ammoniémie normale provient de deux sources principales. Premièrement, de petites quantités d'ammoniaque d'origine intestinale qui échappe à la captation hépatique par des *shunts* intra- ou extra-hépatiques (90). Deuxièmement, le rein libère de l'ammoniaque dans le sang circulant (53, 59 et 84). Dans les conditions normales, le rein est un donneur d'ammoniaque (84).

A cause du fait que l'ammoniémie normale est très basse (moins d'un microgramme d'azote ammoniacal par cm^3 de sang, il est difficile d'apprécier l'importance de la captation de cette substance par le tissu musculaire ou le tissu cérébral. Les différences artério-veineuses sont normalement très petites (82). Si la teneur du sang en ammoniacque augmente (par exemple, dans les maladies hépatiques ou par administration d'un sel d'ammonium), on peut alors observer des différences artério-veineuses importantes. Il existe un rapport entre celles-ci et l'ammoniémie artérielle (6 et 84). Les différences entre le sang artériel et le sang veineux périphérique sont plus grandes que les différences entre le sang artériel et le sang veineux jugulaire. D'après Bessman, la captation de l'ammoniacque par le tissu musculaire est deux fois plus grande que la captation par le tissu cérébral (6).

Il arrive parfois que le sang artériel contient moins d'ammoniacque que le sang veineux ; ceci indique que, dans certaines circonstances, les tissus périphériques peuvent aussi être des donneurs d'ammoniacque. Bessman a fait une revue de l'importance du foie, du rein, du cerveau et du muscle dans le métabolisme de l'ammoniacque (5).

Par des expériences pratiquées chez l'animal hépatectomisé, Lawrence a confirmé l'importance métabolique des tissus et organes autres que le foie (43).

On ne connaît pas entièrement le mécanisme par lequel les tissus périphériques captent l'ammoniacque et la retirent de la circulation. On croit généralement que le système acide glutamique-glutamine intervient dans ce phénomène. Dans un grand nombre d'états qui s'accompagnent d'hyperammoniémie (insuffisance hépatique, cirrhose, hépatectomie), la teneur en glutamine du cerveau et du liquide céphalo-rachidien est augmentée (13 et 88), bien que le niveau de glutamine du sang puisse être normal (70 et 78).

On a émis l'hypothèse que la formation de glutamine par amination de l'acide α -céto-glutarique et amidation de celui-ci, pourrait modifier les voies normales du métabolisme des glucides, par suite de la perte continue d'un des chaînons du

cycle tricarboxylique (cycle de Krebs). Le cycle serait ouvert et il n'y aurait plus régénération des acides en C_4 (6 et 47).

De nombreuses observations semblent supporter cette hypothèse. Par exemple, on a constaté que l'administration d'acide glutamique ou de sels de cet acide pouvaient abaisser la teneur du sang en ammoniacque (35, 48 et 74). Certains résultats ont toutefois été négatifs (72, 78, et 92).

En injectant du lactate d'ammonium marqué avec de l'azote lourd, Duda a constaté que 15 minutes après l'injection l'azote lourd se trouvait dans le radical amide de la glutamine en quantité plus grande que dans l'urée, l'acide glutamique ou l'alanine (19). Il semble bien que l'incorporation dans la glutamine est la voie métabolique la plus importante après une injection d'ammoniacque.

On a aussi constaté que les troubles du métabolisme de l'ammoniacque s'accompagnaient de modifications des niveaux sanguins des acides cétoniques, surtout de l'acide pyruvique et de l'acide α -céto-glutarique (3, 18 et 79). L'acide pyruvique est celui qui est le plus souvent modifié. Ceci cadre bien avec l'hypothèse mentionnée plus haut et proviendrait d'une interruption du cycle de Krebs par drainage continuuel d'acide α -céto-glutarique. Les conditions expérimentales dans lesquelles on a fait ces observations sont très variées (maladie hépatique, infusion d'ammoniacque ou d'acide glutamique, etc.). De plus, l'ammoniacque peut directement produire des changements dans le métabolisme des glucides au foie (65).

On a aussi suggéré d'autres mécanismes d'action de l'ammoniacque ; blocage de la décarboxylation oxydative des acides cétoniques (49) ou blocage de la formation d'ATP (18).

Plusieurs auteurs ont étudié l'importance du pH sanguin pour la pénétration de l'ammoniacque dans les cellules ; de cette façon, l'alcalinité ou l'acidité du sang pourrait affecter la captation périphérique de l'ammoniacque et les effets toxiques de cette substance (67). Cependant, on ne s'entend pas sur l'importance de ce facteur dans les phénomènes d'intoxication à l'ammoniacque (36, 38 et 89). Jacquez et ses collaborateurs ont

insisté sur l'importance de la pression partielle de l'ammoniaque dans le sang (36).

Certains diurétiques bloquent l'utilisation périphérique de l'ammoniaque. Après l'administration de tels médicaments on a parfois noté des hyperammoniémies suivies de phénomènes toxiques (64 et 93).

Depuis une dizaine d'années, on a porté grand intérêt au métabolisme de l'ammoniaque, et surtout à ses rapports avec divers syndromes de dysfonction hépatique et principalement avec le coma hépatique. De très nombreux commentaires et notes éditoriales ont paru à ce sujet. Plusieurs articles de synthèse ont été publiés, touchant les principaux aspects du problème (2, 17, 40, 47, 72 et 73).

On peut résumer de la façon suivante les principaux arguments qui militent en faveur d'un rôle majeur de l'ammoniaque dans les différents syndromes de dysfonction hépatique :

1. Les sels d'ammonium et les substances susceptibles de libérer de l'ammoniaque (e.g. les résines échangeuses d'ions) peuvent produire des symptômes neuro-psychiatriques chez les patients porteurs d'une maladie hépatique et de circulation collatérale, de fistule d'Eck ou d'anastomose porto-cave (27, 45, 60 et 86) ;

2. Les protéines ingérées peuvent produire du coma ou du précoma ; on croit qu'elles agissent en libérant de l'ammoniaque dans l'intestin : par exemple la viande, le sang, la gélatine ; de plus, l'infusion par voie intraveineuse de solutions contenant des acides aminés élève le taux d'ammoniémie et produit des symptômes d'intoxication ;

3. Au cours des maladies hépatiques, et surtout au cours du coma hépatique, l'ammoniémie est généralement élevée (20, 28, 59 et 66) ;

4. Certains diurétiques augmentent le niveau d'ammoniaque sanguine et produisent parfois des symptômes neuro-psychiatriques (64 et 93).

A ces arguments, on peut opposer les observations suivantes :

1. Bien que certains chercheurs aient décrit une corrélation entre le taux d'ammoniaque dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien et

l'état clinique des patients (66), d'autres n'ont pas réussi à mettre une telle corrélation en évidence (14, 17, 60 et 87).

2. La méthionine peut produire des symptômes de coma sans qu'il y ait modification de l'ammoniémie (58 et 91). Au cours des maladies hépatiques, on a constaté des troubles du métabolisme du soufre. La morphine peut aussi causer des modifications du tracé électro-encéphalographique et des symptômes de coma sans qu'il y ait augmentation de l'ammoniémie (42).

3. Si on abaisse le niveau sanguin d'ammoniaque en mettant en œuvre diverses thérapeutiques (diète, antibiotiques, arginine, acide glutamique, hémodialyse, etc.), on n'observe pas nécessairement une amélioration clinique. De plus, toutes ces méthodes thérapeutiques peuvent avoir des effets bénéfiques autres que ceux intéressant le métabolisme de l'ammoniaque.

La terminologie que l'on adopte pour décrire les divers syndromes de dysfonction hépatique témoigne de l'hétérogénéité des groupes dans lesquels on a étudié les troubles du métabolisme ammoniacal. C'est peut-être pour cette raison qu'on a tenté de séparer les malades en malades ammonio-sensibles et non ammonio-sensibles (40), en sujets qui réagissent ou qui ne réagissent pas à la méthionine (58), en coma d'origine endogène et d'origine exogène (20).

La possibilité de produire expérimentalement le coma hépatique par ischémie du foie a fourni un autre point d'attaque du problème du coma hépatique (62 et 63). Cependant, on a fait peu de travaux portant sur le métabolisme de l'ammoniaque dans de telles préparations biologiques (20 et 29). On a d'ailleurs décrit des cas de coma chez des cirrhotiques après la ligature de l'artère hépatique (14).

Beaucoup d'autres facteurs touchent le métabolisme de l'ammoniaque et peuvent modifier les effets toxiques de cette substance : l'oxygène, l'anoxie et l'anémie, l'équilibre électrolytique et le pH sanguin, les coenzymes, comme l'acide thiocétique. Sherlock a publié une étude des principaux facteurs qui peuvent contribuer à l'apparition du coma hépatique (73).

Certains auteurs ont prétendu que l'hyperammoniémie produisait des modifications caractéristiques, quoiqu'inconstantes, du tracé électro-encéphalographique (2 et 11). Il s'agit des ondes triphasiques de Bickford et Butt (7) qui correspondent aux grapho-éléments décrits par Adams et Foley (24). Ces modifications du tracé sont comprises dans le type E de la classification de Parsons-Smith (56). Cependant on n'a pu établir de corrélation nette entre le niveau d'ammoniaque dans les liquides biologiques et les modifications de l'activité électrique du cerveau (1, 13, 23, 56 et 60).

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT, J. A., Blood ammonia levels, EEG's, and states of consciousness in patients with liver diseases, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **8** : 525, 1956.
2. AIMARD, M. G., Contribution à l'étude de l'encéphalopathie porto-cave, *J. Méd. Lyon*, **41** : 233-1960.
3. AMATUZIO, D. S., et NESBITT, S., Studies on pyruvic acid in the blood and spinal fluid of patients with liver disease with and without hepatic coma, *J. Clin. Invest.*, **29** : 1486, 1950.
4. ATKINSON, M., et GOLIGHER, J. C., Recurrent hepatic coma treated by colectomy and ileorectal anastomosis, *Lancet*, **1** : 461, 1960.
5. BESSMAN, S. P., Ammonia metabolism in animals. A symposium on inorganic nitrogen metabolism, W. D. McElroy et B. Glass, éd., p. 408, *Johns Hopkins Press*, Baltimore, 1956.
6. BESSMAN, S. P., et BRADLEY, J. E., Uptake of ammonia by muscle : its implications in ammoniagenic coma, *New Engl. J. Med.*, **253** : 1143, 1955.
7. BICKFORD, R. G., et BUTT, H. R., Hepatic coma : The electroencephalographic pattern, *J. Clin. Invest.*, **34** : 790, 1955.
8. BOLLMAN, J. L., MANN, F. C., et MAGATH, T. B., Studies on physiology of liver VIII : Effect of total removal of the liver on the formation of urea, *Amer. J. Physiol.*, **69**, 371, 1924.
9. BORNSTEIN, A., et RÆSE, H. F., Über Ammoniakbildung aus Aminosäuren in über Lebenden Organen, *Biochem. Z.*, **212** : 127, 1929.
10. BROWN, R. H., DUDA, G. D., KORKES, S., et HANDLER, P., A colorimetric micromethod for the determination of ammonia : the ammonia content of rat tissues and human plasma, *Arch. Biochem.*, **66** : 301, 1957.
11. CLOCHE, R., Étude électro-encéphalographique de quelques cas de coma hépatique, *Presse méd.*, **65** : 135, 1957.
12. CONN, H. O., Ammonia tolerance in liver disease, *J. Lab. Clin. Med.*, **55** : 855, 1960.
13. CONTAMIN, F., L'encéphalopathie porto-cave, *Presse méd.*, **67** : 1607, 1959.
14. CONTI, A., et MAZZEO, F., Considerazioni fisiopatologiche e terapeutiche su alcuni casi di coma epatico insorto in pazienti cirrotici sottoposti ad intervento chirurgico, *Policlin. [chir.]*, **64** : 411, 1957.
15. CONWAY, E. J., Microdiffusion analysis and volumetric error, 4^e éd., *Crosby Lockwood & Son, Ltd.*, Londres, 1957.
16. CROFTAN, A. C., Hepatic insufficiency : its causes, recognition, significance and treatment, *Med. Rec.*, **69** : 653, 1906.
17. DE GROOTE, J., et VANDENBROUCKE, J., Classification étiopathogénique de divers cas de précoma et coma hépatiques, *Acta gastroent. belg.*, **22** : 265, 1959.
18. DE SCHEPPER, P., Troubles de la conscience au cours d'affections hépatiques, *Acta gastroent. belg.*, **21** : 267, 1958.
19. DUDA, G. D., et HANDLER, P., Kinetics of ammonia metabolism *in vivo*, *J. Biol. Chem.*, **232** : 303, 1958.
20. EISEMAN, B., BAKEWELL, W., et CLARK G. M., Studies in ammonia metabolism : 1. Ammonia metabolism and glutamate therapy in hepatic coma, *Amer. J. Med.*, **20** : 890, 1956.
21. EISEMAN, B., LINDEMAN, G. M., et CLARK, G. M., Clinical evaluation of the ammonium citrate test for determining the patency of a porta-caval shunt, *J. Lab. Clin. Med.*, **48** : 579, 1956.
22. FARQUHAR, J. D., STROKES J., jr, WHITLOCK, C. M. jr, BLUEMLE, L. W. jr, et GAMBESCIA, J. M., Studies on the use of aureomycin in hepatic disease III. Note on aureomycin therapy in hepatic coma, *Amer. J. Med. Sci.*, **220** : 166, 1950.
23. FAZEKAS, J. F., TICKTIN, H. E., EHRLMANTRAUT, W. R., et ALMAN, R. W., Cerebral metabolism in hepatic insufficiency, *Amer. J. Med.*, **21** : 843, 1956.
24. FOLEY, J. M., WATSON, C. W., et ADAMS, R. D., Significance of the electroencephalographic changes in hepatic coma, *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, **75** : 161, 1950.
25. FOLIN, O., DENIS, W., The origin and significance of the ammonia in the portal blood, *J. Biol. chem.*, **11** : 161, 1912.
26. FONTÈS, G., Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **8** : 497, 1926.
27. GABUZDA, G. J., jr, PHILLIPS, G. B., et DAVIDSON C. S., Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of the liver given cation-exchange resins, *New Engl. J. Med.*, **246** : 124, 1952.
28. GAUSTAD, V., Transient hepatargy, *Acta Med. Scand.*, **135** : 354, 1949.
29. GIGES, B., DEIN, H. L., SBOROV, V. M., SELIGSON, D., et HOWARD, J. M., Experimental hepatic coma, *Surg., Gynec. and Obst.*, **97** : 763, 1953.
30. GLEY, E., Traité élémentaire de physiologie, 3^e éd., *Baillières et Fils*, Paris, 1913.
31. GREENSTEIN, J. P., WINITZ, M., GULLINO, P., et BIRNBAUM, S. M., The prevention of ammonia toxicity by l-arginine and related compounds, *Arch. Biochem.*, **59** : 302, 1955.
32. HAHN, M., MASSEN, O., NENCKI, M., et PAVLOV, I., Die Ecksische Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus, *Arch. f. exper. Path. Pharmac.*, **32** : 161, 1893.
33. HARKINS, H. N., et LONG, C. N. H., Metabolic changes in shock after burns, *Amer. J. Physiol.*, **144** : 661, 1945.
34. HENRIQUES, V., et GOTTLIEB, E., Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes, *Z. physiol. Chem.*, **138** : 254, 1924.

35. HORSELEY, J. S., DE COSSE, J. J., HOOD, M., SAGER, N., RANDALL, H. T., et ROBERTS, K. E., Elevation of the blood ammonia in hæmorrhagic shock, *Ann. Surg.*, **146** : 949, 1957.
36. JACQUEZ, J. A., POPPELL, J. W., VANAMEE, P., LAWRENCE, W. jr, et ROBERTS, K. E., The significance of partial pressure of ammonia in ammonia toxicity, *Clin. Res. Proc.*, **5** : 20, 1957.
37. JOUANY, J. M., et REYNIER, M., Une mesure de l'ammoniémie par diffusion, *Presse méd.* **67** : 54, 1959.
38. KARR, N. W., et HENDRICKS, E. L., The toxicity of intravenous ammonium compounds, *Amer. J. Med. Sci.*, **218** : 302, 1949.
39. KIRK, E., Amino acid and ammonia metabolism in liver diseases, *Acta Med. Scand. (suppl.)*, **77** : 1, 1936.
40. LABBY, D. H., Hepatic coma : prophylaxis and management, *Amer. J. Dig. Dis.*, **3** : 126, 1958.
41. LABORIT, H., WEBER, B., JOUANY, J., NIAUSSAT, P., et BARON, C., Le métabolisme de l'ammoniaque et ses perturbations : importance thérapeutique des sels de l'acide aspartique (résumé d'une étude expérimentale et clinique), *Presse méd.*, **66** : 2125, 1958.
42. LAIDLAW, J., READ, A. E., et SHERLOCK, S., Morphine tolerance in hepatic cirrhosis, *Gastroenterology*, **40** : 389, 1961.
43. LAWRENCE, W., jr, SCHWARTZ, A. E., ROBERTS, K. E., et RANDALL, H. T., Tolerance of eviscerotomized dogs to exogenous ammonium salts, *Surg. Forum*, **8** : 239, 1957.
44. MANN, J. D., BOLLMAN, J. L., HUIZENGA, K. A., FARRAR, T., et GRINDLAY, J. H., Blood ammonia : experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation, *Gastroenterology*, **27** : 399, 1954.
45. MATTHEWS, S. A., Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs, *Amer. J. Physiol.*, **59** : 459, 1922.
46. McDERMOTT, W. V., jr, A simple discriminatory test for upper gastro-intestinal hæmorrhage, *New Engl. J. Med.*, **257** : 1161, 1957.
47. McDERMOTT, W. V., jr, Metabolism and toxicity of ammonia, *New Engl. J. Med.*, **257** : 1076, 1957.
48. McDERMOTT, W. V., jr, WAREHAM, J., et RIDDELL, A. G., Treatment of « hepatic coma » with L-glutamic acid, *New Engl. J. Med.*, **253** : 1093, 1955.
49. MCKHANN, G. M., et TOWER, D. B., Ammonia toxicity and cerebral oxidative metabolism, *Amer. J. Physiol.*, **200** : 420, 1961.
50. NAJARIAN, J. S., et HARPER, H. A., Comparative effect of arginine and monosodium glutamate on blood ammonia, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **92** : 560, 1956.
51. NAJARIAN, J. S., JEW, J., DAKIN, R. L., HARPER, H. A., QUINNELL, C. M., et McCORKLE, H. J., Control of ammonia production in the colon with neomycin enemas, *Arch. Surg.*, **78** : 844, 1959.
52. NASH, T. P., et BENEDICT, S. R., The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of acid neutralization in the animal organism, *J. Biol. Chem.*, **48** : 463, 1921.
53. NELSON, R. M., et SELIGSON, D., Studies of blood ammonia in normal and shock states, *Surgery*, **34** : 1, 1953.
54. NENCKI, M., PAVLOV, I., et ZALESKI, J., Über den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugetieren, *Arch. f. exp. Path. u. Pharmac.*, **37** : 26, 1896.
55. PARNAS, J. K., et HELLER, J., Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? *Bull. soc. chim. biol.*, **9** : 76, 1927.
56. PARSONS-SMITH, B. G., SUMMERSKILL, W. H. J., DAWSON, A. M., et SHERLOCK, S., The encephalograph in liver disease, *Lancet*, **11** : 867, 1957.
57. PEARL, D. C., et McDERMOTT, W. V., jr, A vulnerable and rate-limiting step in urea synthesis in patients with hyperammoniemia, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **97** : 440, 1958.
58. PHEAR, E. A., RUEBNER, B., SHERLOCK, S., et SUMMERSKILL, W. H. J., Methionine toxicity in liver disease and its prevention by chlortetracycline, *Clin. Sci.*, **15** : 93, 1956.
59. PHEAR, E. A., SHERLOCK, S., et SUMMERSKILL, W. H. J., Blood ammonium levels in liver diseases and « hepatic coma », *Lancet*, **1** : 836, 1955.
60. PHILLIPS, G. B., SCHWARTZ, R., GABUZDA, G. J., jr, et DAVIDSON, C. S., The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances, *New Engl. J. Med.*, **247** : 239, 1952.
61. POLONOVSKI, M., BOULANGER, P., et BIZARD, G., Formation d'ammoniaque aux dépens des acides aminés dans le rein du chien *in vivo*, *C. R. Acad. Sci.*, **198** : 1815, 1934.
62. RAPPAPORT, A. M., Experimental ischemia of the liver and hepatic coma, Trans. 10th Conf. on Liver Injury, p. 150, *Josiah Macy jr. Foundation*, mai 1951.
63. RAPPAPORT, A. M., LOTTO, W. N., et LOUGHEED, W. M., Experimental hepatic ischaemia, *Ann. Surg.*, **140** : 695, 1954.
64. READ, A. E., LAIDLAW, J. L., HASLAM, R., et SHERLOCK, S., Le chlorothiazide dans les affections hépatiques, *Arch. Mal. Appar. digest.*, **47** : 937, 1958.
65. RECKNAGEL, R. O., et POTTER, V. R., Mechanism of the ketogenic effect of ammonium chloride, *J. Biol. Chem.*, **191** : 263, 1951.
66. RIDDELL, A. G., et McDERMOTT, W. V., jr, Hepatic coma, *Lancet*, **1** : 1263, 1954.
67. ROBERTS, K. E., THOMPSON, F. G., POPPELL, J. W., et VANAMEE, P., Respiratory alkalosis accompanying ammonium toxicity, *J. Appl. Physiol.*, **9** : 367, 1956.
68. ROGER, S., et STAHL, J., Corrélation entre l'épreuve d'ammoniémie provoquée et l'histopathologie hépatique, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **146** : 1786, 1952.
69. SALASKIN, S., Über das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht und die Rolle der Leber in Stoffwechsel stickstoffhaltiger Substanzen, *Z. physiol. Chem.*, **25** : 449, 1898.
70. SEEGMILLER, J. E., SCHWARTZ, R., et DAVIDSON, C. S., The plasma « ammonia » and glutamine content in patients with hepatic coma, *J. Clin. Invest.*, **33** : 984, 1954.
71. SELIGSON, D., et SELIGSON H., A microdiffusion method for the determination of nitrogen liberated as ammonia, *J. Lab. Clin. Med.*, **38** : 324, 1951.
72. SHERLOCK, S., Coma et précoma hépatiques (encéphalopathie porto-cave), *Rev. Int. Hépat.* **6** : 887, 1956.
73. SHERLOCK, S., Pathogenesis and management of hepatic coma, *Amer. J. Med.*, **24** : 805, 1958.
74. SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H. J., et DAWSON, A. M., The treatment and prognosis of hepatic coma, *Lancet*, **11** : 689, 1956.

75. SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H. J., WHITE, L. P., et PHEAR E. A., Portal-systemic encephalopathy : neurological complications of liver disease, *Lancet*, 11 : 453, 1954.
76. SILEN, W., HARPER, H. A., MAWDSLEY, D. L., et WEIRICH, W. L., Effect of antibacterial agents on ammonia production within the intestine, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 88 : 138, 1955.
77. SINGH, I. D., BARCLAY, J. A., et COOKE, W. T., Hepatic coma, *Lancet*, 11 : 335, 1954.
78. SINGH, I. D., BARCLAY, J. A., et COOKE, W. T., Blood ammonia levels in relation to hepatic coma and the administration of glutamic acid, *Lancet*, 1 : 1004, 1954.
79. SNELL, A. M., et BUTT, H. R., Hepatic coma : observations bearing on its nature and treatment, *Trans. Ass. Amer. Physicians*, 56 : 321, 1941.
80. STAHL, J., BOCKEL, R., L'ammoniémie posthémorragique. Sa valeur dans le diagnostic des hémorragies digestives, *Rev. franç. Etudes clin. biol.*, 3 : 593, 1958.
81. STAHL, J., BOCKEL, R., IMLER, M., KURTZ, D., et ROHMER, F., Étude conjointe de l'ammoniémie artérielle et veineuse dans la cirrhose, *Rev. franç. Etudes clin. biol.*, 4 : 447, 1959.
82. TERNBERG, J. L., et HERSHEY, F. B., Colorimetric determinations of blood ammonia, *J. Lab. Clin. Med.*, 56, 766, 1960.
83. TOBE, B. A., The metabolism of the volatile amines, *Canad. Med. Ass. J.*, 84 : 767, 1961.
84. TYOR, M. P., OWEN, E. E., BERRY, J. N., et FLANAGAN, J. F., The relative role of extremity, liver and kidney as ammonia receivers and donors in patients with liver disease, *Gastroenterology*, 39 : 420, 1960.
85. VAN CAULÆRT, C., et DEVILLER, C., Ammoniémie expérimentale après ingestion de chlorure d'ammonium chez l'homme à l'état normal et pathologique, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 111 : 50, 1932.
86. VAN CAULÆRT, C., DEVILLER, C., et HALFF, M., Contribution à l'étude des cirrhoses de Laënnec. Toxicité de l'ammoniaque, *Presse méd.*, 41 : 217, 1933.
87. VARAY, A., CROSNIER, J., et MASSON, M., Étude critique de l'ammoniémie au cours des affections hépatiques, *Arch. Mal. Appar. digest.*, 45 : 5, 1956.
88. WALSH, J. M., Observations on the symptomatology and pathogenesis of hepatic coma, *Quart. J. Med.*, 20 : 421, 1951.
89. WARREN, K. S., et NATHAN, D. G., The passage of ammonia cross the blood-brain-barrier and its relation to blood pH, *J. Clin. Invest.*, 37 : 1724, 1958.
90. WARREN, K. S., et NEWTON, W. L., Portal and peripheral blood ammonia concentrations in germ-free and conventional guinea pigs, *Amer. J. Physiol.*, 197 : 717, 1959.
91. WATSON, C. J., The prognosis and treatment of hepatic insufficiency, *Ann. Intern. Med.*, 31 : 405, 1949.
92. WEBSTER, L. T., jr, et DAVIDSON, C. S., The effects of sodium glutamate on hepatic coma, *J. Clin. Invest.*, 35 : 191, 1956.
93. WEBSTER, L. T., jr, et DAVIDSON, C. S., Production of impending hepatic coma by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 91 : 27, 1956.
94. WEBSTER, L. T., jr, et DAVIDSON, C. S., Impending hepatic coma and increased blood ammonia concentrations during protein hydrolysate infusion, *J. Lab. Clin. Med.*, 50 : 1, 1957.
95. WEBSTER, L. T., jr, DAVIDSON, C. S., et GABUZDA, G. J., Effects on portal blood ammonium of administering nitrogenous substances to patients with chronic hepatic disease, *J. Lab. Clin. Med.*, 52 : 501, 1958.
96. WILHEMI, A. E., RUSSELL, J. A., ENGEL, M. G., LONG, C. N. H., Some aspects of the nitrogen metabolism of liver tissue from rats in hæmorrhagic shock, *Am. J. Physiol.*, 144 : 674, 1945.

(Une bibliographie plus complète sera fournie sur demande.)

(A suivre.)

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

(suite et fin)

Dinh Bao LINH et Didier DUFOUR

II. TRAVAIL EXPÉRIMENTAL

A. MODIFICATIONS NON SPÉCIFIQUES À LA GREFFE TUMORALE

1. Etude de l'influence de la greffe tumorale sur les glycoprotéines sériques

a) Introduction :

Des auteurs ont observé une augmentation notable du taux des polyosides liés aux protéines sériques dans plusieurs états pathologiques (24, 174, 187, 214 et 248). Une analyse plus détaillée des modifications que subissent les polyosides liés aux différentes fractions protéiques, démontre une similitude frappante entre l'arthrite et le cancer (217, 220 et 222), principalement au niveau de l'albumine. Dans un travail antérieur (59), nous avons déjà observé ce phénomène tout en suggérant l'existence d'une relation entre l'acquisition d'un pouvoir antigénique vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur de Walker, et l'augmentation du taux de polyosides liés à l'albumine sérique du rat porteur de la même tumeur. Pour faire suite à cette hypothèse, nous avons fait une étude des mouvements des glycoprotéines au cours du développement tumoral, comparant ces modifications avec celles de quelques maladies inflammatoires ; ceci dans le but de pouvoir déceler un changement biochimique caractéristique du cancer.

b) Matériel et méthodes :

Des rats mâles de souche Sprague-Dawley, pesant environ 200 g, sont divisés en quatre groupes expérimentaux (tableau VII).

* Cf. *Laval médical*, 34 : mars 1963.

TABLEAU VII

Groupes expérimentaux

GROUPES EXPÉRIMENTAUX	NOMBRE DE RATS	TRAITEMENTS
I. Témoin	10	Un ml de soluté salin par voie intramusculaire
II. Arthrite	10	Un ml de formol à 1% dans l'aponévrose plantaire
III. Inflammation	10	Un ml d'huile de croton dans le pneumoderme dorsal de Selye
IV. Tumeur de Walker	10	Un ml de suspension à 1:5 en soluté salin de cellules cancéreuses vivantes par voie intramusculaire

Les animaux du groupe II ont reçu une injection de un ml d'une solution à un pour cent de formol dans l'aponévrose plantaire ; ceux du groupe III, un ml d'huile de croton, introduit dans le pneumoderme dorsal de Selye renfermant environ 30 ml d'air ; ceux du groupe IV, un ml d'une suspension à 1:5 en soluté physiologique, de cellules cancéreuses vivantes provenant d'une tumeur de Walker, par voie intramusculaire. A des intervalles de 7, 14, 21, et 28 jours depuis le début de l'expérience, nous avons fait un prélèvement de sang, par voie jugulaire, chez tous les animaux. Le sérum obtenu est ensuite soumis à une détermination du taux des polyosides liés par la méthode au tryptophane (paragr. I, A, 4, a) et à une électrophorèse sur papier, suivie d'une analyse quantitative relative des glycoprotéines (paragr. I, A, 4, b).

c) Résultats :

Nous avons remarqué, en tout premier lieu, une légère augmentation du taux des polyosides

liés aux protéines sériques, chez les animaux porteurs de la tumeur de Walker, augmentation qui semble permanente tout le long de la croissance tumorale (tableau VIII). Si, dans les autres groupes, on n'a pas pu déceler de changement quantitatif absolu, nous avons par contre, constaté un remaniement important de la distribution proportionnelle de glycoprotéines (tableau IX). Chez les animaux présentant une inflammation

aiguë, la proportion sommaire des α_2 et β -glycoprotéines a atteint pratiquement le double du taux de ces deux fractions chez le témoin, tandis que les autres fractions ont subi un abaissement compensateur. Les arthritiques et les cancéreux, pour leur part, semblent montrer la même image ; en effet, on y a noté principalement une élévation de la teneur en polyosides associés à l'albumine. Mais la diminution au niveau des α -globulines et

TABLEAU VIII

Détermination quantitative des glycoprotéines sériques par la méthode au tryptophane à des intervalles différents de la maladie

GROUPES EXPÉRIMENTAUX	NOMBRE D'ANIMAUX PAR GROUPE	SEMAINES APRÈS LE DÉBUT DE L'EXPÉRIENCE			
		1	2	3	4
Témoin.....	10	1,86 $\pm$ 0,01*	1,85 $\pm$ 0,03	1,89 $\pm$ 0,02	1,85 $\pm$ 0,01
Arthrite.....	10	1,80 $\pm$ 0,03	1,85 $\pm$ 0,02	1,80 $\pm$ 0,03	1,83 $\pm$ 0,01
Inflammation.....	10	1,82 $\pm$ 0,01	1,86 $\pm$ 0,02	1,90 $\pm$ 0,03	1,90 $\pm$ 0,03
Tumeur de Walker.....	10	2,00 $\pm$ 0,02	2,04 $\pm$ 0,02	2,10 $\pm$ 0,03	2,00 $\pm$ 0,01

* Mg de polyosides par ml de sérum frais : Valeur moyenne $\pm$ écart type.

A noter une légère augmentation du taux des polyosides liés chez les cancéreux.

TABLEAU IX

Distribution proportionnelle des glycoprotéines sériques par la méthode de Koïw et Grönwall

GROUPES EXPÉRIMENTAUX	POURCENTAGE DES GLYCOPROTÉINES TOTALES**					NG DE POLYOSIDES PAR ML DE SÉRUM TOTAL*
	Albumine	α_1	α_2	β	γ	
Témoin.....	10,8	36,2	21,0	17,0	14,5	1,89 $\pm$ 0,02
Arthrite.....	19,4	32,9	18,5	18,0	11,3	1,80 $\pm$ 0,03
Inflammation.....	5,3	10,9	48,8	27,9	7,1	1,90 $\pm$ 0,13
Tumeur de Walker.....	15,1	28,3	19,6	26,9	10,0	2,10 $\pm$ 0,13

* Dosage par la méthode au tryptophane (10 par groupe).

** Déterminé par le densitographe Analytrol, valeur moyenne de trois analyses.

A noter : L'augmentation du taux total des polyosides sériques chez les rats porteurs d'une tumeur de Walker (t = 20).

Une augmentation en polyosides liés à l'albumine chez les arthritiques et les cancéreux, et un abaissement au niveau des α -globulines.

Un déplacement des polyosides vers les α_2 et β -globulines chez les rats ayant reçu l'huile de croton.

l'augmentation au niveau des β -globulines ont été beaucoup plus accentuées chez les animaux porteurs d'une tumeur de Walker (tableau IX et figure 2).

d) Discussion :

Ces résultats confirment donc les travaux effectués par d'autres chercheurs (84, 174, 187 et 222) en ce qui concerne la perturbation des glycoprotéines sériques dans les maladies inflammatoires.

Ils semblent démontrer une fois de plus que l'augmentation de la teneur en polysides liés à l'albumine n'est pas spécifique au cancer. Il

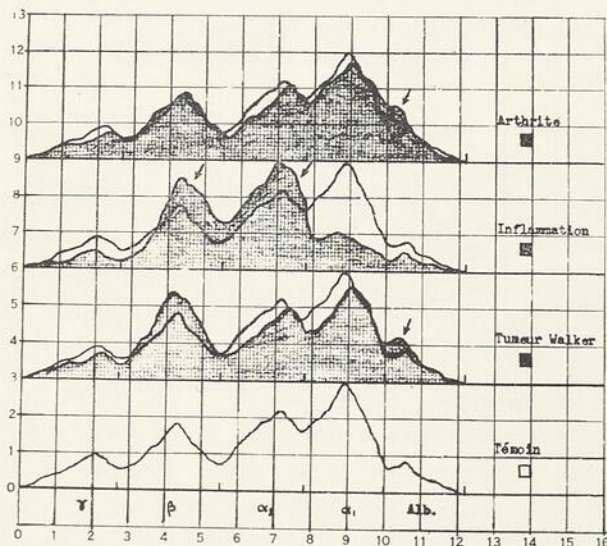


Figure 2. — Électrophorégrammes développés suivant la méthode de Koïw et Grönwall, illustrant la distribution proportionnelle des glycoprotéines sériques provenant des rats de différents groupes expérimentaux.

serait alors difficile d'associer les changements de glycoprotéines à l'apparition d'un pouvoir antigénique dans le sérum du rat porteur d'une tumeur (59). On est plutôt porté à admettre (24, 222 et 247) que ces changements au niveau des polysides liés ne seraient que des effets secondaires, non spécifiques, communs à différents états pathologiques, non pas exclusifs au cancer, mais qui peuvent cependant accentuer le caractère polysidique de l'antigène spécifique (153), décelé dans le sérum de rat porteur de la tumeur (59).

B. MODIFICATIONS SPÉCIFIQUES À LA GREFFE TUMORALE

1. *Etude de l'influence de la greffe tumorale sur le comportement antigénique du sérum de l'hôte*

a) Introduction :

Comme nous venons de le rapporter, la perturbation des glycoprotéines sériques n'est pas plus spécifique au cancer que d'autres changements biochimiques observés durant la croissance tumorale (3, 108, 122, 158 et 242). Par contre, plusieurs auteurs ont prétendu avoir mis en évidence un phénomène spécifique au cancer, à l'aide des méthodes immunologiques, soit la présence d'un facteur antigénique nouveau, dans le sérum de cancéreux (151, 152, 229 et 230). Des travaux que nous avons effectués semblent leur donner raison (59). Cependant, pour pouvoir objectiver la spécificité de l'antigène décelé, nous proposons dans cette expérience, l'étude immunologique de sérum cancéreux, utilisant comme terme de comparaison, pour démontrer la spécificité à la tumeur de ces changements immunologiques, le sérum d'animaux soumis aux différents états pathologiques et physiologiques.

b) Matériel et méthodes :

Cinquante rats mâles de souche Sprague-Dawley pesant environ 200 grammes sont divisés également en cinq groupes expérimentaux (tableau X).

La production de l'arthrite et de l'inflammation et la greffe tumorale se sont effectuées comme dans l'expérience précédente. Cependant, pour le groupe IV, l'hépatectomie partielle a été faite par enlèvement d'une partie du lobe médian, représentant environ 25 pour cent du poids total du foie. Quatre jours après le début de l'expérience, on prélève le sang par voie jugulaire et on fait l'autopsie de tous les animaux hépatectomisés dans le but d'apprécier l'influence de la régénération hépatique sur le comportement antigénique du sérum. D'autre part, les animaux porteurs de l'arthrite ou de l'inflammation sont sacrifiés au

TABLEAU X
Groupes expérimentaux

Groupes expérimentaux	Nombre d'animaux	Conditions expérimentales	Temps de prélèvement du sérum
I. Témoin	10		4 ^e , 6 ^e 28 ^e jours
II. Arthrite	10	Un ml de formol dans l'aponévrose plantaire	6 ^e jour
III. Inflammation	10	Un ml d'huile de croton dans le pneumoderme dorsal	6 ^e jour
IV. Régénération hépatique	10	Hépatectomie partielle (25% du poids total)	4 ^e jour
V. Tumeur de Walker	10	Un ml de suspension à 1:5 en solution saline, de cellules cancéreuses vivantes par voie intramusculaire	28 ^e jour

sixième jour tandis que les animaux porteurs de la greffe tumorale le sont au bout de quatre semaines. On soumet ensuite le sérum à des réactions de précipitation en milieu gélifié et à l'immunoélectrophorèse, en présence de l'immunsérum antitumeur de Walker de lapins (paragr. I, B, 2) qui a été préalablement absorbé en série par le sérum de rat normal (paragr. I, B, 4, b).

c) Résultats :

A la fin de l'expérience, la greffe tumorale est réussie dans une proportion de 100 pour cent, le poids de la masse cancéreuse variant entre 59 et

73 grammes ; on remarque principalement une hypertrophie marquée du foie et de la rate. Des observations suivantes ont été soigneusement faites chez d'autres groupes : 1° l'arthrite provoquée par l'injection de formol devient permanente, et prend le caractère déformant qui gêne considérablement l'animal ; 2° l'inflammation produite par l'huile de croton progresse vers une forme subaiguë, la poche d'air étant pratiquement remplie d'exsudats et de débris cellulaires et l'animal perdant rapidement du poids. Cependant, à l'autopsie, on ne trouve pas de différence entre le poids frais du foie et de la rate de ces groupes et celui des organes correspondants du groupe témoin ; chez l'animal hépatectomisé, le foie est légèrement hypertrophique ; ce phénomène est cependant attribuable à la régénération compensatrice (tableau XI). La réaction de précipitation en milieu gélifié pour sa part, n'est positive qu'au niveau du sérum de rat porteur de la tumeur de Walker (figure 3) ; en effet, on note une absence complète des lignes de précipitation chez le sérum des animaux des autres groupes.

L'acquisition d'un pouvoir antigénique nouveau par le sérum cancéreux vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur, démontrée par les réactions d'anaphylaxie passive (59, 151 et 152), a été une fois de plus confirmée. L'absence de réaction dans d'autres états pathologiques ou physiologiques

TABLEAU XI

Illustration du syndrome foie-rate chez les rats porteurs d'une tumeur de Walker, et de la régénération hépatique chez les animaux ayant subi une hépatectomie partielle.

GROUPES EXPÉRIMENTAUX*	RÉACTION DE PRÉCIPITATION POSITIVE	FOIE **		RATE **		TUMEUR **	
		Poids frais absolu	Poids frais %	Poids frais absolu	Poids frais %	Poids frais absolu	Poids frais %
Témoin (10)	0/10	8,5 ± 0,2	4,0 ± 0,3	0,60 ± 0,05	0,28 ± 0,02		
Arthrite (10)	0/10	8,7 ± 0,3	4,1 ± 0,2	0,62 ± 0,04	0,30 ± 0,02		
Inflammation (10)	0/10	8,3 ± 0,5	4,3 ± 0,1	0,68 ± 0,04	0,35 ± 0,03		
Foie régénéré (10)	0/10	9,1 ± 0,3	4,5 ± 0,2	0,63 ± 0,05	0,32 ± 0,03		
Tumeur de Walker (10)	10/10	12,9 ± 0,5	5,2 ± 0,4	2,10 ± 0,20	0,87 ± 0,13	64,0 ± 3,8	30,2 ± 2,1

* Les chiffres entre les parenthèses représentent le nombre d'animaux par groupe.

** Les valeurs sont exprimées en grammes : poids moyen ± écart type.

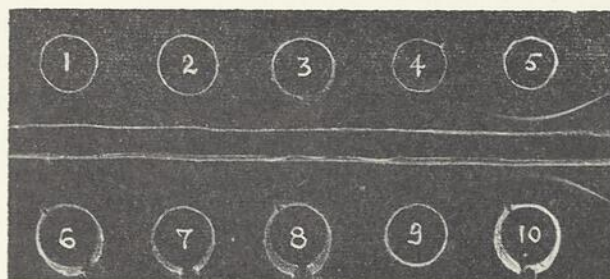


Figure 3. — Réaction de précipitation en milieu gélifié mettant en évidence la spécificité antigénique du sérum de rat porteur de la tumeur de Walker.

Cuve centrale : Immunsérum antitumeur de Walker, purifié par absorption en série sur le sérum de rat normal.

Cuves 1 et 6 : Sérum de rat normal.

Cuves 2 et 7 : Sérum de rat arthritique.

Cuves 3 et 8 : Sérum de rat souffrant d'une inflammation aiguë.

Cuves 4 et 9 : Sérum de rat ayant subi une hépatectomie partielle.

Cuves 5 et 10 : Sérum de rat porteur d'une tumeur de Walker depuis quatre semaines.

A noter : Seul le sérum de rat cancéreux possède un pouvoir antigénique vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur de Walker.

(régénération hépatique) laisse voir donc, une spécificité immunologique relativement étroite. Nous avons, en outre, déterminé, par immuno-électrophorèse, la nature de l'antigène sérique qui semble se localiser dans la fraction albumine, d'après l'immunoélectrophorégramme développé dans les mêmes conditions expérimentales de milieu gélifié, d'ampérage et de durée et aussi avec une quantité identique du même sérum (figure 4).

d) Discussion :

D'après ces résultats, le changement de comportement antigénique de l'albumine sérique ne peut être attribué qu'à la présence de la masse tumorale en croissance. Aucun sérum, provenant des rats soumis aux conditions pathologiques ou physiologiques illustrées dans l'expérience, ne montre une trace de réaction antigénique, spécifique avec l'immunsérum antitumeur. Cette albumine anormale semble donc, acquérir une spécificité antigénique étroite à la tumeur de Walker. Si les modifications observées au niveau de la teneur en polysides liés, de la rotation optique, et du métabolisme de l'albumine sérique ne constituent pas une preuve évidente d'un phénomène spécifique au cancer (116, 122 et 222), l'ensemble de toutes ces anomalies semble favoriser par contre l'hypothèse suivant laquelle la tumeur déclenche

un remaniement de la structure moléculaire de l'albumine pour mieux l'adapter à sa croissance exagérée. Ce remaniement est concrétisé par l'existence d'une relation antigénique étroite entre l'albumine sérique de rat porteur d'une tumeur de Walker et l'immunsérum antitumeur correspondant (59).

2. Etude de l'influence de la greffe tumorale sur le comportement antigénique du foie de l'hôte

a) Introduction :

Dans un travail antérieur (57 et 61), nous avons rapporté l'existence d'une relation antigénique

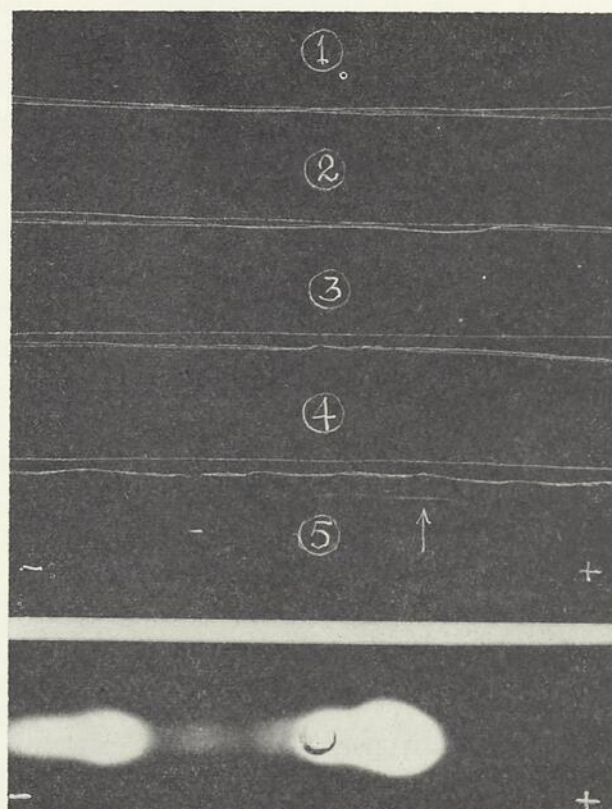


Figure 4.

Cuves longitudinales : Immunsérum antitumeur de Walker purifié par absorptions successives sur le sérum de rat normal.

Cuve 1 : Sérum de rat normal.

Cuve 2 : Sérum de rat arthritique.

Cuve 3 : Sérum de rat souffrant d'une inflammation aiguë.

Cuve 4 : Sérum de rat ayant subi une hépatectomie partielle.

Cuve 5 : Sérum de rat porteur d'une tumeur de Walker depuis quatre semaines.

On remarque que l'arc de précipitation produit par le sérum du rat cancéreux, se localise au niveau de l'albumine (voir flèche), qui est identifiée dans une électrophorèse séparée et réalisée dans les mêmes conditions expérimentales et avec le même sérum.

naturelle entre le foie et la tumeur de Walker et l'exaltation de cette relation par la présence de la tumeur. Ce changement quantitatif favorise l'hypothèse que l'antigène tumoral apparaît abondamment dans le foie de rat porteur de la tumeur. Nous venons aussi de démontrer que l'antigène spécifique à la tumeur de Walker décelé dans le sérum, semble être localisé dans la fraction électrophorétique albumine. Or, d'après plusieurs auteurs (51, 85, 140, 173 et 193), l'albumine sérique est biosynthétisée directement par les cellules hépatiques ; il serait alors logique de penser que le foie pouvait contenir l'antigène tumoral décelé dans le sérum de rat porteur d'une tumeur de Walker.

b) Matériel et méthodes :

Vingt rats mâles de souche Sprague-Dawley pesant environ 250 grammes dont dix normaux et dix porteurs d'une tumeur de Walker greffée depuis quatre semaines, ont été sacrifiés par décapitation. Le foie est rapidement perfusé jusqu'à disparition complète des traces de sang. On procède ensuite à une extraction totale des protéines solubles suivant la méthode de Kessel (paragr. I, A, 2). Une partie des extraits solubles tissulaires ainsi obtenus est destinée à des opérations d'isolement protéique (technique de Cohn, paragr. I, A, 1, a), qui servira plus tard de solution antigénique dans les réactions d'anaphylaxie locale chez le cobaye (d'après Ovary, paragr. I, B, 4, a), tandis que l'autre partie est utilisée dans les réactions immunologiques de précipitation en milieu gélifié (paragr. I, B, 4, c). Nous nous sommes servi du même immunosérum antitumeur de Walker employé dans l'étude du sérum de rat cancéreux, afin de pouvoir comparer étroitement la nature des antigènes décelés à ces différents endroits. Pour éliminer les anticorps non spécifiques dans l'immunosérum, qui se sont formés à partir des impuretés dans l'extrait tumoral soluble, nous les avons précipités par absorption en série (paragr. I, B, 4, b) à l'aide d'extraits solubles de foie normal : le surnageant résultant de cette opération, constituant l'immunosérum antitumeur purifié utilisé dans la détection de l'antigène tumoral.

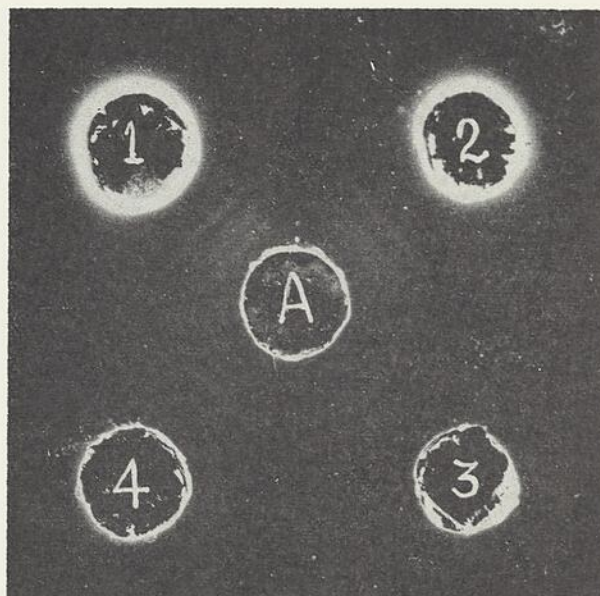


Figure 5.

Cuve centrale A : Immunosérum antitumeur.

Cuves 1 et 2 : Extrait de foie de rat porteur de la tumeur.

Cuves 3 et 4 : Extrait de foie normal.

c) Résultats :

Nous pouvons observer dans la figure 5 que l'immunosérum antitumeur total contient des anticorps non spécifiques qui réagissent aussi bien avec l'extrait de foie normal qu'avec le foie du rat cancéreux. Ce dernier montre cependant une bande de précipitation de plus, qui semble être spécifique à la tumeur. La présence de cet antigène spécifique est mise en évidence dans la figure 6.

En effet, par suite de la purification de l'immunosérum à l'aide de l'extrait hépatique normal, les bandes de précipitation dues à l'espèce ont disparu ; on distingue alors facilement l'antigène du foie du rat porteur qui réagit spécifiquement avec les anticorps antitumeur purifiés. Chez les dix rats normaux, aucun des extraits hépatiques ne possède cette activité antigénique ; par contre, ceux qui proviennent des rats porteurs d'une tumeur de Walker depuis quatre semaines, montrent tous une forte réaction vis-à-vis de l'immunosérum antitumeur. Nous avons démontré en outre, par les réactions d'anaphylaxie passive locale chez le cobaye que seule la fraction non précipitable par le sulfate d'ammonium à 2,5 M de l'ex-

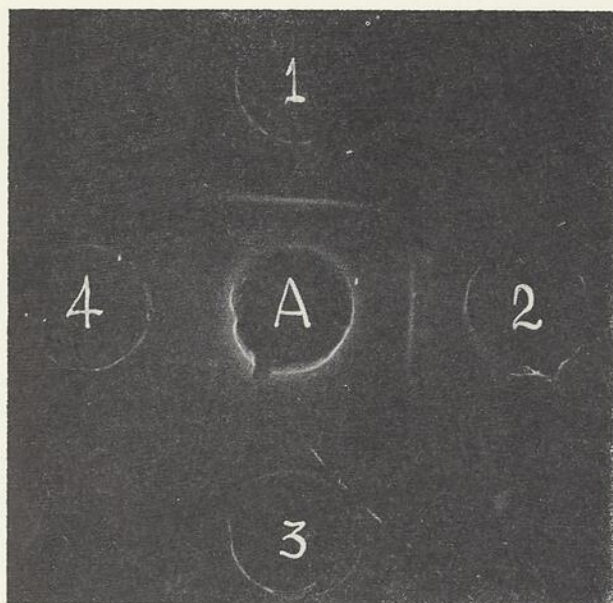


Figure 6.

Cuve centrale A : Immunsérum antitumeur purifié par absorption en série sur l'extrait hépatique normal.

Cuves 1 et 2 : Extrait de foie de rat porteur de la tumeur.

Cuves 3 et 4 : Extrait de foie normal.

trait hépatique cancéreux, possède ce pouvoir antigénique propre à la tumeur de Walker (figure 7) ; l'immunsérum utilisé dans cette étude provient soit de la purification par absorption en série, soit du fractionnement par précipitation saline, où seules les γ -globulines extraites seront employées (paragr. I, A, 1, a, iii).

Pour éliminer la possibilité d'une différence antigénique d'ordre quantitatif, nous avons injecté à des cobayes passivement immunisés, des doses croissantes d'extrait de foie normal, mais

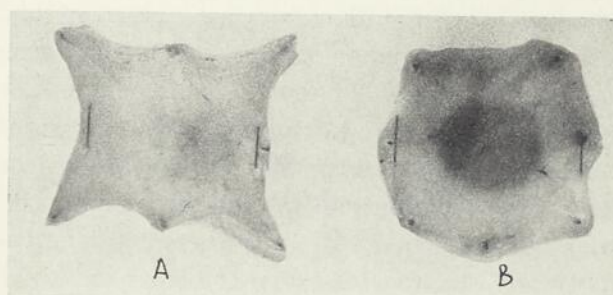


Figure 7.

A. Antigène : Fraction précipitable par le sulfate d'ammonium à 2,05 M de l'extrait hépatique cancéreux.

B. Antigène : Fraction non précipitable par le sulfate d'ammonium à 2,05 M de l'extrait hépatique cancéreux.

Anticorps : Immunsérum antitumeur de Walker, purifié par absorptions successives à l'aide d'extrait hépatique normal.

aucun de ces essais n'a donné de réaction positive.

d) Discussion :

L'ensemble de ces résultats semble donc appuyer fortement l'hypothèse de l'origine hépatique de l'antigène tumoral décelé dans le sérum de rat porteur d'une tumeur de Walker depuis un mois. L'existence de la relation antigénique foie-tumeur d'une part et l'hypertrophie hépatique observée chez les cancéreux d'autre part, constituent une preuve évidente de la participation du foie dans la croissance tumorale. En effet, des travaux importants (4, 57, 61, 66, 127, 155, 190 et 192), effectués dans le but de déterminer le rôle hépatique durant la cancérogénèse, ont aussi démontré indiscutablement l'interrelation entre le foie et la tumeur, tant au niveau de la croissance tissulaire qu'à celui du métabolisme cellulaire. Pour se développer, la masse cancéreuse a ainsi besoin de substances nutritives apportées par la circulation sanguine. Le foie est l'endroit de transformation et d'emménagement et le principal fournisseur de ces substances nutritives. L'apparition de l'antigène tumoral dans le foie semble donc appuyer l'hypothèse suivant laquelle, la tumeur induit des changements radicaux au niveau de la structure des acides ribonucléiques et des mitochondries des cellules hépatiques (5), commandant alors la biosynthèse de protéines anormales capables de répondre aux requisites métaboliques de la tumeur en croissance.

3. Etude de la nature de l'antigène décelé dans le foie de l'hôte

a) Introduction :

Pour compléter l'expérience précédente, où nous avons réussi à localiser le pouvoir antigénique spécifique dans la fraction protéique non précipitable par le sulfate d'ammonium à 2,05 M, nous avons entrepris une étude qualitative de cet antigène à l'aide de l'immunoélectrophorèse et de la double diffusion en milieu gélifié, afin de déterminer sa nature protéique, son comportement électrophorétique et immunologique, en

comparaison avec l'antigène spécifique trouvé dans le sérum et dans la tumeur.

b) Matériel et résultats :

Le protocole expérimental, le mode d'extraction des protéines tissulaires solubles et l'immunsérum employé ont été les mêmes que dans l'expérience précédente. Cependant nous avons procédé à une électrophorèse sur gélose telle que décrite au paragraphe I, A, 1, b, iii ; une fois l'opération finie, nous avons divisé la plaque de gélose en deux portions dont l'une est immédiatement fixée à l'alcool acétique, afin de localiser les fractions protéiques séparées et déposées à différents endroits, tandis que l'autre est destinée à des réactions immunologiques, par double diffusion, en présence de l'immunsérum purifié. La figure 8 illustre bien la nature albuminoïde de l'antigène tumoral décelé dans le foie de rat porteur de la tumeur de Walker. En effet, l'arc de précipitation correspond exactement à la mobilité électrophorétique de l'albumine, comme nous pouvons le constater à l'aide de l'électrophorégramme de l'extrait hépatique soluble, coloré à l'amido-Schwartz.

La réaction immunochimique en gélose pour sa part, a révélé la parenté des bandes de pré-

cipitation du sérum et du foie du rat cancéreux ; elle a démontré en outre l'identité de l'antigène tumoral décelé à ces endroits (figure 9).

On remarque que les bandes de précipitation se joignent à chaque coin : preuve de l'identité de réaction (126).

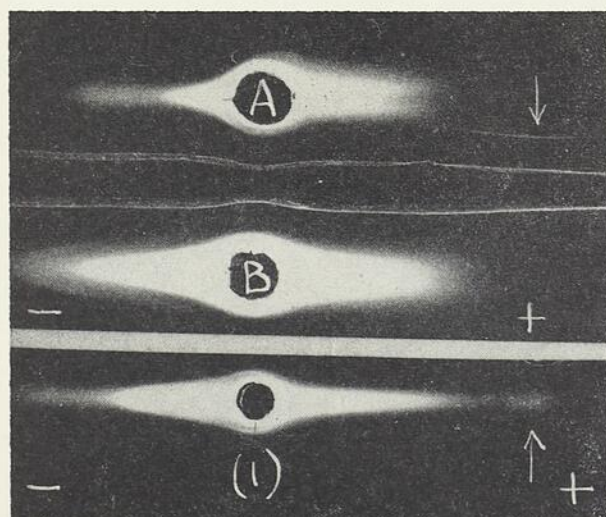


Figure 8.

Cuve longitudinale : Immunsérum antitumeur purifié.
Cuve A : Extrait hépatique de rat porteur de la tumeur.
Cuve B : Extrait hépatique de rat normal.
(1) : Électrophorégramme de l'extrait hépatique montrant la mobilité électrophorétique de l'albumine (voir flèche).

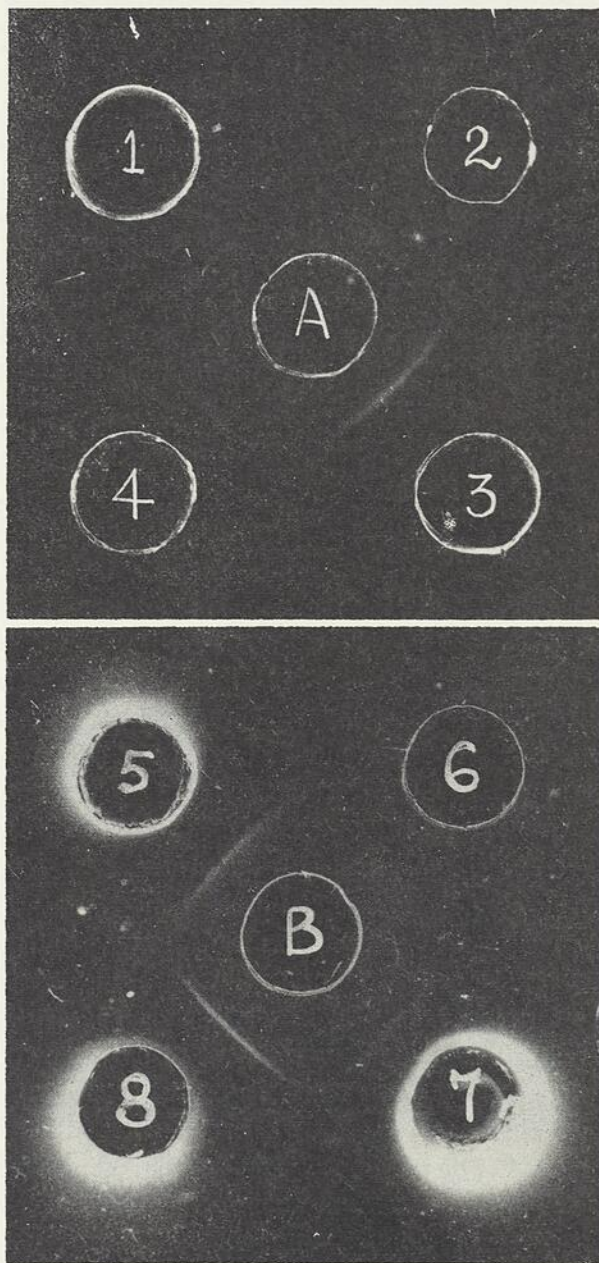


Figure 9.

Cuves centrales A et B : Immunsérum antitumeur de Walker, purifié par absorptions successives.
Cuve 1 : Sérum de rat normal.
Cuves 2 et 6 : Extrait hépatique normal.
Cuves 3 et 7 : Extrait de foie de rat porteur de la tumeur.
Cuves 4 et 8 : Sérum de rat porteur.
Cuve 5 : Extrait de la tumeur de Walker.

c) Discussion :

L'absorption successive des anticorps anti-espèce dans l'immunsérum antitumeur, a ainsi permis une étude plus rigoureuse de la nature de l'antigène cancéreux. Les résultats obtenus répondent déjà en grande partie à la question soulevée au début de ce chapitre, à savoir la présence de cet antigène dans le foie de rat porteur de la tumeur de Walker et la provenance hépatique de l'antigène tumoral décelé dans le sérum cancéreux. Le fait que la biosynthèse de l'albumine sérique s'effectue principalement au niveau de cellules hépatiques (140, 173 et 193) et que l'antigène spécifique à la tumeur de Walker, retracé dans le foie et le sérum, est de nature albuminoïde, constitue encore un autre argument qui favorise l'hypothèse de l'origine hépatique de l'antigène spécifique.

*4. Etude de la spécificité de l'antigène tumoral décelé dans le foie de l'hôte**a) Introduction :*

Des études immunologiques faites au niveau du sérum, ont révélé la présence d'un nouveau facteur, chez les rats nouveau-nés, les embryons de rat, les rates gestantes, et aussi chez les rats porteurs d'une grosse tumeur. Ce facteur, associé à la reproduction et à la synthèse tissulaire, n'est évidemment pas spécifique au cancer (44, 45 et 107). L'antigène tumoral, au contraire, n'a pas été décelé dans le sérum de rats qui se trouvent dans les conditions physiologiques mentionnées plus haut. Nos expériences sur le sérum de rat porteur de la tumeur l'ont bien démontré. Toutefois, il nous semble nécessaire d'effectuer une étude comparée du comportement antigénique du foie de rat cancéreux et de celui d'animaux dans différents états physiologiques et pathologiques vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur.

b) Matériel et méthodes :

Vingt-huit rats mâles et femelles de souche Sprague-Dawley ont été répartis également en sept groupes dont chacun représente un état physiologique ou pathologique déterminé, et qui sont :

I. Embryons de rat de 20 jours ; II. rats nouveau-nés ; III. rates gestantes ; IV. rats partiellement hépatectomisés (25 pour cent du poids total) depuis 72 heures ; V. rats porteurs d'une tumeur de Walker depuis 28 jours ; VI. rats porteurs d'arthrite à la formoline, provoquée expérimentalement depuis six jours ; VII. rats ayant reçu depuis six jours une injection d'huile de croton dans une poche d'air dorsale, et qui présentent alors une inflammation aiguë.

Tous les animaux sont sacrifiés par décapitation. Le foie est soigneusement perfusé avec une quantité abondante de sérum physiologique. La technique de Kessel (paragr. I, A, 2) est alors utilisée pour extraire les protéines solubles hépatiques.

L'immunsérum antitumeur de Walker, purifié par absorption en série, à l'aide de l'extrait hépatique normal, sert ensuite de réactif dans l'identification de l'antigène tumoral, par la réaction de précipitation en milieu gélifié, et par l'immunoélectrophorèse.

c) Résultats :

Le phénomène se produit ici de la même façon que celui noté au cours de l'étude du sérum de rat cancéreux : seul l'extrait hépatique provenant de rat porteur de la tumeur de Walker, montre un pouvoir antigénique évident en présence de l'immunsérum antitumeur (figures 10, 12 et 13) ; la réaction reste négative avec tous les autres extraits hépatiques, même si on augmente leur concentration en azote protéique, jusqu'à dix fois plus élevée que celle du foie de rat cancéreux.

La méthode proposée par Ouchterlony lui-même pour faciliter l'analyse des bandes de précipitation en gélose, a permis de démontrer clairement l'absence de parenté antigénique entre l'extrait du foie normal ou du foie de rat porteur d'une inflammation aiguë, et l'extrait du foie de rat porteur de la tumeur, lorsqu'il s'agit de la réaction avec l'immunsérum antitumeur purifié (figure 11). L'immunoélectrophorèse a révélé, par contre, la nature albuminoïde de l'antigène tumoral décelé (figures 12 et 13).

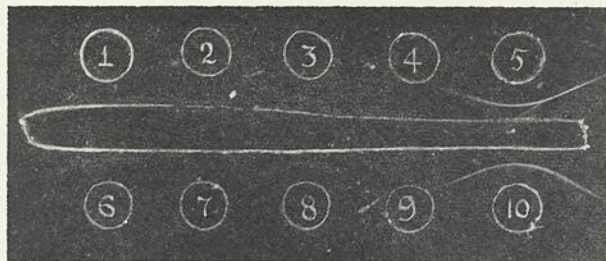


Figure 10. — Réaction de précipitation en gélose illustrant la spécificité de l'antigène tumoral décelé dans le foie de rat porteur de la tumeur de Walker.

Cuve longitudinale : Immunsérum antitumeur purifié.

Cuves 1 et 6 : Extrait soluble de foie normal.

Cuve 2 : Extrait hépatique soluble de rat nouveau-né.

Cuve 3 : Extrait hépatique soluble de rate gestante.

Cuve 4 : Extrait hépatique soluble de rat partiellement hépatectomisé.

Cuve 7 : Extrait hépatique soluble d'embryon de rat.

Cuve 8 : Extrait hépatique soluble de rat porteur d'une inflammation aiguë.

Cuve 9 : Extrait hépatique soluble de rat arthritique.

Cuves 5 et 10 : Extrait hépatique soluble de rat porteur de la tumeur de Walker.

A noter que l'antigène tumoral apparaît uniquement dans le foie de rat porteur de la tumeur de Walker.

d) Discussion :

Ces résultats ont confirmé, une fois de plus, la spécificité à la tumeur de Walker, de cet antigène hépatique. En effet, aucune des conditions biologiques et pathologiques n'a permis la détection d'une telle relation antigénique. Ceci dissocie donc l'antigène tumoral du facteur sérique découvert par Darcy et Heim (45 et 107), et probablement aussi du facteur hépatique de Sayre et ses collaborateurs (211), facteurs qui joueraient un rôle important dans la croissance tissulaire et dans la différenciation.

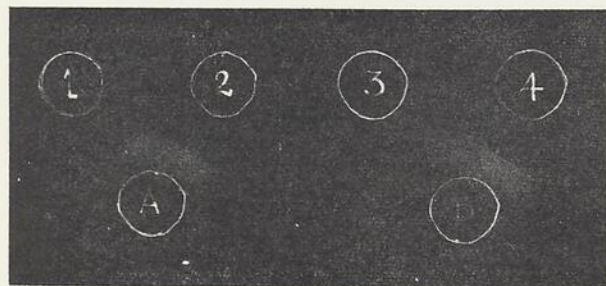


Figure 11. — Réaction de précipitation démontrant la spécificité de l'antigène décelé dans le foie de rat porteur de la tumeur de Walker.

Cuves A et B : Immunsérum antitumeur de Walker.

Cuve 1 : Extrait hépatique soluble de rat normal.

Cuve 3 : Extrait hépatique soluble de rat souffrant d'une inflammation aiguë.

Cuves 2 et 4 : Extrait hépatique soluble de rat porteur de la tumeur de Walker.

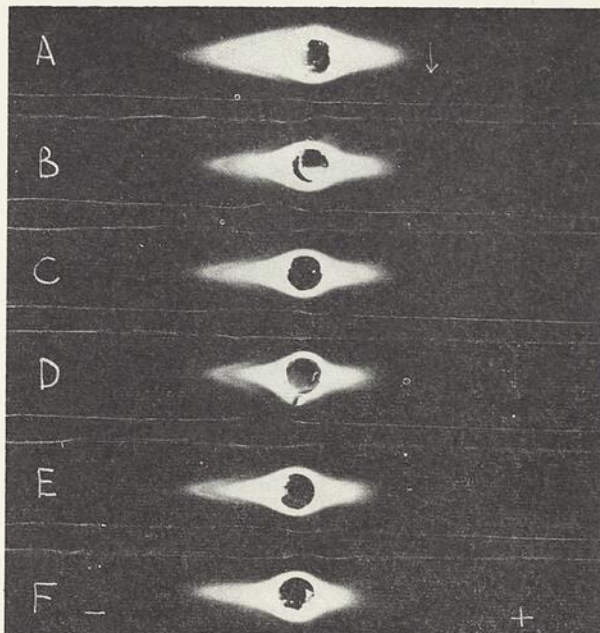


Figure 12. — Immunoélectrophorèse comparée, développée avec l'immunsérum antitumeur (cuves longitudinales) et les extraits hépatiques solubles de rat porteur de la tumeur de Walker (A) de rat normal (B) d'embryon de rat (C) de rat nouveau-né (D) de rate gestante (E) et de rat partiellement hépatectomisé (F). L'antigène tumoral apparaît très nettement (voir flèche) dans l'extrait hépatique soluble de rat porteur de la tumeur de Walker. On remarque que sa mobilité électrophorétique correspond exactement à celle de l'albumine.

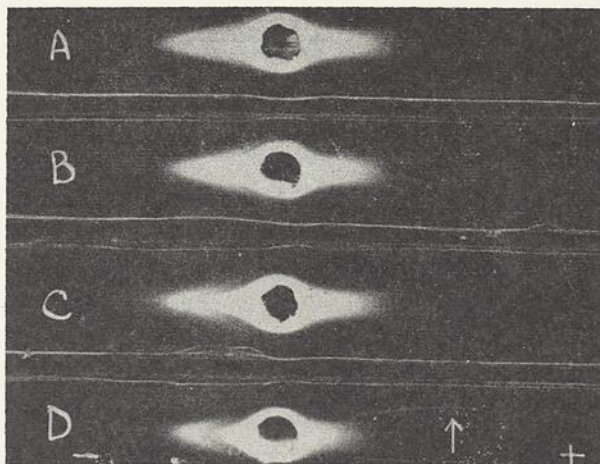


Figure 13. — Illustration par immunoélectrophorèse, de la spécificité et de la nature de l'antigène tumoral décelé dans le foie de rat porteur de la tumeur de Walker.

Cuves longitudinales : Immunsérum antitumeur de Walker.

Cuve A : Extrait hépatique soluble de rat normal.

Cuve B : Extrait hépatique soluble de rat arthritique.

Cuve C : Extrait hépatique soluble de rat souffrant d'une inflammation aiguë.

Cuve D : Extrait hépatique soluble de rat porteur de la tumeur de Walker.

A noter le pouvoir antigénique au niveau de l'albumine de l'extrait hépatique soluble provenant du foie de rat cancéreux (voir flèche).

5. Etude de la localisation intracellulaire de l'antigène spécifique décelé dans le foie de l'hôte

a) Introduction :

Nous avons démontré la spécificité de l'antigène décelé dans le sérum et dans le foie de rat cancéreux. En effet, aucune des conditions pathologiques et physiologiques mentionnées ne provoque une telle modification antigénique. Nous avons aussi suggéré l'hypothèse de l'origine hépatique de l'antigène nouveau, en nous basant sur l'identité de réaction immunologique et sur la nature albuminoïde de l'antigène décelé à ces deux niveaux. Or, d'après plusieurs auteurs (28, 119 et 203), la biosynthèse des protéines se fait dans les mitochondries et dans les microsomes des cellules. Il nous semble donc indispensable de faire une étude de la localisation intracellulaire de l'antigène spécifique dans les cellules hépatiques de l'hôte.

b) Matériel et méthodes :

Nous avons sacrifié 10 rats normaux et 10 rats porteurs d'une tumeur de Walker depuis quatre semaines. Le foie est soigneusement perfusé afin d'éliminer toute contamination sérique possible. Nous avons prélevé ensuite une partie de l'organe pour faire un essai préliminaire, l'autre partie servant de matériel pour les opérations d'isolement des éléments cellulaires (paragr. I, A, 3). Nous avons modifié légèrement la méthode de Schneider et Hogeboom pour favoriser l'extraction des protéines solubles tissulaires et des réactions immunologiques qui s'ensuivent. L'isolement des particules cytoplasmiques et des noyaux se fait à l'aide d'une solution de sucrose isotonique (0,25 m) à pH neutre, tel qu'indiqué au paragraphe I, A, 3, mais pour la dissolution de leurs protéines, nous avons employé une solution isotonique de NaCl comme solvant. La présence de NaCl intensifie les réactions immunologiques de précipitation (30). Nous avons obtenu ainsi l'extrait protéique total du foie, les protéines cytoplasmiques totales, les protéines nucléaires, les protéines mitochondriales, les protéines des par-

ticules submicroscopiques et les protéines restantes. Nous avons déterminé ensuite le taux d'azote protéique de tous ces extraits solubles et nous procédons à des réactions de précipitation en gélose en présence de l'immunsérum antitumeur purifié, tout en ajustant les solutions antigéniques de telle façon qu'elles possèdent toutes la même concentration protéique. Une fois la localisation du pouvoir antigénique faite, nous nous servons de l'immunoélectrophorèse pour déterminer le comportement électrophorétique de l'antigène décelé.

c) Résultats :

L'essai préliminaire exclut définitivement la présence de l'antigène tumoral dans les noyaux. En effet, la réaction de précipitation n'est positive qu'au niveau des protéines cytoplasmiques (figure 14).

Une étude plus approfondie et détaillée, du cytoplasme localise l'antigène spécifique dans les mitochondries et les particules submicroscopiques (microsomes). Comme nous l'avons déjà signalé, l'emploi d'un solvant aqueux dans l'isolement des éléments cellulaires comporte certains désavantages (paragr. I, A, 3, b) : il se produit toujours une fuite de protéines solubles contenues dans ces particules, ce qui explique apparemment le pouvoir antigénique des protéines restantes ; l'inverse est prévenu par des lavages successifs des fractions

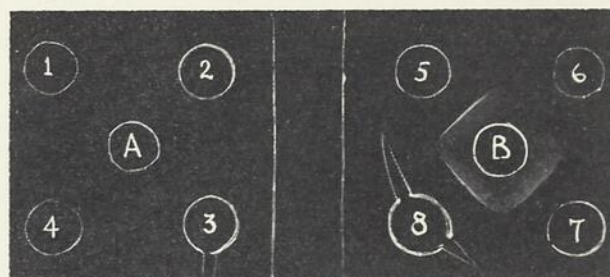


Figure 14.

Cuves centrales A et B : Immunsérum antitumeur purifié.
Cuves 1 et 4 : Extrait soluble total du foie normal.
Cuve 2 : Protéines nucléaires solubles du foie normal.
Cuve 3 : Protéines cytoplasmiques solubles du foie normal.
Cuves 5 et 8 : Extrait soluble total du foie de rat porteur de la tumeur.
Cuve 6 : Protéines nucléaires solubles du foie de rat porteur de la tumeur.
Cuve 7 : Protéines cytoplasmiques solubles du foie de rat porteur de la tumeur.
Le pouvoir antigénique se localise dans le cytoplasme de la cellule hépatique de rat porteur de la tumeur de Walker.

isolées, autrement dit, la contamination de ces éléments cellulaires est pratiquement écartée (figure 15).

L'immunoélectrophorèse illustre, en outre, l'identité de nature de l'antigène tumoral décelé dans les mitochondries, dans les microsomes et dans l'extrait soluble total du foie de rat porteur de la tumeur de Walker (figure 16).

d) Discussion :

La présence de l'antigène tumoral dans les microsomes et les mitochondries, suggère fortement l'hypothèse suivant laquelle, des protéines anormales y sont formées, si on considère la fonction biosynthétique de ces particules cellulaires (28, 119 et 203). La tumeur, en pleine croissance, demeure pour l'organisme en entier, la figure dominante qui éclipse presque toutes les autres activités métaboliques, sauf celles, associées à la multiplication des cellules cancéreuses (96 et 97). Le foie, qui semble être l'organe le plus affecté par cette mobilisation déclenchée par le cancer, sacrifie même son identité tissulaire pour pouvoir

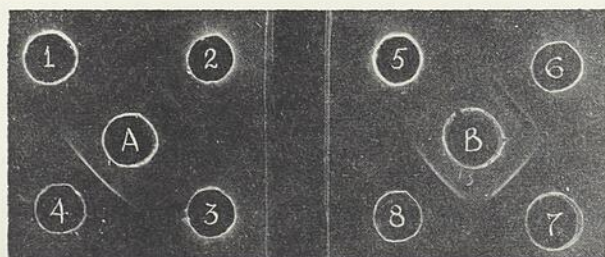


Figure 15.

- Cuves centrales A et B : Immunsérum antitumeur purifié.
Cuves 1 et 5 : Extrait soluble total du foie normal.
Cuve 2 : Protéines cytoplasmiques provenant du foie de rat cancéreux.
Cuve 3 : Protéines nucléaires provenant du foie de rat cancéreux.
Cuve 4 : Extrait soluble total du foie de rat porteur de la tumeur.
Cuve 6 : Protéines mitochondriales provenant du foie de rat cancéreux.
Cuve 7 : Protéines microsomiales provenant du foie de rat cancéreux.
Cuve 8 : Protéines restantes provenant du foie de rat cancéreux.

A noter que l'antigène tumoral n'est présent que dans les extraits solubles provenant des mitochondries et des particules sub-microscopiques (microsomes), isolées des cellules hépatiques de rat porteur de la tumeur de Walker. L'usage du solvant aqueux favorise toujours une fuite des protéines contenues dans les particules cellulaires, ce qui explique la bande de précipitation au niveau des protéines restantes.

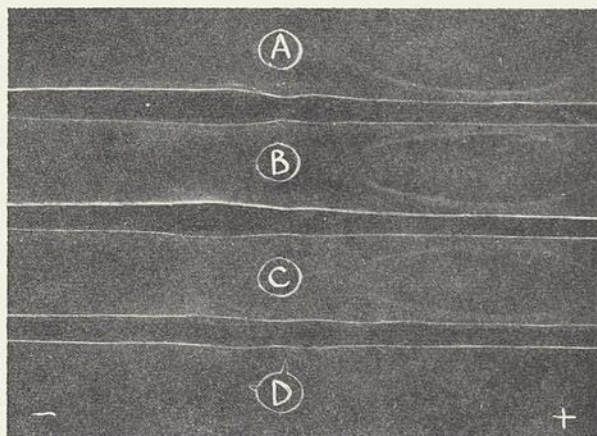


Figure 16.

- Cuves longitudinales : Immunsérum antitumeur purifié.
Cuve A : Extrait soluble total du foie de rat porteur de la tumeur.
Cuve B : Protéines mitochondriales provenant du foie de rat cancéreux.
Cuve C : Protéines microsomiales provenant du foie de rat cancéreux.
Cuve D : Extrait soluble du foie normal.

rencontrer les exigences de la tumeur. En effet, l'acquisition d'un pouvoir antigénique spécifique à la tumeur de Walker par les fractions cellulaires telles que les microsomes qui constituent normalement le foyer des antigènes spécifiques au tissu hépatique (55 et 238), appuie solidement la suggestion d'un transfert des propriétés biologiques à ce niveau ; transfert qui est dicté par la masse cancéreuse et qui est en étroite relation avec le développement de celle-ci.

6. Etude du cycle biologique

de l'antigène spécifique à la tumeur de Walker

a) Introduction :

Le rôle du foie dans la cancérogénèse a été maintes fois démontré (4, 57, 66, 155 et 190). Nous venons de le confirmer une fois de plus. Cependant, la manière par laquelle le foie participe à la cancérogénèse demeure encore discutable. La présence des protéines anormales dans les mitochondries et les microsomes, ainsi que les modifications observées au cours de la cancérogénèse dans la structure de ces éléments cellulaires (5, 6, 70 et 177) semblent appuyer l'hypothèse suivant laquelle la biosynthèse hépatique est fortement dérangée par suite de l'influence directe de la

masse cancéreuse. L'albumine anormale, douée d'un pouvoir antigénique spécifique à la tumeur de Walker, résultant apparemment de cette interaction, a été vraisemblablement fabriquée dans les cellules hépatiques. Il est logique que cette protéine soit décelée à l'endroit même de sa biosynthèse avant qu'elle ne le soit à d'autres niveaux. Nous proposons donc l'expérience suivante, dans le but de déterminer le moment d'apparition et la durée de la présence de cet antigène dans le foie et dans le sérum de l'hôte au cours du développement tumoral.

b) Matériel et méthodes :

Nous avons utilisé 60 rats mâles de souche Sprague-Dawley pesant environ 150 grammes, répartis en deux groupes expérimentaux comportant : I. un groupe témoin ; II. un groupe porteur de la tumeur de Walker.

Au début de chaque semaine qui suit la greffe, nous sacrifions deux rats normaux et 10 rats porteurs de la tumeur, nous en prélevons le sang et pesons immédiatement le foie et la tumeur. Nous faisons ensuite l'extraction des protéines solubles du foie perfusé suivant la technique décrite au paragraphe I, A, 2. Tous les sérums et extraits hépatiques obtenus sont ensuite soumis à des réactions de précipitations en gélose, en présence de l'immunsérum antitumeur purifié par absorptions successives sur le sérum et l'extrait hépatique normaux. Nous avons répété ces opérations durant cinq semaines successives, c'est-à-dire jus-

qu'à la phase terminale de la croissance tumorale, afin de suivre étroitement l'antigène cancéreux.

c) Résultats :

Nous avons remarqué que seul le sérum de rat porteur d'une tumeur de Walker depuis quatre semaines réagit positivement avec les anticorps antitumeur purifiés par absorption en série sur le sérum de rat normal (paragr. I, B, 4, b). L'antigène spécifique n'est décelable ni avant, ni après ce moment, c'est-à-dire juste avant la mort de l'animal (figure 17).

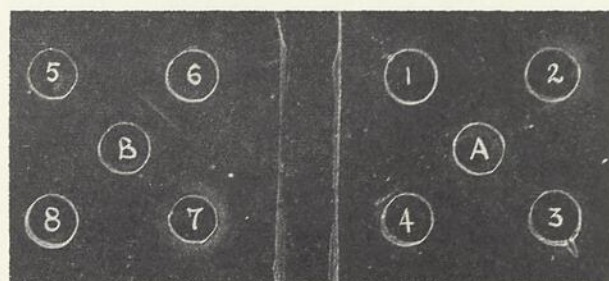


Figure 17.

Cuves centrales A et B : Immunsérum antitumeur de Walker purifié.

Cuves 1 et 5 : Sérum de rat normal.

Cuve 2 : Sérum de rat porteur de la tumeur de Walker depuis une semaine.

Cuve 3 : Sérum de rat porteur de la tumeur de Walker depuis deux semaines.

Cuve 4 : Sérum de rat porteur de la tumeur de Walker depuis trois semaines.

Cuve 6 : Sérum de rat porteur de la tumeur de Walker depuis quatre semaines.

Cuve 7 : Sérum de rat porteur de la tumeur de Walker depuis cinq semaines.

Cuve 8 : Sérum de rat porteur de la tumeur de Walker depuis six semaines (avant la mort de l'animal.)

TABLEAU XII

Groupes expérimentaux

Groupes expérimentaux	Nombre de rats par groupe	Conditions expérimentales	Temps de prélèvement du sérum et du foie	Nombre d'animaux participant à chaque prélèvement
I. Témoin	10	Un ml de soluté physiologique, par voie intramusculaire.	1 ^e , 2 ^e , 3 ^e , 4 ^e et 5 ^e semaine, depuis le début de l'expérience	2
II. Tumeur de Walker	50	Un ml de suspension à 1:5 en solution saline, de cellules cancéreuses vivantes par voie intramusculaire.	1 ^e , 2 ^e , 3 ^e , 4 ^e et 5 ^e semaine	10

TABLEAU XIII

Compilation des résultats obtenus

Groupes expérimentaux	Réactions de précipitation positives	Foie (grammes par 100 grammes de poids corporel)	Tumeur (grammes par 100 grammes de poids corporel)
Témoin (10)*	0/10	3,8 ± 0,4**	
Tumeur de Walker d'une semaine (10)	0/10	3,9 ± 0,5	4,5 ± 0,3
Tumeur de Walker de 2 semaines (10)	0/10	4,0 ± 0,3	6,1 ± 0,4
Tumeur de Walker de 3 semaines (10)	0/10	4,8 ± 0,5	24,2 ± 1,8
Tumeur de Walker de 4 semaines (10)	10/10	5,6 ± 0,4	34,6 ± 2,5
Tumeur de Walker de 5 semaines (10)	0/6***	4,4 ± 0,4	41,4 ± 3,0

* Nombre de rats par groupe.

** Valeur moyenne ± écart type.

*** Seulement 6 sur 10 rats survivent dans ce groupe.

De plus, nous confirmons les travaux de plusieurs auteurs (4, 216 et 255), qui ont rapporté une hypertrophie graduelle du foie apparaissant durant la deuxième phase du développement tumoral, soit entre le 17^e jour et le 33^e jour à partir du moment de la greffe tumorale, suivie d'une diminution pondérale rapide de cet organe vers la phase terminale du développement de la tumeur de Walker. Il nous paraît évident que l'hypertrophie hépatique est au maximum à la quatrième semaine et que ce changement s'est effectué parallèlement à l'apparition d'un pouvoir antigénique dans le sérum cancéreux (tableau XIII).

D'autre part, aucun des extraits hépatiques provenant de rats témoins et de rats porteurs d'une tumeur depuis une et deux semaines, n'a montré la moindre trace de réaction avec l'immunsérum antitumeur. Par contre, chez les rats porteurs d'une tumeur depuis trois semaines, on a pu déceler une faible réaction positive avec quatre des dix extraits hépatiques. La formation des bandes de précipitation en gélose est devenue plus rapide, le précipité a été plus net et épais, visible jusqu'à la dilution 1:4 dans tous les extraits hépatiques de la quatrième semaine après la greffe tu-

morale. Ce pouvoir antigénique semble aussi varier proportionnellement en intensité avec l'hypertrophie hépatique (tableau XIV).

TABLEAU XIV

Réaction de précipitation en gélose entre les différents extraits hépatiques et l'immunsérum antitumeur de Walker.

Groupes expérimentaux	Dilution de l'extrait hépatique initial (contenant 4,0 ± 0,1 mg d'azote protéique par ml de l'extrait)				
	1:1	1:1	1:4	1:8	1:16
Témoin	-	-	-	-	-
Tumeur de Walker de 1 sem.	-	-	-	-	-
Tumeur de Walker de 2 sem.	-	-	-	-	-
Tumeur de Walker de 3 sem.	+	-	-	-	-
Tumeur de Walker de 5 sem.	+	+	+	-	-
Tumeur de Walker de 5 sem.	-	-	-	-	-

Pour éliminer les variations individuelles et pour confirmer ces résultats, nous avons effectué une expérience complémentaire avec 20 rats mâles pesant environ 150 grammes, répartis en deux groupes : témoins relatifs et porteurs de la tu-

meur de Walker, dans le but de déceler l'apparition de l'antigène chez le même animal à des moments différents depuis la greffe tumorale. Chaque animal subit quatre opérations durant lesquelles on pratique une biopsie du tissu hépatique aux périodes suivantes : 0, 14^e, 21^e, 28^e jour depuis la greffe tumorale. Au 35^e jour, c'est-à-dire à la phase terminale du développement de la tumeur, on sacrifie tous les animaux et on prélève leur foie. Les extraits hépatiques provenant de ces biopsies, sont ensuite soumis à la réaction de précipitation en gélose, en présence de l'immunsérum antitumeur (tableau XV). Le taux moyen d'azote protéique de ces extraits est de l'ordre de $4,0 \pm 0,2$ mg/ml. Nous avons obtenu pratiquement les mêmes résultats que dans l'expérience initiale (tableau XIV) : l'antigène tumoral apparaît en quantité plus grande à la quatrième semaine pour disparaître ensuite avant la mort de l'animal.

d) Discussion :

Ainsi on a pu déceler la présence de l'antigène tumoral dans le foie une semaine avant qu'il n'apparaisse dans le sérum. Ce phénomène concorde parfaitement avec les résultats obtenus antérieurement. L'antigène est vraisemblablement biosynthétisé dans le foie ; son apparition précoce en appuie fortement l'hypothèse. Mais, lorsqu'il atteint une concentration suffisamment grande, le foie le libère dans la circulation sanguine : c'est ce que nous avons trouvé à la quatrième semaine après la greffe tumorale. Sa disparition à la phase terminale du développement néoplasique, tant au niveau du foie qu'à celui du sérum, s'effectue simultanément avec l'atrophie hépatique. L'affaiblissement ou plutôt l'épuisement des fonctions hépatiques survenant par suite des exigences de plus en plus grandes de la masse cancéreuse en prolifération (1 et 216) semble expliquer la disparition de l'antigène tumoral. En effet, le foie, ne répondant plus à la stimulation cancéreuse, arrête de synthétiser les protéines sériques et se consume lui-même. Pour compenser cette perte d'ordre nutritionnel, la tumeur provoque alors un effondrement des tissus, ou une

TABLEAU XV

Biopsies hépatiques et réactions de précipitation en gélose, illustrant le moment d'apparition de l'antigène tumoral dans le foie de rat cancéreux.

PRÉLÈVEMENT *	AU MOMENT DE LA GREFFE	14 JOURS PLUS TARD	21 JOURS PLUS TARD	28 JOURS PLUS TARD	35 JOURS PLUS TARD	
Dilutions	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	
Réaction de précipitation	- - - - -	- - - - -	- - - - -	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	1:1 1:2 1:4 1:8 1:16	
Nombre de cas positifs	0/10	0/10	0/10	10/10	0/4 **	

* Extrait hépatiques contenant $4,0 \pm 0,2$ mg d'azote/ml.

** Seulement quatre sur dix rats porteurs de la tumeur survivent jusqu'au 35^e jour après la greffe tumorale.

libération des protéines tissulaires dans la circulation sanguine (242) : ce qui explique une normalisation antigénique dans le foie et dans le sérum de rat cancéreux à la phase terminale du développement tumoral.

7. Etude de l'influence de la greffe tumorale sur la formule antigénique naturelle du sérum et du foie de l'hôte

a) Introduction :

Nous venons de démontrer la spécificité de la relation antigénique entre le sérum et le foie de cancéreux et l'immunsérum antitumeur correspondant, confirmant ainsi les travaux effectués par d'autres chercheurs (59, 61, 152, 189, 229 et 230). Nous avons aussi suggéré la présence d'une transformation dans la structure de l'albumine sérique au cours du développement tumoral. Or, d'après certains auteurs (79, 80, 94, 230 et 241), cette modification de la structure protéique de l'antigène au cours de la cancérogénèse, change complètement son comportement immunologique vis-à-vis des immunsérums différents ; la perte de l'antigénicité spécifique au tissu normal est compensée par l'acquisition d'un pouvoir antigénique nouveau, spécifique à la tumeur. Le problème se pose maintenant pour nous de savoir si l'apparition de la relation antigénique spécifique dans le sérum et dans le foie du rat cancéreux, ne modifie pas leur formule antigénique naturelle. Nous essayons, dans cette expérience, de déterminer la corrélation entre ces deux phénomènes et la signification d'une telle modification au cours de la croissance tumorale.

b) Matériel et méthodes :

Nous nous servons du même protocole expérimental que celui de l'expérience précédente. A chaque semaine, à partir du début de l'expérience, nous prélevons le sang de 10 rats porteurs de la tumeur et de tous les rats servant de témoins. Nous soumettons ensuite le sérum ainsi obtenu à des réactions de précipitation et à l'immunoélectrophorèse en milieu gélifié, en présence des anticorps antisérum normal de rat. La production de ces immunsérums chez le lapin se déroule

suyant la méthode décrite au paragraphe I, B, 2. Nous avons déterminé ensuite le titre de l'immunsérum prélevé, par la méthode de Dean et Webb (paragr. I, B, 3). Le titre se localise dans la proportion de 1:16, ceci servant de point de repère pour toutes les réactions de précipitation en gélose qui suivent (à cette proportion, on obtient le plus grand nombre de bandes de précipitation).

Au bout de quatre semaines, nous sacrifions cinq rats normaux et 10 rats porteurs d'une greffe tumorale. Leur foie est perfusé avec une quantité abondante de sérum physiologique jusqu'à disparition complète de trace de sang, et soumis ensuite aux opérations d'extractions des protéines solubles (paragr. I, A, 2). On détermine ensuite le taux d'azote protéique de ces extraits solubles au microkjeldahl, ces taux étant ajustés alors, avant de procéder à des réactions de précipitation soit par double diffusion en gélose, soit par l'immunoélectrophorèse.

L'immunsérum antifoie normal de rat est obtenu par suite d'injections intraveineuses, intramusculaires et intrapéritonéales de l'extrait hépatique normal (paragr. I, B, 2). Nous avons utilisé pour cette étude, l'immunsérum riche en anticorps antialbumine hépatique, qui atteint un titre de 1:4 (pour une solution antigénique initiale de 4,2 mg d'azote protéique par centimètre cube) après deux mois d'immunisation chez le lapin.

c) Résultats :

Chez les rats porteurs d'une tumeur de Walker depuis trois semaines, on note déjà une modification dans la structure de l'albumine sérique, qui réagit d'une façon anormale avec les anticorps antisérum normal (figure 18).

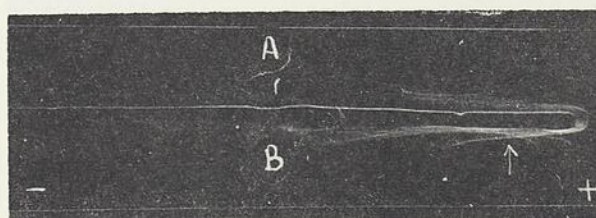


Figure 18.

Cuve A : Sérum de rat normal.

Cuve B : Sérum de rat porteur d'une tumeur de trois semaines.

Cuve longitudinale : Immunsérum antisérum de rat normal.

En effet, la réaction immunologique n'est que partiellement complétée, si on la compare avec l'arc de précipitation correspondant du sérum normal. Par contre, le sérum prélevé à la quatrième semaine depuis la greffe tumorale, révèle la disparition d'un antigène, qui réapparaît dans le sérum cancéreux, à la cinquième semaine (figure 19).

D'autre part, le comportement antigénique du foie normal est identique à celui du sérum vis-à-vis de l'immunsérum antifoie normal ; par contre, l'extrait hépatique soluble du rat portant une tumeur de quatre semaines, comme le sérum cancéreux d'ailleurs, ne réagit plus avec les mêmes anticorps (figure 20). La disparition de l'antigénicité normale est beaucoup mieux illustrée dans la figure 21, où l'absence totale de réaction au niveau de l'albumine du foie de rat porteur de la tumeur, est bien démontrée.

L'apparition simultanée de l'antigène tumoral au même niveau, est décelée sur la même plaque

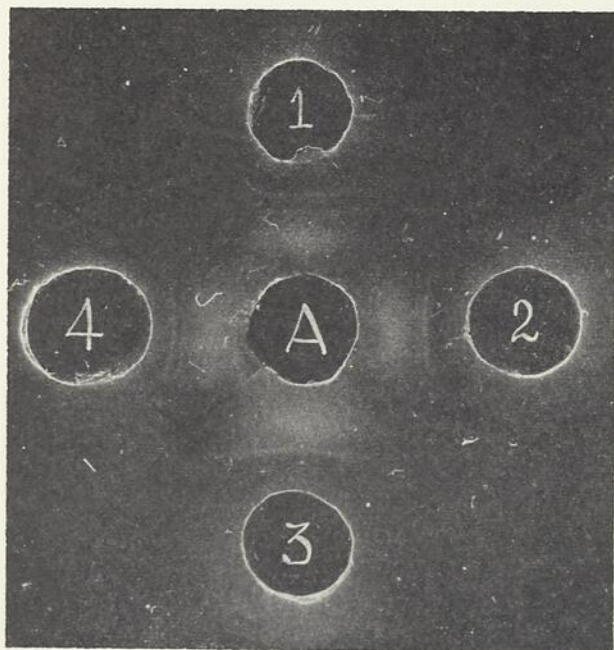


Figure 19.

- Cuve centrale A : Immunsérum antisérum de rat normal.
 Cuve 1 : Sérum normal.
 Cuve 2 : Sérum de rat porteur d'une tumeur depuis trois semaines.
 Cuve 3 : Sérum de rat porteur d'une tumeur depuis quatre semaines.
 Cuve 4 : Sérum de rat porteur d'une tumeur depuis cinq semaines.

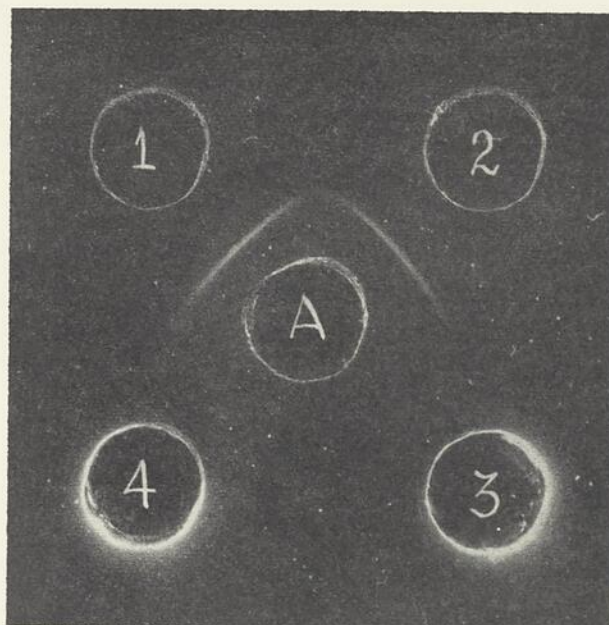


Figure 20.

- Cuve A : Immunsérum antifoie normal.
 Cuve 1 : Sérum normal.
 Cuve 2 : Extrait hépatique normal.
 Cuve 3 : Extrait hépatique cancéreux.
 Cuve 4 : Sérum cancéreux.

immunoélectrophorétique, en présence de l'immunsérum antitumeur purifié par absorptions successives à l'aide de l'extrait hépatique normal (figure 21).

d) Discussion :

Il existe donc une correspondance étroite entre l'acquisition d'un pouvoir antigénique nouveau vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur, chez les rats porteurs de la tumeur d'une part, et la perte d'un antigène normal chez les mêmes animaux d'autre part, comme les résultats semblent le laisser voir. En effet, à la quatrième semaine, l'albumine sérique et hépatique du rat cancéreux acquiert un pouvoir antigénique spécifique à la tumeur ; cette modification dans la structure lui enlève en même temps, sa réaction immunologique avec les anticorps antisérum normal et antifoie normal. Ceci rejoint donc les résultats obtenus par d'autres auteurs durant la cancérogénèse chimique (79, 80, 135 et 136).

Ainsi, la présence d'une masse cancéreuse en pleine prolifération, provoque chez l'animal qui l'héberge, des changements radicaux à différents

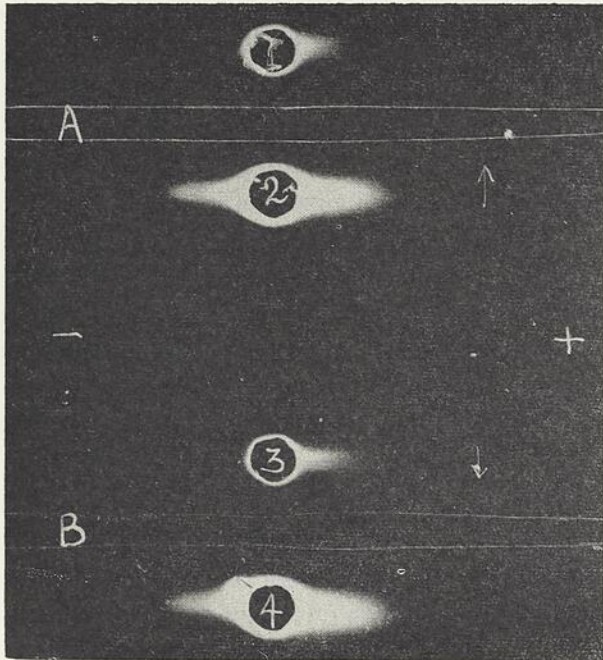


Figure 21.

Cuve longitudinale A : Immunsérum antifoie normal, riche en anticorps antialbumine hépatique.

Cuve longitudinale B : Immunsérum antitumeur purifié par absorption sur l'extrait hépatique normal.

Cuves 1 et 3 : Extrait hépatique cancéreux.

Cuves 2 et 4 : Extrait hépatique normal.

niveaux (17), mais principalement au niveau du foie. La disparition de l'identité tissulaire normale à cet endroit (241), accompagnée par l'acquisition d'un pouvoir antigénique nouveau (80) vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur, s'effectue vraisemblablement sous la stimulation de la tumeur elle-même. Celle-ci, étant de croissance anormale, domine tout à la phase de prolifération néoplasique ; elle mobilise toutes les ressources nutritionnelles de l'organisme et surtout les capacités biosynthétiques du foie, qui, pour rencontrer ces requisita métaboliques, fabrique alors de l'albumine anormale que l'on trouve dans la circulation sanguine. C'est plutôt une sorte de « différenciation humorale » qui constituerait sans doute la preuve et la présence d'une masse à différenciation anormale. Mais la tumeur, avec son pouvoir indéfini de prolifération, devient de plus en plus avide de substances nutritives ; il arrive alors, à la phase terminale de son développement, que le foie ne répond plus à sa stimulation. Les fonctions biosynthétiques étant arrêtées, la ré-

serve énergétique en glycogène vidée (115), le foie s'épuise et se consume lui-même. C'est à ce moment que l'on découvre un envahissement de la circulation sanguine par les protéines tissulaires normales, probablement pour fournir le matériel nécessaire à la prolifération cancéreuse (242). Ce phénomène est apparemment responsable de la disparition du facteur antigénique spécifique à la tumeur, et de la réapparition simultanée de l'antigène normal dans la circulation sanguine.

DISCUSSION GÉNÉRALE

La recherche cancérologique s'est longuement orientée vers la découverte de changements qualitatifs spécifiques au cancer. Les efforts se sont concentrés principalement dans l'étude des propriétés biochimiques du sérum cancéreux. Ainsi, des anomalies ont été découvertes, parmi lesquelles on note particulièrement :

1. Un changement dans la distribution proportionnelle des protéines sériques, notamment un abaissement du taux de l'albumine et une augmentation du taux des α -globulines (2, 3 et 161) ;
2. Une modification du pouvoir rotatoire de l'albumine sérique (122, 123 et 239) ;
3. Une élévation de la teneur en polyosides liés à des protéines sériques (187, 214 et 217).

On a cru, au début, que ces changements biochimiques accompagnaient spécifiquement le cancer. Mais, à mesure que de nouvelles connaissances se sont accumulées, on a été forcé de reconnaître que ces anomalies ne sont pas exclusives au cancer, mais communes à plusieurs états pathologiques et physiologiques (174, 214 et 247). On ne peut donc les associer aux phénomènes caractéristiques de la cancérogénèse. Elles sont plutôt le reflet des effets systématiques de la maladie soit cancéreuse, soit arthritique (247).

Nous avons noté, par exemple, une similitude frappante dans la distribution proportionnelle des glycoprotéines sériques chez les cancéreux et chez les arthritiques. En effet, les polyosides liés à l'albumine subissent une augmentation et ceux liés aux α -globulines une réduction notable ; cette perturbation constitue le phénomène inverse

du changement dans la distribution proportionnelle des protéines totales du sérum de ces deux états pathologiques. Ceci nécessite des expériences complémentaires afin de recueillir tous les renseignements nécessaires qui permettront une interprétation valable.

Ainsi, les méthodes biochimiques actuelles ne fournissent apparemment pas le moyen recherché pour l'étude des changements qualitatifs spécifiques au cancer (247). C'est pourquoi, les cancérologues ont généralement recouru aux méthodes immunologiques qui, par leur haute spécificité (90, 163, 249 et 260), peuvent répondre aux exigences d'une telle étude.

Le premier changement qualitatif du sérum cancéreux a été démontré par Makari (152), et Burrows (34), à l'aide de réactions d'anaphylaxie passive décrites par Schultz et Dale. En effet, ils ont réussi à mettre en évidence la présence d'un antigène cancéreux spécifique, dans la circulation sanguine de sujets humains porteurs d'une tumeur maligne. Cette technique, possédant l'avantage d'être très sensible, peut être utilisée comme moyen de diagnostic des tumeurs (152) ; mais elle ne nous renseigne ni sur la nature chimique, ni sur le comportement physico-chimique de l'antigène décelé.

Svet-Modalsky et Gandon (229), en se servant du principe d'immuno-tolérance pour éliminer les réactions dues à l'espèce, ont bien démontré les différences antigéniques entre le sérum de rat normal et celui de rat porteur d'un sarcome. Ils ont injecté du sérum de rat normal à des embryons de souris ; plus tard, ils ont immunisé les animaux provenant de ces embryons à l'aide de sérum de rat sarcomateux. L'immunsérum obtenu de ces souris a alors permis de déceler la présence d'un facteur antigénique spécifique au sarcome, dans le sérum de rat cancéreux. Les réactions de précipitation dont ils se sont servis, comportent les mêmes désavantages que ceux de la technique de Schultz-Dale, en plus d'être beaucoup moins sensibles. La nature du facteur antigénique décelé reste donc inconnue.

D'autres auteurs (59) ont préféré isoler les antigènes qui se trouvaient dans le mélange, avant de

procéder à des réactions immunologiques. Ils ont, tout d'abord, séparé les fractions protéiques du sérum cancéreux par électrophorèse ; ensuite, ils ont étudié leur comportement antigénique vis-à-vis de l'immunsérum antitumeur, en se servant de réactions d'anaphylaxie locale chez le cobaye, pour objectiver le seuil de la réaction antigène-anticorps. C'est ainsi qu'ils ont découvert que seule la fraction albumine du sérum cancéreux possède le pouvoir antigénique spécifique à la tumeur. Cette méthode, étant très sensible, présente des désavantages lorsqu'il s'agit d'un mélange d'anticorps et d'un immunsérum incomplètement purifié qui peut fausser les résultats, en réagissant avec les antigènes non spécifiques (124).

Malgré les limitations dues aux techniques utilisées, ces chercheurs ont réussi à déceler la présence d'un antigène spécifique dans le sérum de cancéreux. Leurs travaux ont été confirmés maintes fois (99, 165, 189 et 230). C'est à la lumière de ces résultats, que nous avons commencé notre travail expérimental, en employant les réactions de précipitation par double diffusion en milieu gélifié (183) et l'immunoélectrophorèse (91), qui rendent possible l'étude de la nature, de la spécificité et du comportement physico-chimique de l'antigène décelé dans le sérum cancéreux (89).

Tout comme eux, nous avons remarqué, que le sérum de rat porteur de la tumeur de Walker ne se comporte pas comme celui du rat normal en présence de l'immunsérum antitumeur. Au contraire, il montre un pouvoir antigénique évident vis-à-vis de ce dernier. Nous avons essayé ensuite, de trouver cette antigénicité dans d'autres états pathologiques et physiologiques ; mais après de vains efforts et de multiples expériences, nous sommes arrivés à la même conclusion que celle de nos prédécesseurs : l'existence d'un antigène cancéreux spécifique dans le sérum de rat porteur d'une tumeur.

L'utilisation de l'immunsérum antitumeur hétérologue dans ces études est, d'après Milgrom (164), à déconseiller pour les raisons suivantes : l'animal immunisé répond à l'injection de tissus provenant d'autres espèces par la production de

nombreux anticorps. Ceci rend complexe l'analyse subséquente des réactions immunologiques. Cependant, une fois toutes les précautions prises et avec un peu d'habileté, plusieurs auteurs ont démontré, avec l'immunsérum hétérologue, la présence d'un antigène spécifique dans les tumeurs malignes (146, 152, 250, 259 et 260).

Afin d'éliminer toutes les réactions d'espèce, nous avons choisi les animaux de même souche que celle d'animaux porteurs d'une tumeur, pour l'immunisation avec le sérum cancéreux. Après trois mois, avec l'immunsérum ainsi obtenu, nous avons trouvé une différence antigénique entre le sérum normal et celui provenant d'un animal porteur d'une tumeur, à l'aide de la réaction d'anaphylaxie locale chez le cobaye (60). Nous avons donc confirmé les résultats précédemment obtenus avec l'immunsérum hétérologue.

Malgré toutes ces précautions, il nous reste quand même un élément qui demeure très discutable : la spécificité même de l'antigène décelé. La tumeur greffée (carcinome de Walker chez le rat, sarcome 180 chez la souris, carcinome de Brown-Pearce chez le lapin, etc.), par suite de nombreux passages à travers différentes souches d'animaux, a perdu son identité initiale. Elle devient non spécifique, dans le sens qu'elle se développe avec la même facilité chez les animaux d'origine génétique différente, mais elle ne passe jamais d'une espèce à une autre (64 et 125). Toutefois, elle conserve encore une spécificité antigénique rigoureuse, par le fait qu'elle sera rejetée si l'animal-hôte est puissamment immunisé, à l'aide de tissu cancéreux servant plus tard de greffe tumorale (224). Cet antigène semble très caractéristique, il résiste d'une façon étonnante à la chaleur (100°C., pendant six heures) et à l'irradiation, alors que dans les mêmes conditions, les antigènes non spécifiques ou d'espèce perdent leur pouvoir antigénique (54, 200 et 224). Les travaux de Korosteleva (137) ont aussi confirmé ces propriétés, dans le cancer humain.

Il ne reste donc aucun doute, sur la spécificité de l'antigène décelé dans la tumeur greffée. Par contre, la nature de la spécificité reste encore à déterminer. On sait que l'identité

antigénique initiale de la tumeur greffée a complètement disparu après de longs passages à travers des souches différentes d'animaux. Ceci est dû à des causes diverses. En tout premier lieu, la mutation spontanée peut transformer ou modifier l'antigénicité des cellules cancéreuses, à tel point qu'elles deviennent tout à fait rénovées au point de vue immunologique, et qu'elles acquièrent de nouvelles propriétés biologiques, une fois greffées chez d'autres animaux (179). D'autre part, des greffes fréquentes favorisent l'introduction d'agents infectieux dans la masse cancéreuse, soit durant les manipulations de transplantation, soit pendant le séjour chez l'animal-hôte. La présence de virus de polyome n'est pas rare dans les tumeurs greffées (206). L'infection virale peut ainsi modifier la formule antigénique spécifique à la tumeur, en ajoutant de nouvelles informations génétiques aux chromosomes des cellules cancéreuses (150 et 179).

La tumeur greffée présente aussi d'autres limitations à l'étude immunologique du mécanisme de la cancérogénèse. L'animal, chez qui on applique la greffe tumorale, n'est pas lui-même cancéreux ; il sert en quelque sorte de milieu de culture pour les cellules cancéreuses. Il est donc impossible d'étudier la phase d'initiation à la cancérisation et de découvrir les premiers changements immunologiques, qui précèdent l'apparition d'un tissu cancéreux. En effet, lors de la greffe, on introduit avec les cellules cancéreuses, une grande quantité d'antigènes spécifiques, qui rendent alors difficile la détection de toute apparition précoce d'antigène cancéreux d'origine endogène chez l'animal-hôte. Weiler (241), en étudiant le cancer provoqué par des cancérogènes chimiques, a noté, dès l'état précancéreux une perte de l'antigénicité spécifique du tissu concerné, qui dure ensuite tout le long du développement de la tumeur. Ce phénomène a été interprété par Green (94) comme étant la cause de la cancérisation. Pour satisfaire aux exigences d'une telle étude, nous préférons le cancer provoqué par le diméthylaminoazobenzène (D.A.B.) à la tumeur greffée de Walker. Des expériences préliminaires, que nous avons effectuées dans le but de découvrir

l'apparition précoce de l'antigène cancéreux spécifique avant le début d'un état cancéreux, semblent donner des résultats favorables à l'hypothèse de Green. Nous espérons, dans un prochain travail expérimental, éclaircir le mécanisme immunologique de la cancérigénèse, et approfondir en même temps, l'étude de la spécificité de l'antigène cancéreux, avec les standards expérimentaux qui répondent indiscutablement à la rigueur requise dans ce genre de recherches.

En conclusion, l'on peut dire que la tumeur greffée comporte de nombreuses limitations qui deviennent majeures dans les deux cas suivants :

1. Si l'on espère, par son emploi, découvrir la cause du cancer ; nos prédécesseurs ont échoué à cette tâche (251) pour la simple raison que l'animal porteur d'une tumeur greffée ne se comporte pas comme celui qui fait un cancer spontanément. Ce dernier a subi une série de changements qui s'effectuent graduellement pour arriver à la fin, à l'état cancéreux, tandis que le premier, lui, tout en restant normal, sert de milieu de culture pour les cellules cancéreuses inoculées. Donc, n'étant pas dans les mêmes conditions, les changements de l'un ne peuvent s'appliquer à l'autre.

2. Si l'on veut appliquer l'immunothérapie de la tumeur greffée au cancer en général. La tumeur greffée constitue une masse de tissu étrangère à l'organisme ; elle contient certainement des antigènes étrangers, avec lesquels les anticorps correspondants peuvent provoquer, soit la « stimulation immunologique » qui accélère la croissance tumorale (88, 95, 131 et 225), soit l'inhibition ou même la régression complète de la tumeur greffée (88, 215, 224 et 246). Ces phénomènes sont universellement considérés comme une réaction de greffe homologue (125), qui n'est pas nécessairement spécifique au tissu cancéreux. D'autre part, les animaux immunisés contre la tumeur greffée ne sont pas réfractaires au cancer spontané (179). Donc, l'étude immunothérapeutique de la tumeur greffée s'arrête à la réaction de l'hôte contre la greffe d'un tissu étranger. Pour la recherche d'un traitement immunologique spécifique au cancer, il faudra recourir à des

tumeurs spontanées ou induites par des agents différents (71, 72, 87, 112, 132, 195 et 196).

Par contre, si l'on écarte définitivement ces deux objectifs, la tumeur greffée peut fournir des renseignements valables, concernant la relation immunologique entre l'animal-hôte et le développement tumoral, lorsqu'elle est employée d'une façon convenable. Kaliss (125), tout en mettant les chercheurs en garde contre l'emploi de la tumeur greffée, dans la recherche d'une prophylaxie et d'une immunothérapie du cancer, favorise un tel emploi dans l'étude de la relation tumeur-hôte.

Au cours de ce travail expérimental, d'autre part, nous nous sommes servi de l'immunsérum hétérologue contre la tumeur de Walker, pour déceler des substances antigéniques spécifiques à la tumeur, circulant chez l'animal-hôte, et ensuite pour trouver leur origine biosynthétique, dans le but de déterminer leur signification, en relation avec la croissance tumorale. Comme nous l'avons décrit dans la partie expérimentale, l'immunsérum a subi deux sortes de purification : soit par chauffage de l'extrait tumoral avant l'immunisation, qui détruit presque la totalité des antigènes d'espèce (63, 137 et 224), soit par absorptions successives à l'aide de l'extrait tissulaire normal, qui enlèvent tous les anticorps correspondants (106 et 124).

C'est avec l'immunsérum antitumeur purifié que nous avons confirmé la présence d'un facteur antigénique spécifique à la tumeur greffée dans le sérum de rat porteur de la tumeur (59, 229 et 230). En effet, nous avons noté que, durant les deux premières semaines qui suivent la greffe tumorale, aucun changement qualitatif n'est décelable dans la structure des protéines sériques par des méthodes immunologiques. Mais des analyses biochimiques ont mis en évidence des modifications importantes dans la distribution proportionnelle des protéines sériques, ainsi que dans la teneur en polysides liés à ces fractions. L'électrophorèse a permis, d'autre part, de découvrir une accélération graduelle de la vitesse de migration de la fraction albumine, durant cette même période. Tous ces changements qui se

VICHY CÉLESTINS

EAU MINÉRALE ALCALINE NATURELLE, PROPRIÉTÉ DE L'ÉTAT FRANÇAIS.

FOIE, VOIES BILIAIRES
VOIES DIGESTIVES
ÉQUILIBRE DE LA
NUTRITION

LE TONIQUE MINÉRAL TOUT INDICUÉ DANS LES SOINS POST-OPÉRATOIRES
A jeun, aux repas, au coucher

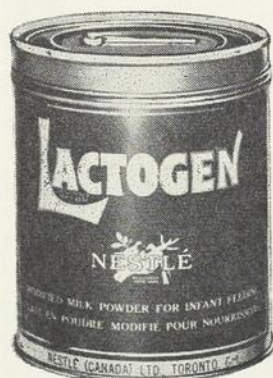
Méfiez-vous des substitutions
prescrivez **CÉLESTINS**

RECOMMANDÉE PAR
LE CORPS MÉDICAL
DANS LE MONDE ENTIER

Importateurs: HERDT & CHARTON, Inc., 2245, rue Viau, Montréal.



LACTOGEN... lorsque le lait maternel fait défaut.



NESTLÉ (CANADA) LTD.

Documentation médicale
27 Carlton Street Toronto 2, Ont.



Le LACTOGEN s'emploie comme formule de routine chez tous les nourrissons. Il est préparé à partir d'un lait entier en poudre, pasteurisé, homogénéisé, pulvérisé et spécialement formulé pour l'alimentation des nourrissons. Il remplace ou complète le lait maternel. Il est facile à digérer et d'une efficacité hautement reconnue. La formule LACTOGEN est de composition constante et facile à préparer. Elle peut être prescrit en toute sécurité.

INDICATIONS: En l'absence de lait maternel. **CONTREINDICATIONS:** Aucune. Préparation naturelle. **POSOLOGIE:** 1 mesure rase dans 2 onces d'eau. **PRÉSENTATION:** Boîte de 1 et 2½ livres.

Le LACTOGEN est une des nombreuses préparations qu'offre Nestlé pour aider à régler les divers problèmes d'alimentation infantile.



PELARGON

Lait entier acidifié et pulvérisé pour l'alimentation normale du nourrisson. Il assure un équilibre dans l'alimentation et la croissance du nourrisson délicat.



NESTARGEL

Antémétique naturel destiné à prévenir la régurgitation, la rumination et les vomissements habituels du nourrisson. Produit naturel. Aucun effet secondaire.



ELEDON

Lait en poudre semi-écrémé destiné aux prématurés comme formule supplémentaire ou transitoire.



AROBON
POUDRE

Antidiarrhéique naturel, efficace et d'un goût agréable, à base de pulpe de caroube.

NESTLÉ—Au service de l'enfance depuis 1865.

produisent progressivement pour atteindre un point culminant vers la quatrième semaine après la greffe tumorale, constituent des étapes intermédiaires et complémentaires, précédant l'acquisition par l'albumine sérique d'une relation antigénique avec la tumeur greffée.

Par ailleurs, nous avons établi que le comportement électrophorétique de l'albumine sérique retourne à la normale, juste avant la mort de l'animal porteur de la tumeur (61a).

L'apparition tardive de cette protéine anormale, ainsi que sa disparition de la circulation sanguine avant la mort de l'animal porteur de la tumeur, ne semble pas favoriser la prétention suivant laquelle l'albumine sérique anormale vient de la tumeur elle-même. Lors de la greffe tumorale, on injecte par voie intramusculaire une suspension de cellules cancéreuses vivantes. On introduit, par ce fait, une quantité assez élevée d'antigène cancéreux ; pourtant, aucune trace d'antigénicité spécifique n'est décelable dans le sérum de rat durant les premiers jours qui suivent la greffe tumorale ; ceci pouvant être dû à une mobilisation rapide de l'antigène introduit, ou à sa fixation préférentielle dans un organe quelconque, ou simplement à une dilution trop forte dans le volume sanguin de l'animal-hôte. Dans ces trois cas, l'apparition de l'antigène spécifique dans la circulation sanguine à la quatrième semaine, suppose que celui-ci atteint alors une concentration suffisamment élevée pour y être décelé. Et tant que la tumeur reste active et prolifère, l'antigène spécifique devrait être constamment décelable dans le sérum. Or, ce n'est pas le cas : même si la tumeur continue sa croissance à une vitesse accélérée, à la phase terminale du développement tumoral, l'antigène spécifique disparaît.

Nous avons noté de plus, que l'injection de l'extrait tumoral chauffé (contenant l'antigène spécifique à la tumeur greffée) à des rats normaux ne modifie nullement le comportement antigénique du sérum, jusqu'à ce que l'hypertrophie du foie devienne évidente, environ trois semaines plus tard ; alors l'antigène nouveau

apparaît dans la circulation sanguine (62). Cette apparition ne pourrait être provoquée par :

a) La présence d'une masse cancéreuse, puisque l'organisme ne la porte pas ; l'extrait tumoral chauffé ne constitue pas une greffe parce que toutes les cellules vivantes cancéreuses sont détruites ;

b) L'introduction d'antigène exogène, puisqu'on a arrêté l'injection depuis trois semaines, et qu'on ne l'a pas décelé pendant cette période dans la circulation sanguine.

Ce fait élimine donc l'origine biosynthétique, dans la tumeur, de l'antigène spécifique décelé dans le sérum cancéreux.

D'autre part, l'albumine sérique est normalement synthétisée par les cellules hépatiques (85, 140 et 173), ce qui nous a amené, dans nos expériences, à mettre en évidence les faits suivants :

1. La présence d'une relation antigénique entre le foie cancéreux et l'immunsérum antitumeur ;
2. L'association de ce pouvoir antigénique à la fraction albumine du tissu hépatique ;
3. L'identité antigénique de l'albumine anormale du sérum et du foie de rat cancéreux ;
4. La localisation de ce pouvoir antigénique dans les mitochondries et les microsomes ;
5. L'apparition de l'antigène spécifique dans le foie à compter du quinzième jour après la greffe tumorale.

Ainsi, les antigènes décelés à ces deux niveaux, foie et sérum, présentent la même structure protéique et possèdent le même pouvoir antigénique. Nous pouvons donc dire, suivant le critère immuno-chimique, que l'antigène décelé dans le foie est le même que celui décelé dans le sérum.

De plus, suivant le fait que le pouvoir antigénique est localisé dans les microsomes, dont la principale fonction est de synthétiser les protéines tissulaires et sériques (dans le cas des microsomes hépatiques), nous pouvons dire que l'antigène spécifique décelé est sans doute synthétisé par l'organisme lui-même, au niveau du foie.

Une fois acquise cette certitude, nous pouvons expliquer l'apparition précoce de l'antigène spécifique dans le foie, une semaine avant qu'il

n'apparaisse dans le sérum, par les deux raisons suivantes :

a) Pour être décelable dans la circulation sanguine, l'antigène doit atteindre une certaine concentration qui dépend alors du taux de biosynthèse dans le foie, et de la vitesse de sa métabolisation, ce qui nécessite un certain temps avant d'y arriver ;

b) Les modifications dans la structure des éléments cellulaires responsables de la biosynthèse des protéines, au niveau du foie, doivent apparemment s'effectuer de façon graduelle. On sait, en effet, que le foie du rat porteur d'une tumeur depuis quatre semaines possède un pouvoir antigénique quatre fois plus puissant que celui qui provient du rat porteur d'une tumeur depuis trois semaines.

De même, si nous admettons que le foie synthétise l'antigène spécifique, nous pouvons expliquer sa disparition avant la mort de l'animal. En effet, la tumeur, à la phase de croissance active, c'est-à-dire à partir du dixième jour après la greffe, mobilise toutes ressources nutritionnelles de l'organisme. Ceci oblige l'organisme à ralentir, voire même à arrêter son développement normal. Le foie, étant le principal fournisseur et le régulateur des substances nutritives, répond à cette stimulation continue par une hyperplasie graduelle afin de satisfaire aux exigences métaboliques de la masse cancéreuse. Ce changement morphologique est dû à un hyperfonctionnement des cellules hépatiques. En effet, les taux de RNA et de DNA du foie augmentent sensiblement chez les animaux porteurs d'une tumeur (38) ; sa réserve en glycogène (substances énergétiques) baisse d'une façon alarmante (115). Les fonctions enzymatiques ainsi que la structure des mitochondries subissent des modifications importantes (48, 49, 70 et 177) ; la perte de l'identité tissulaire normale au niveau des microsomes (241) implique un changement radical dans la structure de ceux-ci qui, tout en conservant leur fonction biosynthétique, fabriquent alors des protéines anormales, répondent ainsi aux besoins nutritionnels de la tumeur. La masse cancéreuse

en prolifération demeure, à une certaine période, la figure dominante de toutes les activités métaboliques de l'animal-hôte. Ce dernier sacrifie même jusqu'à son identité normale afin de répondre à cette mobilisation. En effet, l'apparition de l'antigène spécifique à la tumeur dans les microsomes, qui sont normalement le foyer des antigènes spécifiques au tissu hépatique (238), et la disparition simultanée du pouvoir antigénique vis-à-vis des anticorps antifoie normal, laissent supposer qu'un phénomène de « dédifférenciation » est provoqué par la tumeur. Nous espérons dans nos prochains travaux, confirmer cette hypothèse. Ceci permettrait d'approfondir la relation tumeur-hôte et d'éclaircir le mécanisme de la cancérogénèse.

L'albumine anormale est apparemment captée telle quelle par la tumeur, pour y être ensuite métabolisée (35). Cependant, comme les exigences des cellules cancéreuses deviennent de plus en plus grandes, le foie s'épuise et finit par ne plus pouvoir y répondre. Il se produit alors un épuisement métabolique du foie (1) qui se consume lui-même, dans le but de fournir le matériel nécessaire à la prolifération illimitée de la masse cancéreuse (216). On remarque, au moment qui précède la mort de l'animal porteur de la tumeur, une atrophie du foie et une perte rapide de poids corporel. La circulation sanguine est alors inondée de substances protéiques d'origine tissulaire normale (242) ou autres (37) ; ceci explique le rétablissement de la formule antigénique normale du foie et du sérum, et la disparition concomitante de leur relation antigénique avec la tumeur greffée. L'effondrement total du foie, accompagné par celui d'autres fonctions vitales, cause apparemment la mort de l'animal porteur de la tumeur (17).

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Par des méthodes immunologiques, nous avons mis en évidence une relation antigénique précise entre la tumeur de Walker greffée et l'hôte de cette greffe. Cette relation caractéristique est illustrée par les faits suivants :

1. Des changements qualitatifs se produisent au cours du développement tumoral, au niveau du sérum et du foie de rat cancéreux ; notamment l'acquisition d'un pouvoir antigénique nouveau par l'albumine sérique et hépatique ;

2. La présence de ce facteur antigénique spécifique à la tumeur de Walker, dans le foie de rat cancéreux, précède son apparition dans le sérum du même animal. Ce facteur antigénique disparaît ensuite, juste avant la mort de l'animal ;

3. L'albumine anormale, possédant un pouvoir antigénique spécifique à la tumeur, est localisée dans les mitochondries et dans les microsomes des cellules hépatiques de rat porteur de la tumeur ;

4. Ces changements qualitatifs sont exclusifs à la tumeur de Walker, par rapport à d'autres états pathologiques provoqués expérimentalement (arthrite, inflammation), ou physiologiques (grossesse, régénération hépatique, état embryonnaire ou néo-natal).

Toutefois, ces résultats comportent les limitations provenant de l'emploi de l'immunsérum hétérologue, de la nature même de la tumeur, et de la greffe tumorale.

Par conséquent, avant de généraliser les phénomènes spécifiques, observés au cours de la croissance de la tumeur de Walker, il nous semble plus prudent de confirmer les résultats obtenus durant ce travail expérimental, chez d'autres tumeurs greffées, et chez des tumeurs spontanées ou provoquées par des agents chimiques ou physiques.

Ainsi, quoique leur interprétation soit bien limitée, ces résultats nous permettent d'ouvrir les perspectives expérimentales suivantes :

— la recherche d'une méthode immunologique pour diagnostiquer toute tendance à la cancérisation au niveau de différents tissus ;

— l'isolement de l'antigène cancéreux spécifique, pour procéder ensuite à l'étude de sa nature chimique et de ses propriétés biologiques ;

— la production d'anticorps hautement spécifiques et purifiés pour pouvoir évaluer leur activité antitumorale ;

— l'étude du rôle des organes dans la cancérisation, chez différents types de tumeurs malignes, par rapport à leur syndrome caractéristique : ceci dans le but de prévenir toute défaillance des fonctions vitales, qui pourrait amener la mort de l'animal ;

— l'évaluation de l'influence de la tumeur, quelle que soit son origine, sur le comportement de l'hôte par des méthodes immunologiques, afin d'établir une réponse « stéréotypée » de l'hôte par rapport à un type de tumeur déterminé.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELS, J. C., REKERS, P. E., BINKLEY, G. F., PACK, G. T., et RHOADS, C. P., Metabolic studies in patients with cancer of gastro-intestinal tract. II. Hepatic dysfunction, *Ann. Int. Med.*, 16 : 221, 1942.
2. ALEXANDROV, K., Electrophoretic studies of blood serum proteins in cancer patients, *Vopr. Onkol.*, 7 : 64-69, 1961, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, 9 : 747, 1961.
3. ANDREONI, O., et PISANI, G., Sul comportamento delle plasmaproteine elettroforetiche nei tumori maligni (valutazione statistica su 152 casi), *Tumori*, 39 : 289-295, 1953.
4. ANNAU, E., MANGINELLI, A., et ROTH, A., Increased weight and mitotic activity in the liver of tumor-bearing rats and mice, *Cancer Res.*, 11 : 304, 1951.
5. ANNEAYM, E., MANGINELLI, A., et ROTH, A., Alterations of the mitochondrial pattern in the liver of tumor-bearing mice, *Cancer Res.*, 11 : 404, 1951.
6. ARCOS, J. C., GRIFFITH, G. W., et CUNNINGHAM, R. W., Fine structural alterations in cell particles during chemical carcinogenesis. II. Further evidence for their involvement in the mechanism of carcinogenesis. The swelling of rat liver mitochondria during feeding of amino-azo dyes, *J. Biophys. Cytol.*, 7 : 49-60, 1960.
7. ARTHUS, M., *In De l'anaphylaxie à l'immunité*, Masson & Cie, Paris, 1921.
8. AUB, J. C., *In CAMERON, G. R., Studies in pathology*, p. 29, Melbourne University Press, 1950.
9. AUERBACH, V. H., et WAISMAN, H. A., Amino-acid metabolism of Novikoff hepatoma, *Cancer Res.*, 18 : 543-547, 1958.
10. BADIN, J., JACKSON, C., et SCHUBERT, M., Improved method for determination of plasma polysaccharides with tryptophan, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 84 : 288, 1953.
11. BALE, W. F., SPAR, I. L., et GOODLAND, R. L., Experimental radiation therapy of tumours with I 131 carrying antibodies to fibrin, *Cancer Res.*, 20 : 1488-1494, 1960.
12. BALIS, M. E., VAN PRAAG, D., et AEZEN, F., Studies on the metabolism of human tumours. II. Pentosenucleic acid synthesis in tumour-bearing rats, *Cancer Res.*, 16 : 628, 1956.
13. BASHFORD, E. F., An address on cancer in man and animals, *Lancet*, 2 : 691-701, 1909.

14. BASHFORD, E. F., The behaviour of tumour-cells during propagation, in Fourth Scientific Report, Imper. Cancer Res. Fund, Taylor et Francis, Londres, 1911.
15. BASHFORD, E. F., MURRAY, J. A., et CRAMER, W., Einige Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung, *Klin. Wschr.*, **42** : 1433, 1905.
16. BEARD, D., ECKERT, E. A., CSAKY, T. Z., SHARP, D. G., et BEARD, J. W., Particulate component of plasma from fowls with avian erythromyeloblastic leucosis, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **75** : 533, 1950.
17. BEGG, R. W., Tumor-host relations, *Advance Cancer Res.*, **5** : 2-46, 1958.
18. BEHRENS, M., Untersuchungen an isolierten Zell und Gewebsbestandteilen ; isolierung von Zellkernen des Kalbsherzmuskels, *Zschr. Physiol. Chem.*, **209** : 59, 1932.
19. BENSLEY, R. R., et HERR, N. L., Studies on cell structure by freezing-drying methods ; preparation and properties of mitochondria, *Anat. Rec.*, **60** : 449, 1934.
20. BERENBLUM, I., General discussion in Symposium on functional components of carcinogenesis, *Acta Unio. internat. cancer.* **17** : 252-261, 1961.
21. BERGEL, F., STOCK, J. A., et WADE, R., Peptides and macromolecules as carriers of cytotoxic groups, in Biological approaches to cancer chemotherapy, p. 125, par R. J. C. Harris, éd., Acad. Press, New-York, 1961.
22. BERTHET, J., et DE DUVE, C., Tissue fractionation studies. I. The existence of a mitochondria-linked, enzymically inactive form of acid phosphatase in rat liver tissue, *Biochem. J.*, **50** : 174, 1951.
23. BIERRY, H., et RATHERY, F., Le sucre protéique dans les néphrites chroniques, *C. rend. Soc. biol.*, **83** : 1590, 1920, et **84** : 56-57, 1921.
24. BISERTE, G., Les glycoprotéides du sérum sanguin et de l'urine. Exploration et signification physiopathologique, *Bull. Soc. chim. biol. Par.*, **39** : 93, 1957.
25. BJORNESJO, K. B., Staining of protein-bound serum polysaccharides in electrophoresis strips, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **7** : 153-159, 1955.
26. BLOCH, B., Die experimentelle Erzeugung von Röntgen-carcinomen beim Kaninchen nebst allgemeinen Bemerkungen über die Genese der experimentellen Carcinome, *Schweiz. med. Wschr.*, **54** : 857, 1924.
27. BOREL, A., Le problème du cancer, *Bull. Inst. Pasteur*, **5** : 497, 545, 593 et 641, 1907.
28. BOROOK, H., DEASY, C. L., HAAGEN-SMIT, A. S., KEIGHLEY, G., et LOWY, P. H., Metabolism of C¹⁴-labeled glycine, 1-histidine, 1-leucine and 1-lysine, *J. Biol. Chem.*, **187** : 839, 1950.
29. BOVERI, T., Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren, p. 64, Gustav Fisher Verlag, Jena, Allemagne, 1914.
30. BOYD, W. G., In Fundamentals of Immunology, pp. 288 et 633, 3^e éd., Interscience Publishers, New-York, 1956.
31. BOYD, W. C., Influence of character of antibody upon velocity of flocculation, *J. Exp. Med.*, **74** : 369, 1941.
32. BOZZETTI, E., et MAGRASSI, B., Elettroforesi del siero in portatori di tumori maligni, prima e dopo irradiazione : ricerche sperimentali e cliniche, *Boll. Soc. ital. biol. sper.*, **33** : 13, 1957.
33. BURKE, W. T., et MILLER, L. L., Biochemical changes during carcinogenesis. IV. Protein synthesis and urea production in perfused livers of rats fed 2-acetylaminofluorence, *Cancer Res.*, **20** : 658-660, 1960.
34. BURROWS, D., Schultz-Dale test for detection of specific antigen in sera of patients with carcinoma, *Brit. Med. J.*, **1** : 368-370, 1958.
35. BUSCH, H., FUJIWARA, E., et FIRSZT, D. C., Studies on the metabolism of radioactive albumin in tumor-bearing rats, *Cancer Res.*, **21** : 371-377, 1961.
36. CARLI, L. DE, SELLA, F., et MURO, F. DI, Tossicità di sieri di cancerosi e di individui normali su cellule di un tumore umano coltivato in vitro, *Boll. Ist. sieroter. milan.*, **38** : 429-431, 1959.
37. CHUDOMEL, V., JESKOVA, Z., HOLECKOVA, E., et SEKLA, B., Complement fixing factors in the sera of rats inoculated with Walker 256 carcinoma, *Neoplasma Bratisl.*, **2** : 155, 1959, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **7** : 1000, 1959.
38. CLARK, C. M., et GOODLAD, G. A. J., The influence of diet on the action of the Walker 256 carcinoma on liver protein and nucleic acids, *Brit. J. Cancer*, **14** : 327-334, 1960.
39. CLOWES, G. H. A., Preliminary communication regarding immune body capable of inhibiting the development of cancer in mice, *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, **16** : 130-132, 1905.
40. CLOWES, G. H. A., et BÆSLACK, F. W., Further evidence of immunity against cancer in mice after spontaneous recovery, *Med. News*, **87** : 968-971, 1905.
41. CLUNET, J., In Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes, *Steinheil*, Paris, 1910.
42. COHN, E. J., LUETSCHER, J. A. Jr., ONCLEY, J. L., ARMSTRONG, S. H., Jr, et DAVIS, B. D., Preparation and properties of serum and plasma proteins. III. Size and charge of proteins separating upon equilibration across membranes with ethanol-water mixtures of controlled pH, ionic strength and temperature, *J. Am. Chem. Soc.*, **62** : 3396-3400, 1940.
43. COHN, E. J., MCMEEKIN, T. L., ONCLEY, J. L., NEWELL, J. M., et HUGHES, W. L., Preparation and properties of serum and plasma proteins. I. Size and charge of proteins separating upon equilibration across membranes with ammonium sulfate solutions of controlled pH, ionic strength and temperature, *J. Am. Chem. Soc.*, **62** : 3386-3393, 1940.
44. DARCY, D. A., Immunological demonstration of a substance in rat blood associated with tissue growth, *Brit. J. Cancer*, **11** : 137, 1957.
45. DARCY, D. A., A quantitative study of a serum protein associated with tissue growth. I. Levels found in rats under various physiological conditions. II. Values found in tumour-bearing rats, *Brit. J. Cancer*, **14** : 524-546, 1960.
46. DAVENPORT, G. R., et HEIDELBERGER, C., The interaction of polycyclic hydrocarbons with mouse skin constituents, *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, **3** : 15, 1959.
47. DEAN, H. R., et WEBB, R. A., The influence of optimal proportion of antigen and antibody in the serum precipitation reaction, *J. Path. & Bact.*, **29** : 473, 1926.
48. DE LAMIRANDE, G., ALLARD, C., et CANTERO, A., Purine-metabolizing enzymes in normal rat liver and Novikoff hepatoma, *Cancer Res.*, **18** : 952-958, 1958.
49. DE LAMIRANDE, G., DAOUST, R., et CANTERO, A., Enzyme studies of tumors. Evaluation and perspectives, *Canad. Cancer Conf.*, **4** : 43-56, 1961.

50. DE SOMER, P., et PRINZIE, A., Modifications antigéniques en culture tissulaire, in Biological approaches to cancer chemotherapy p. 245, R. J. C. Harris, éd., Acad. Press, New-York, 1961.
51. DIJKSTRA, J., et JOUBERT, F. J., Protein-bound azo dyes in the serum of rats fed 3'-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene, *Brit. J. Cancer*, **15** : 168-173, 1961.
52. DMOCHOWSKI, L., Investigations on the properties of agents causing fowl tumours, *J. Nat. Cancer Inst.*, **9** : 57, 69 et 73, 1948.
53. DOMBROWSKI, H., Biologische eigenschaften von elektro-phoretisch gewonnenen carcinom-proteiden, *Clin. Chim. Acta*, **3** (1) : 57, 1958.
54. DONALDSON, D. M., et MITCHELL, J. R., Immunization against Ehrlich's ascites carcinoma with x-irradiated tumor cells, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **101** : 204-207, 1959.
55. DORNER, M. M., SIMON, E. J., et MIESCHER, P. A., Studies on a liver-specific antigen, *Fed. Proc.*, **21** : 43, 1962.
56. DOUNCE, A. L., In The nucleic acids, **2** : 105, E. Chargaff et J. N. Davidson, éd., Acad. Press, New-York, 1955.
57. DUFOUR, D., Mise en évidence de la relation antigénique entre le foie et la tumeur de Walker, *Bull. Ass. fr. cancer*, **46** : 132-138, 1959.
58. DUFOUR, D., Mise en évidence de la toxicité du sérum du rat porteur de la tumeur de Walker, chez le rat hypophysoprive par un traitement à l'extrait thymique, *Bull. Ass. fr. cancer*, **47** : 154-162, 1960.
59. DUFOUR, D., BERLINGUET, L., et LOISELLE, J. M., Antigenic property and electrophoretic behaviour of a Walker tumor-bearing rat serum albumin, *Canad. J. Biochem. & Physiol.*, **37** : 1401, 1959.
60. DUFOUR, D., et LINH, D. B., Production d'isoanticorps contre le sérum du rat porteur de la tumeur de Walker chez le rat normal, *Laval méd.*, **29** : 517-520, 1960.
61. DUFOUR, D., et LINH, D. B., Relation antigénique entre l'albumine du foie de rat porteur de la tumeur de Walker et les anticorps antitumeur de Walker, *Ann. ACFAS*, **26** : 55, 1960.
- 61a. DUFOUR, D., et LINH, D. B., Modification de la formule antigénique du sérum au cours du développement de la tumeur de Walker chez le rat, *Bull. Ass. fr. cancer*, **48** : 125-130, 1961.
62. DUFOUR, D., LINDSAY, P., et LINH, D. B., Cycle de l'antigène cancéreux spécifique de la tumeur de Walker, *Bull. Ass. fr. cancer*, **48** : 455-460, 1961.
63. DUFOUR, D., LINH, D. B., et LINDSAY, P., Étude de la relation entre la rate et l'antigène spécifique de la tumeur de Walker, *Rev. fr. clin. biol.*, **7** : 179-183, 1962.
64. DUNHAM, L. C., et STEWART, H. L., A survey of transplantable and transmissible animal tumors, *J. Nat. Cancer Inst.*, **13** : 1299-1377, 1953.
65. DURAN-REYNALDS, F., Virus-induced tumors and the virus theory, in The physiopathology of cancer, p. 298, F. Homburger et W. Fishman, éd., Haëber-Harper Book, New-York, 1953.
66. DUSEK, Z., The mechanism of the increased serum albumin production in animals with experimental tumors, *Neoplasma Bratisl.*, **7** : 108-111, 1960, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **8** : 1570, 1960.
67. EDSALL, J. T., The plasma proteins and their fractionation, *Advance. Protein Chem.*, **3** : 384, 1947.
68. EHRLICH, P., Experimentelle Studien and Mäusetumoren, *Zschr. Krebsforsch.*, **5** : 59, 1907.
69. EHRLICH, P., et APOLANT, H., Beobachtungen über maligne Mäusetumoren, *Klin. Wschr.*, **62** : 871, 1905.
70. EMMELOT, P., et REYERS, I. H., Swelling of normal, pre-neoplastic and neoplastic liver mitochondria. II. The swelling of mitochondria from mice and rats fed carcinogenic azo dyes, and of hepatoma mitochondria, *Zschr. Krebsforsch.*, **64** : 35-51, 1960, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **9** : 107, 1961.
71. FINNEY, J. W., BYERS, E. H., et WILSON, R. H., Studies in tumor auto-immunity, *Cancer Res.*, **20** : 351-356, 1960.
72. FOLEY, E. J., Attempts to induce immunity against mammary adenocarcinoma in inbred mice, *Cancer Res.*, **13** : 578 et 835, 1953.
73. FREUND, J., The effect of paraffin oil and mycobacteria on antibody formation and sensitization. A review, *Am. J. Clin. Path.*, **21** : 645, 1951.
74. FUJINAMI, A., et INAMOTO, K., Ueber Geschwülste bei Japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor, *Zschr. Krebsforsch.*, **14** : 94, 1914.
75. FURTH, J., et METCALF, D., An appraisal of tumor-virus problem, *J. Chronic. Dis.*, **8** : 88-112, 1958.
76. GALAN, H. M., SACERDOTE DE LUSTIC, E., et KLEISNER, E., Action du sérum normal ou cancéreux sur les cellules cultivées *in vitro*, *C. rend. Soc. biol.*, **155** : 402-403, 1961.
77. GARATTINI, S., et PALMA, V., A procedure for the evaluation of specific effect of antitumor drugs, in Biological approaches to cancer chemotherapy, p. 167, R. J. C. Harris, éd., Acad. Press., New-York, 1961.
78. GAYLORD, H. R., et CLOWES, G. H. A., On spontaneous cure of cancer, *Surg., Gyn. & Obst.*, **2** : 633-658, 1906.
79. GELSTEIN, V. I., Simplified antigenic structure of liver proteins in mice in experimental carcinogenesis, *Biull. eksp. biol. & med.*, **45** : 96-100, 1958, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **7** : 551, 1959.
80. GELSTEIN, V. I., On antigen component change of mouse liver protein in carcinogenesis, *Vopr. Onkol.*, **4** : 526-533, 1958, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **7** : 682, 1959.
81. GERLACH, F., Immunbiologische Studien bei maligne Tumoren und Hämoblastosen, *Krebsarzt*, **16** : 54-61, 1961.
82. GLASS, G. B. J., BOYD, L. J., et DWORECKI, I. J., Thermal coagulation point and iodoacetate index as detectors of abnormal serum proteins and underlying illness, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **76** : 10-15, 1951.
83. GOLDTHWAIT, D. A., Nucleic acids and cancer, *Am. J. Med.*, **29** : 1034-1059, 1960.
84. GORCZYCA, J. M., LAZARONI, J. A. Jr., et MAIER, E. C., Paper electrophoretic studies of glycoproteins in rheumatic fever, *Clin. Chem.*, **6** : 263, 1960.
85. GORDON, A. H., et HUMPHREY, J. H., Methods for measuring rates of synthesis of albumin by the isolated perfused rat liver, *Biochem. J.*, **75** : 240-247, 1960.
86. GORDON, A. H., KEIL, B., SEBASTA, K., KNESSL, O., et SORM, F., *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **15** : 1, 1950, cité dans Electrophoresis, p. 233, M. Bier, éd., Acad. Press, New-York, 1959.
87. GORER, P. A., et AMOS, D. B., Passive immunity in mice against C57/BL Leucosis EL4 by means of isoimmune serum, *Cancer Res.*, **16** : 338-343, 1956.

88. GORER, P. A., et KALISS, N., The effects of isoantibodies *in vivo* on three different transplantable neoplasms in mice, *Cancer Res.*, **19** : 824-830, 1959.
89. GRABAR, P., The use of immunochemical methods in studies on proteins, *Advance. Protein Chem.*, **13** : 1-32, 1958.
90. GRABAR, P., Atti del VI Congresso internazionale di microbiologia, Roma, **2** : 169, 1953.
91. GRABAR, P., et WILLIAMS, C. A., Méthode immunoélectrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques, *Biochim. biophys. acta*, **17** : 67, 1955.
92. GRANICK, S., Quantitative isolation of chloroplasts from higher plants, *Am. J. Botany*, **25** : 558, 1938.
93. GRASSMANN, W., HANNIG, K., et KNEDEL, M., Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrier-papier, *Deut. med. Wschr.*, **76** : 333, 1951.
94. GREEN, H. N., The immunological theory of cancer, *Acta Unio internatl. cancer.*, **17** : 215-233, 1961.
95. GREEN, H. N., et WILSON, R., Nature of tumor-enhancing factor, *Nature*, **178** : 851-852, 1956.
96. GREENSTEIN, J. P., The biochemistry of cancer, 2^e éd., *Acad. Press*, New-York, 1954.
97. GREENSTEIN, J. P., Some biochemical characteristics of morphologically separable cancers, *Cancer Res.*, **16** : 641-653, 1956.
98. GURIN, S., et HOOD, D. B., The identification and estimation of hexoses in polysaccharides and glycoproteins by carbozole method, *J. Biol. Chem.*, **131** : 211, 1939.
99. HACKETT, E., et GARDONYI, E., Serum detection of carcinoma. Experience with the Schultz-Dale technique, *Brit. Med. J.*, **1** : 1785-1787, 1960.
100. HAGUENAU, F., The possible role of electron microscopy in the study of the biological aspects of cancer chemotherapy, in *Biological approaches to cancer chemotherapy* p. 295, R. J. C. Harris, éd., *Acad. Press*, New-York, 1961.
101. HANAU, A., Erfolgreiche experimentelle uebertragung von Carcinoma, *Fortschr. Med.*, **7** : 321, 1889, cité dans *Le cancer* p. 59, C. Oberling, éd., *Gallimard*, Paris, 1954.
102. HARDY, W. B., cité par A. Tiselius dans *Electrophoresis* p. XVI, M. Bier, éd., *Acad. Press*, New-York, 1959.
103. HARMAN, J. W., Studies on mitochondria. I. The association of cyclophorase with mitochondria, *Exp. Cell Res.*, **1** : 382, 1950.
104. HAUSCHKA, T. S., Correlation of chromosomal and physiologic changes in tumors, *J. Cellul. Physiol.*, **52** : 197-233, 1958.
105. HAUSCHKA, T. S., The chromosomes in ontogeny and oncogeny, *Cancer Res.*, **21** : 957-974, 1961.
106. HEIDELBERGER, M., et KENDALL, F. E., The precipitin reaction between type III pneumococcus polysaccharide and homologous antibody. II. Conditions for quantitative precipitation of antibody in horse sera, *J. Exp. Med.*, **61** : 559-563, 1935.
107. HEIM, W. G., A rat serum protein related to reproduction tissue synthesis and lactation, *Nature*, **193** : 491, 1962.
108. HEIN, H., Papierelektrophoretische Untersuchungen von Seren von Mäusen mit Crocker-Sarkom 180, *Arch. Geschwulstforsch.*, **17** : 93-96, 1961.
109. HEKTØN, L. et WELKER, W. H., Precipitin production in rabbits following intramuscular injection of antigen absorbed by aluminium hydroxide, *J. Infect. Dis.*, **53** : 309, 1933.
110. HENDERSON, J. F., et LEPAGE, G. A., The nutrition of tumors : A review, *Cancer Res.*, **19** : 887-902, 1959.
111. HILL, R., *Nature*, **139** : 881, 1937, cité dans *The cell*, **1** : 195, J. Brachet et A. E. Mirsky, éd., *Acad. Press*, New-York, 1959.
112. HIRSCH, H. M., Tumor isoimmunity, *Experientia*, **15** : 269-308, 1958.
113. HOFMEISTER, F., *Arch. Exp. Path. & Pharm.*, **24** : 247, 1887-88, cité dans *The plasma proteins* **1** : 16, F. W. Putnam, éd., *Acad. Press*, New-York, 1960.
114. HOGEBOOM, G. H., Cité dans *Methods in enzymology*, p. 16, S. P. Colowick et N. O. Kaplan, éd., *Acad. Press*, New-York, 1955.
115. HORI, S. H., TAKAYAMA, S., MATSUMOTO, T., et MAKINO, S., Changes in glycogen RNA and DNA contents of livers of tumor-bearing rats, *Jap. J. Cancer Res. (Gann)*, **49** : 319-330, 1958, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **7** : 1280, 1959.
116. HRADEC, J., et ZAMECNIK, J., Serum albumin metabolism of patients with cancer or other diseases, *Neoplasma Bratisl.*, **7** : 60-63, 1960, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **8** : 1589, 1960.
117. HUGGINS, C., et BAKER, R., Use of serum proteins in measuring activity of prostatic cancer, *Cancer Res.*, **11** : 428-431, 1951.
118. HUGGINS, C., CLEVELAND, A. S., et JENSEN, E. V., Thermal coagulation of serum in diagnosis, *J. Am. Med. Ass.*, **143** : 11-15, 1950.
119. HULTIN, T., Incorporation *in vivo* of ¹⁵N-labeled glycine into liver fractions of newly hatched chicks, *Exp. Cell Res.*, **1** : 376, 1950.
120. JENSEN, C. O., Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen, *Zbl. Bakt. I. A. bt. Orig.*, **1** : 34, 28 et 122, 1903, cité dans *Le cancer* p. 59, C. Oberling, éd., *Gallimard*, Paris, 1954.
121. JENSEN, C. O., Ueber einige Probleme der experimentellen Krebsforschung, *Zschr. Krebsforsch.*, **7** : 279-285, 1909.
122. JIRGENSONS, B., Optical rotation and other physico-chemical properties of serum albumin of cancer patients, *Cancer*, **8** : 809-815, 1955.
123. JIRGENSONS, B., Further studies on characterization of human serum albumin by means of optical rotation, *J. Am. Chem. Soc.*, **77** : 2289-2292, 1955.
124. KABAT, E. A., et MAYER, M. M., dans *Experimental immunochemistry*, p. 272-291, 2^e éd., *C. Thomas Publisher*, Springfield, 1961.
125. KALISS, N., The transplanted tumor as a research tool in cancer immunology, *Cancer Res.*, **21** : 1203-1208, 1961.
126. KAMINSKI, M., et OUCHTERLONY, O., Études immuno-chimiques, qualitatives et quantitatives des protéides du blanc d'œuf, *Bull. Soc. chim. biol.*, **33** : 758, 1951.
127. KELLY, L. S., et JONES, H. B., Influence of homologous tissue factors on DNA turn over and radiation protection, *Am. J. Physiol.*, **172** : 575, 1953.
128. KESSEL, M., Darstellung und identifizierungselektrophoretisch trenbarer organprotein auf Agar-gel, *Clin. chim. acta*, **4** : 142, 1959.
129. KIDD, J. C., The pathogenesis and pathology of virus diseases, *Colombia University Press*, New-York, 1950.
130. KLATSKIN, G., REINMUTH, O., et BARNES, W., A study of the densitometric method of analysing filter paper.

SUPPOSITOIRES

ADULTES — ENFANTS — BÉBÉS



Broncho-grippol

FORMULE	Adultes	Enfants	Bébés
Calcium acétylsalicylate ..	0.40 gr.	0.20 gr.	0.05 gr.
Dihydroxypropyl- théophylline	0.15 gr.	0.10 gr.	0.015 gr.
Quinine sulf.	0.10 gr.	0.06 gr.	—
Racine d'aconit pulv.	0.02 gr.	0.005 gr.	0.001 gr.
Guaiacol	0.05 gr.	0.003 gr.	0.02 gr.
Eucalyptol	0.05 gr.	0.03 gr.	0.02 gr.
Camphosulfonate de Na ..	0.05 gr.	0.02 gr.	0.01 gr.
Excipient spécial q.s.			

INDEX THÉRAPEUTIQUE

De par la synergie existant entre ses composants, le Broncho-Grippol est doué des propriétés les plus efficaces comme antipyrétique, comme antiseptique des voies respiratoires, comme eupnéisant et comme cardio-protecteur.

Formule exclusive préparée par
LES LABORATOIRES JUNOD, Genève, Suisse

Seuls distributeurs au Canada

Herdt & Charton Inc.

2245, RUE VIAU - MONTRÉAL

GRIPPE
BRONCHO-PNEUMONIES
REFROIDISSEMENTS
LARYNGITES
TRACHEITES
BRONCHITES
PNEUMONIES

MEDICATION
DE
CHOIX

CONTRE L'EMBONPOINT une plus brillante perspective---grâce à DEXAMYL*



Outre qu'il freine l'appétit, le gros avantage de 'Dexamyl' dans le traitement de l'embonpoint réside en ce qu'il peut aider les malades à se sentir gais et optimistes. Libérés du besoin irrésistible de manger et fortifiés par de plus brillantes perspectives, les sujets au régime se livrent souvent à un passe-temps actif et non plus sédentaire. Il en résulte inmanquablement une déperdition pondérale . . . grâce à 'Dexamyl'.

Pour tous renseignements, veuillez consulter votre Vademecum International ou vous adresser au représentant SK&F ou à votre pharmacien.



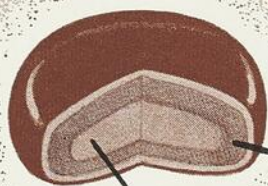
SMITH KLINE & FRENCH • Montréal 9

- Electrophoretic patterns of serum, *J. Lab. Clin. Med.*, **48** : 476, 1956.
131. KLEIN, E., KLEIN, G., et HELLSTRÖM, K. E., Further studies on isoantigenic variation in mouse carcinomas and sarcomas, *J. Nat. Cancer Inst.*, **25** : 271-294, 1960.
 132. KLEIN, G., SJÖGREN, H. O., KLEIN, E., et HELLSTRÖM, E. K., Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host, *Cancer Res.*, **20** : 1561-1572, 1960.
 133. KOÏW, E., et GRÖNWALL, A., Staining of protein-bound carbohydrates after electrophoresis of serum on filter paper, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **4** : 244, 1952.
 134. KOLLER, P. C., Chromosome behaviour in tumors : Readjustments of Boveri's theory. Cell physiology of neoplasia, p. 9-48, *The University of Texas Press*, Austin, Texas, 1960.
 135. KOROSTELEVA, T. A., The problems of pathogenesis and tumor immunology, Symposium, *Vopr. Patogenesa*, p. 157-164, 1956, cité par L. A. Zilber, dans *Advances in cancer research*, **5** : 314, 1958.
 136. KOROSTELEVA, T. A., Symposium on the problems of oncology, *Vopr. Onkol.*, **7** : 82-92, 1954, cité par L. A. Zilber, dans *Advances in Cancer Research*, **5** : 314, 1958.
 137. KOROSTELEVA, V. S., et KOSYAKOV, P. N., Resistance of specific antigen of human cancers to high temperatures, *Biull. eksp. biol. med.*, **51** : 87-92, 1961.
 138. KOSAKI, T., NAKAGAWA, S., et SAKA, T., On malignolipin. V. A method for detection and measurement of malignolipin in tissues including blood and ascites, *Proc. Jap. Acad.*, **36** : 366-369, 1960, extrait dans *Bulletin signalétique du C.N.R.S. (Pathologie)*, **22** : 632, 1961.
 139. KUNKEL, H. G., et TRAUTMAN, R., Zone electrophoresis in various types of supporting media, in *Electrophoresis*, p. 225-262, M. Bier, éd., *Acad. Press*, New-York, 1959.
 140. KUZOVLEVA, O. B., Interconversion of liver and serum proteins in homogenates of rat's liver, *Biull. eksp. biol. med.*, p. 45 (mai), 1958.
 141. LACASSAGNE, A., The role of hormones in carcinogenesis, *Nowotwory*, **10** : 177-184, 1960, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **9** : 217, 1961.
 142. LANDSTEINER, K., The specificity of serological reactions, rev. édit., *Harvard Univ. Press*, Cambridge, Mass., 1945.
 143. LAQUERRIÈRE, R., et LAUMÔNIER, R., Variations du taux d'acide désoxyribonucléique dans le foie du rat albinos après injection de plasma de rat soumis aux cancérogènes, *C. rend. Soc. biol.*, **155** : 299-303, 1961.
 144. LEITER, J., BOURKE, A. R., SHEPARTZ, S. A., et WODINSKY, I., Screening data from the Cancer Chemotherapy National Service Center Screening Laboratories V, *Cancer Res.*, **20** : 734-919, 1960.
 145. LEVAN, A., et BIESELE, J. J., Role of chromosomes in carcinogenesis, as studies in serial tissue cultures of mammalian cells, *Ann. N. York Acad. Sc.*, **71** : 1022-1053, 1958.
 146. LEVIDA, D. M., The problems of pathogenesis and tumor immunology, Symposium, *Vopr. Patogenesa Immunol. Opukholei*, p. 127-150, 1956.
 147. LOBSTEIN, J. F. D., Traité d'anatomie pathologique, cité par Wolff, p. 100, 340, 1829.
 148. LÖEB, L., On transplantation of tumors, *J. Med. Res.*, **1** : 28, 1901.
 149. LURIA, S. E., Relation of viral functions to cancer chemotherapy, in *Biological approaches to cancer chemotherapy*, p. 337, R. J. C. Harris, éd., *Acad. Press*, New-York, 1961.
 150. LURIA, S. E., Virus as determinants of cellular functions, *Canad. Cancer Conf.*, **3** : 261-270, 1959.
 151. MAKARI, J. G., Use of Schultz-Dale test for detection of specific antigen in sera of patients with carcinoma, *Brit. Med. J.*, **2** : 1291, 1955.
 152. MAKARI, J. G., Detection of antigen in sera of patients with neoplastic disease by Schultz-Dale test. Its possible use as a screening procedure for tumors, *Brit. Med. J.*, **2** : 358-361, 1958.
 153. MAKARI, J. G., The polysaccharide behaviour of cancer antigens, *Brit. Med. J.*, **2** : 355-358, 1958.
 154. MAKINO, S., The chromosome cytology of the ascites tumours of rats with special reference to the concept of the stemline cell, *Intern. Rev. Cytol.*, **6** : 25-84, 1957.
 155. MALMGREN, R. A., et MILLS, W., Studies of properties of the liver mitotic stimulant (LMS) in mouse tumor tissue, *J. Nat. Cancer Inst.*, **26** : 525-532, 1961.
 156. McLAUGHLIN, E. D., The effects of plasma from patients with and without cancer upon hepatic regeneration in rats, *Surgery*, **47** : 420-429, 1960.
 157. McMEEKIN, T. L., Preparation and properties of serum and plasma proteins. II. Crystallization of a carbohydrate-containing albumin from horse serum, *J. Am. Chem. Soc.*, **62** : 3393-3396, 1940.
 158. MERTEN, R., et SOLBACH, H. G., Enzymverteilungsmuster des glycolytischen systems und Citronensaurecyclus im Plasma Krebskranker, *Klin. Wschr.*, **39** : 222-232, 1961.
 159. MEYER, K., In *Advances in protein chemistry*, **2** : 249 et 271, *Acad. Press*, New-York, 1945.
 160. MIDER, G. B., Some tumor-host relationships, *Canad. Cancer Conf.*, **1** : 120-137, 1954.
 161. MIDER, G. D., ALLING, E. L., et MORTON, J. J., The effect of neoplastic and allied diseases on the concentrations of the plasma proteins, *Cancer*, **3** : 56-65, 1950.
 162. MIDER, G. B., TESLUK, H., et MORTON, J. J., *Acta Unio internat. cancer*, **6** : 409, 1948, cité dans *Biochemistry of cancer* p. 512-515, J. P. Greenstein, éd., *Acad. Press.*, New-York, 1954.
 163. MILDNER, J. W., Introduction. Symposium on the possible role of immunology in cancer, *Cancer Res.*, **21** : 1169, 1961.
 164. MILGROM, F., A short review of immunological investigations on cancer, *Cancer Res.*, **21** : 862-868, 1961.
 165. MILLER, E. E., et BERNFELD, P., Abnormal plasma components in C3H mice bearing spontaneous tumors, *Cancer Res.*, **20** : 1149-1153, 1960.
 166. MILLER, J. A., et MILLER, E. C., Biochemical concepts of carcinogenesis, *Canada. Cancer Conf.*, **4** : 57-79, 1961.
 167. MILNE, J., Serum protein fractionation : a comparison of sodium sulfate precipitation and electrophoresis, *J. Biol. Chem.*, **169** : 595, 1947.
 168. MIRSKY, A. E., et RIS, H., Isolated chromosomes, *J. Gen. Physiol.*, **31** : 1, 1947.
 169. MIRSKY, A. E., et RIS, H., Composition and structure of isolated chromosomes, *J. Gen. Physiol.*, **34** : 475, 1951.

170. MOKRASCH, L. C., Analysis of hexose phosphates and sugar mixtures with the anthrone reagent, *J. Biol. Chem.*, **208** : 55, 1954.
171. MORAU, H., Inoculation en série d'une tumeur épithéliale de la souris blanche, *C. rend. Soc. biol.*, **43** : 289, 1891.
172. MORNER, K. A. H., *Zbl. Physiol.*, **1** : 581, 1893, cité dans *The plasma protein*, **1** : 310, F. W. Putnam, éd., Acad. Press, New-York, 1960.
173. MOYSON, F., et STEENS-LIEVENS, A., Acide ribonucléique hépatique et synthèse des protéines sériques, *Biochim. biophys. acta*, **21** : 500, 1956.
174. MUSIL, J., Serum glycoproteins, their function and origin, *Clin. chim. acta*, **6** : 508-515, 1961.
175. MUTOLO, V., et ABRIGNANI, F., Some properties of the mitochondria of tumor cells, *Brit. J. Cancer*, **11** : 590-596, 1957.
176. NAKAHARA, W., et FUKUOKA, F., The newer concept of cancer toxin, *Advance. Cancer Res.*, **5** : 157-175, 1958.
177. NANNI, G., et CASU, A., *In vitro* uncoupling of oxidative phosphorylation in normal liver mitochondria by serum of sarcoma-bearing rats, *Experientia*, **17** : 402-404, 1961.
178. NIAUSSAT, P., Un aspect des relations entre substances de croissance et processus de cancérisation, *Agressologie*, **2** : 181-195, 1960.
179. OBERLING, C., *Le cancer*, 2^e édition, Gallimard, Paris, 1954.
180. OBERLING, C., Les facteurs de la croissance cancéreuse, in *Les facteurs de la croissance cellulaire*, p. 405, Masson, Paris, 1956.
181. OBERLING, C., et GUÉRIN, M., The role of virus in the production of cancer, *Advance. Cancer Res.*, **2** : 353, 1954.
182. OPIE, E. L., Inflammatory reaction of the immune animal to antigen (Arthus phenomenon) and its relation to antibodies, *J. Immunol.*, **9** : 231, 247, 255 et 259, 1924.
183. OUCHTERLONY, O., Antigen-antibody reactions in gels, *Acta path. microb. scand.*, **26** : 507-515, 1949.
184. OUDIN, J., Précipitation anticorps-antigène dans les tubes contenant de l'agar, in *Methods in medical research*, **5** : 335, Year Book Publishers, Chicago, 1952.
185. OVARY, Z., et BIOZZI, G., Passive sensitization of skin of guinea pig with human antibody, *Internat. Arch. Allergy*, **5** : 241, 1954.
186. OVARY, Z., *In Progress in allergy*, **5** : 459, S. Karger, Basel, 1958.
187. PAGNI, G., Le glicoprotéine del siero nelle affezioni maligne, *Fol. endocr. Pisa*, **13** : 206-214, 1960.
188. PALADE, G. E., et SIEKEVITZ, P., Liver microsomes : integrated morphological and biochemical study, *J. Biophys. Cytol.*, **2** : 171, 1956.
189. PARNES, V. A., et LEVINA, D. M., A study of the antigen properties of the blood in various neoplasias by the method of specific inhibition of precipitation in agar, *Probl. gemat.*, **5** : 37-39, 1960, extrait dans *Bulletin signalétique du C.N.R.S. (Pathologie)*, **22** : 146, 1961.
190. PASHKIS, K. E., Growth-promoting factors in tissues, *Cancer Res.*, **18** : 9, 981, 1958.
191. PAVY, F. W., *In Die Physiologie der Kohlenhydrate*, Leipzig, 1895, cité par R. J. Winzler dans *The plasma proteins*, **1** : 310, F. W. Putnam, éd., Acad. Press, New-York, 1960.
192. PECHAN, Z., et BRADA, Z., Host-tumor relationship. V. Hexosamine distribution in rat organs in dependence on growth of the BS tumor, *Neoplasma Bratisl.*, **7** : 366-376, 1960, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **9** : 226, 1961.
193. PETERS, T. Jr., et ANFINSEN, C. B., Net production of serum albumin by liver slices, *J. Biol. Chem.*, **186** : 805-813, 1950.
194. POTTER, V. R., The biochemical approach to cancer problem, *Fed. Proc.*, **17** : 691-697, 1958.
195. PREHN, R. T., Tumor-specific immunity to transplanted Dibenzo-(a, h)-anthracene-induced sarcomas, *Cancer Res.*, **20** : 1614-1617, 1960.
196. PREHN, R. T., et MAIN, J. N., Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas, *J. Nat. Cancer Inst.*, **18** : 769, 1957.
197. RAPPIN, G., Sur le microbe du carcinome, *C. rend. Acad. Sc. Paris*, **198** : 1460, 1934.
198. RATHGEB, P., et SYLVEN, B., Chemical studies on the tumor-necrotizing agent from « *Serratia marcescens* » (Shear's polysaccharide), *J. Nat. Cancer Inst.*, **14** : 1109, 1954.
199. RÉCAMIER, J. C. A., Recherches sur le traitement du cancer, Paris, 1829, cité par C. Oberling dans *Le cancer*, p. 43, 2^e éd. Gallimard, Paris, 1954.
200. REVESZ, L., Detection of antigenic differences in isologous host-tumor systems by pretreatment with heavily irradiated tumor cells, *Cancer Res.*, **20** : 443-451, 1960.
201. REYNARFARJE, B., et POTTER, V. R., Comparison of transhydrogenase and pyridine-nucleotide-cytochrome c reductase activities in rat liver and Novikoff hepatoma, *Cancer Res.*, **17** : 1112-1119, 1957.
202. ROCHE, J., DERRIEN, Y., et MANDEL, S., Nature et fractionnement du séroglycoïde. Séparation de trois cristallines du sérum de cheval, *C. rend. Soc. biol.*, **138** : 515, 665, 1944.
203. ROODYN, D. B., REIS, P. J., et WORK, T. S., Protein synthesis in mitochondria. Requirements for the incorporation of radioactive amino acids into mitochondrial protein, *Biochem. J.*, **80** : 9, 1961.
204. ROPES, M. W., PERIMANN, G. E., KAUFMAN, D., et BAUER, W., The electrophoretic distribution of proteins in plasma in rheumatoid arthritis, *J. Clin. Invest.*, **33** : 311, 1954.
205. ROUS, P., Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate, *J. Am. M. Ass.*, **56** : 198, 1911.
206. ROWE, W. P., HARTLEY, J. W., LAW, L. W., et HUEBNER, R. J., Studies of mouse polyoma virus infection. III. Distribution of antibodies in laboratory mouse colonies, *J. Exp. Med.*, **109** : 449-462, 1959.
207. RUBIN, H., Viral carcinogenesis at the levels of the cell and the organism, *Canad. Cancer Conf.*, **4** : 239-252, 1961.
208. RUSCH, H. P., KLATT, T., MELOCHE, V. W., et DIRKSEN, A. J., Effect of serum proteins on polarographic curve, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **44** : 362-365, 1940.
209. SACERDOTE DE LUSTIG, E., Action tératologique de sérum cancéreux humain sur l'embryon de poulet, *Acta Unio internat. cancr.*, **12** : 485-490, 1956.
210. SALYAMON, L. S., The role of inflammation in carcinogenesis, cocarcinogenesis and some anticarcinogenic mechanisms, *Vopr. Onkol.*, **7** : 63-61, 1961.

ENZY-PEPSOL

ENZYMES DIGESTIFS POLYVALENTS



1er NOYAU

Contenant les enzymes d'origine fongique (Lipase, Amylase, Protéase) Pepsine, enzyme d'origine gastrique et adjonction de Cellulase. Action en milieu acide (pH 1,5 à 6,9) dans l'estomac. Début de la protéolyse. Dyspepsies de fermentation.

2e NOYAU

Protégé lors du passage dans l'estomac, contenant les enzymes d'origine pancréatique (Lipase, Protéase, Trypsine). Action en milieu alcalin (pH 6,9 à 9,0) dans l'intestin duodénum et jéjunum. Dyspepsies de putréfaction.

ASSURE UNE DIGESTION

GASTRO - DUODÉNO - JÉJUNALE PARFAITE

Posologie: 1 à 2 dragées aux repas.

Présentation: Flacons de 36, 100 et de 500 dragées.

Herdt & Charton Inc.
Montréal

Achromycine*

Tétracycline HCl Lederle



antibiotique parentéral

- ☐ qui reste le plus sûr
- ☐ qui reste le plus souple

*Marque déposée

concentrations thérapeutiques rapidement obtenues

PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE

- une seule injection quotidienne de 250 mg
- facilité d'administration
- taux antibiotiques plus élevés, plus efficaces
- addition d'une dose de 275 mg de vitamine C†

PAR VOIE INTRAVEINEUSE

- ponctions veineuses réduites au minimum
- compatible avec la plupart des solutions I.V.
- diffusion instantanée
- addition d'une dose de 1250 mg de vitamine C††

Le traitement à l'ACHROMYCINE parentérale permet de tirer pleinement parti de toute la dose administrée, même chez les malades dont l'absorption est déficiente, contribue à la cicatrisation des plaies grâce à la vitamine C et réalise des taux sanguins efficaces même chez des moribonds.

† Fiole de 250 mg, I.M.

†† Fiole de 500 mg, I.V.



CYANAMID OF CANADA LIMITED, Montreal

211. SAYRE, F. W., HANSEN, E., STARR, T. J., et YARWOOD, E. A., Isolation and partial characterization of a growth control factor, *Nature*, **190** : 1116, 1961.
212. SCHNEIDER, W. C., et HOGEBOM, G. H., Intracellular distribution of enzymes. V. Further studies on the distribution of cytochrome c in rat liver homogenates, *J. Biol. Chem.*, **183** : 123, 1950.
213. SCHONENBERGER, M., KELLNER, H., SUDHOF, H., et HAUPT, H., Zur Methodik der Hexosebestimmung in Serumproteinen mit Orcin, *Zschr. Physiol. Chem.*, **309** : 145, 1958.
214. SEIBERT, F. B., PFAFF, M. L., et SEIBERT, M. V., A serum polysaccharide in tuberculosis and carcinoma, *Arch. Biochem.*, **18** : 279-295, 1948.
215. SEKLA, B., Studies on immunotherapy of experimental tumours, *Neoplasma Bratisl.*, **7** : 38-41, 1960, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **8** : 1579, 1960.
216. SHERMAN, C. D. Jr., MORTON, J. J., et MIDER, G. B., Potential sources of tumour nitrogen, *Cancer Res.*, **10** : 374-378, 1950.
217. SHETLAR, M. R., CAHILL, C., STIDWORTHY, G., et SHETLAR, C. L., Comparison of continuous and strip paper electrophoresis technics for study of serum glycoproteins, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **93** : 44, 1956.
218. SHETLAR, M. R., ERWIN, C. P., et EVERETT, M. R., Variation of serum polysaccharides levels in rats bearing the Walker tumor, *Cancer Res.*, **10** : 445, 1950.
219. SHETLAR, M. R., FOSTER, J. V., et EVERETT, M. R., Determination of serum polysaccharides by the tryptophan reaction, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **67** : 125, 1948.
220. SHETLAR, M. R., FOSTER, J. V., KELLY, K. H., SHETLAR, C. L., BYRAN, R. S., et EVERETT, M. R., The serum polysaccharide level in malignancy and in other pathological conditions, *Cancer Res.*, **9** : 515-519, 1949.
221. SHETLAR, M. R., PAYNE, R. W., BULLOCK, J. A., PATRICK, D. R., HELLBAUM, A. A., et ISHMAEL, W. K., Comparative studies of serum polysaccharides in rheumatoid arthritis and degenerative joint disease, *J. Clin. Invest.*, **32** : 1208, 1953.
222. SHETLAR, M. R., SHETLAR, C. L., RICHMOND, V., et EVERETT, M. R., The polysaccharide content of serum fractions in carcinoma, arthritis, and infections, *Cancer Res.*, **10** : 681, 1950.
223. SHEVLIAGUIN, V. I., Substances antigènes découvertes dans le plasma sanguin de lapins avec tumeur de Brown-Pearce *Vopr. Onkol.*, **7** : 57-60, 1961, extrait dans *Index analyticus cancerologiae*, **6** : 30, 1962.
224. SNELL, G. D., Transplantable tumors, in *The physiopathology of cancer*, p. 293-345, F. Homberger et W. H. Fishman, éd., 2^e éd., *Hæber-Harper*, New-York, 1958.
225. SNELL, G. D., WINN, H. J., STIMPFING, J. H., et PARKER, S. J., Depression by antibody of the immune response to homografts and its role in immunological enhancement, *J. Exp. Med.*, **112** : 293-314, 1960.
226. SØRENSEN, M., et HAUGAARD, G., *Biochem. Zschr.*, **260** : 247, 1933, cité dans *Advances in protein chemistry*, **13** : 49, *Acad. Press*, New-York, 1958.
227. STAUB, A. M., et DARVAPANAHI, C., Étude immunochimique sur les salmonelles. II. Analyse des précipitines de quelques sérums anti-*S. gallinarum* et anti-*S. typhi*, *Ann. Inst. Pasteur*, **91** : 338, 1956.
228. SUDHOF, H., KELLNER, H., SCHÖNENBERGER, M., HAUPT, H., et CLAUDITZ, C., Zum Eiweisszucker normaler und pathologischer Seren ; Verhalten bei der Dialyse und gegenüber verschiedenen Fällungsmitteln, *Zschr. Physiol. Chem.*, **309** : 136, 1957.
229. SVET-MOLDAVSKY, G. J., et GANDON, U. Z., The demonstration of antigenic differences in sarcomatous rat serum by means of monospecific antiserum, *Vopr. Onkol.*, **4** : 263-268, 1958, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, **7** : 29, 1959.
230. TAKAYANAGI, N., et KENBE, M., Studies on the changes in tissue protein during experimental carcinogenesis. II. Immunochemical analysis, *Jap. J. Med. Progr.*, **46** : 416, 1959.
231. TISELIUS, A., *Tr. Faraday Soc.*, **33** : 524, 1937, cité dans *Electrophoresis*, p. 138, M. Bier, éd., *Acad. Press*, New-York, 1959.
232. TSUTSUI, H., Ueber das künstlich erzeugte Cancroid bei der Maus, *Cann.*, **12** : 17, 1918.
233. TYLER, A., Clues to the etiology, pathology and therapy of cancer provided by analogies with transplantation disease, *J. Nat. Cancer Inst.*, **25** : 1197-1229, 1960.
234. URIEL, J., et GRABAR, P., Emploi de colorants dans l'analyse électrophorétique et immunoélectrophorétique en milieu gélifié, *Ann. Inst. Pasteur*, **90** : 427-440, 1956.
235. URIEL, J., et GRABAR, P., Étude des lipoprotéines sériques par l'électrophorèse en gélose et l'analyse immunoélectrophorétique, *Bull. Soc. chim. biol. Paris*, **38** : 1253, 1956.
236. VIRCHOW, R., *Arch. Path. Anat. Physiol.*, **4** : 572, 1854, cité dans *Techniques de laboratoire*, p. 485, *Masson*, Paris, 1954.
237. VIRCHOW, R., Cellular Pathologie, *Arch. G. Path. Anat.*, **8** : 1, 1855, cité dans *Le cancer*, p. 28, C. Oberling, éd., *Gallimard*, Paris, 1954.
238. VOGT, P., Distribution of tissue-specific antigens in centrifugal fractions of rat liver, *Nature*, **182** : 1807, 1958.
239. VOWKRESENSKAJA, T. I., Pouvoir rotatoire du sérum des cancéreux, *Pat. fiziol. Moskva*, **2** : 36-40, 1958.
240. WALKER, B. E., A theory of histogenesis and carcinogenesis based on nuclear differentiation, *Texas Rep. Biol. M.*, **18** : 159-167, 1960.
241. WEILER, E., Loss of specific cell antigen in relation to carcinogenesis, in *Ciba Foundation Symposium on Carcinogenesis : Mechanism of Action* p. 163-175, *Churchill*, Londres, 1959.
242. WEIMER, H. E., SMITH, K., et BAXTER, D., Serum electrophoretic patterns and complement levels in tumor-bearing rats, *Fed. Proc.*, **20** : 73, 1961.
243. WHITE, F. R., et WHITE, J., Effect of a low lysine diet on mammary-tumor formation in strain C3H mice, *J. Nat. Cancer Inst.*, **5** : 41, 49, 1944.
244. WHITMORE, G. F., Radiation, its primary interactions, *Canad. J. Biochem. Physiol.*, **38** : 312-320, 1960.
245. WILLIAMS, F. G. Jr., PICKELS, E. G., et DURRUM, E. L., Improved hanging-strip paper electrophoresis technique, *Science*, **121** : 829, 1955.
246. WINN, H. J., The immune response and the homograft reaction, in *Symposium on some problems of normal and abnormal differentiation and development*, Monograph No. 2, p. 113, N. Kaliss, éd., *Nat. Cancer Inst.*, Bethesda, 1960.

247. WINZLER, R. J., Plasma proteins in cancer, *Advance. Cancer Res.*, 1 : 503-548, 1953.
248. WINZLER, R. J., In *The plasma proteins*, 1 : 309-347, F. W. Putnam, éd., *Acad. Press*, New-York, 1960.
249. WITEBSKY, E., Self-recognition and autoantibody formation, *Cancer Res.*, 21 : 1221, 1961.
250. WITEBSKY, E., et MORELLI, E., Zur serologischen Analyse des Sarcomgewebes, *Zschr. Immunforsch.*, 78 : 180-196, 1933.
251. WOGLOM, W. H., Immunity to transplantable tumors, *Cancer Review*, 4 : 129-214, 1929.
252. WOGLOM, W. H., In *The Study of experimental cancer. A review*, *Colombia University Press*, New-York, 1913.
253. WRBA, H., et RABES, H., Zur Bedeutung der Hemmwirkung von Blutserum tumortragender Tiere auf Organkulturen, *Klin. Wschr.*, 39 : 311 et 762, 1961.
254. YAMAGIWA, K., et ITCHIKAWA, K., Experimental study of the pathogenesis of carcinoma, *J. Cancer Res.*, 3 : 1, 1918.
255. YEAKEL, E. H., et TOBIAS, G. L., Liver nitrogen in tumorbearing rats, *Cancer Res.*, 11 : 830, 1951.
256. ZAHL, P. A., Action of bacterial toxins on tumors. VIII. Factors in their use for cancer therapy, *J. Nat. Cancer Inst.*, 11 : 279, 1950.
257. ZILBER, L. A., It is possible to reconcile contradictory hypothesis on the origin of cancer on the basis of modern progress in cancer research, *Vopr. Onkol.*, 7 : 46-52, 1961, extrait dans *Excerpta Medica (Cancer)*, 9 : 357, 1961.
258. ZILBER, L. A., An immunological approach to tumor growth control, in *Biological approaches to cancer chemotherapy*, p. 231, R. J. C. Harris, éd., *Acad. Press*, New-York, 1961.
259. ZILBER, L. A., Studies on tumor antigens, *J. Nat. Cancer Inst.*, 18 : 341-358, 1957.
260. ZILBER, L. A., Specific tumor antigens, *Advance. Cancer Res.*, 5 : 291-329, 1958.
-

HORMONOTHÉRAPIE TOTALE

AMPOULES BUVABLES

SIROP AROMATISÉ

hormodausse

COMPOSITION

Extraits totaux de sang :

de taureau
de génisse
de veau

} titrés en fer
hémoglobinique :

Extrait de foie de veau titré en vitamine B₁₂
native :

Extrait spécial de levure de bière ;

Extrait spécial de cuticules de céréales.

VITAMINE B₁₂ et FER HEMOGLOBINIQUE

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Déficiences organiques, Anémies, Asthénies des convalescents, des vieillards, des dyspeptiques, des néoplasiques, des déficients endocriniens et contre les insuffisances ovariennes, les retards de croissance et tous états de sidéropénie.

POSOLOGIE :

Ampoules buvables

Adultes : 2 ampoules par jour.

Enfants : 1 ampoule par jour.

Sirop

Adultes : 2 à 3 cuillerées à soupe par jour.

Enfants : de 10 à 15 ans, 1 à 3 cuillerées à dessert ; de 5 à 10 ans, 1 à 3 cuillerées à café ; jusqu'à 5 ans, 2 demi-cuillerées à café par jour.

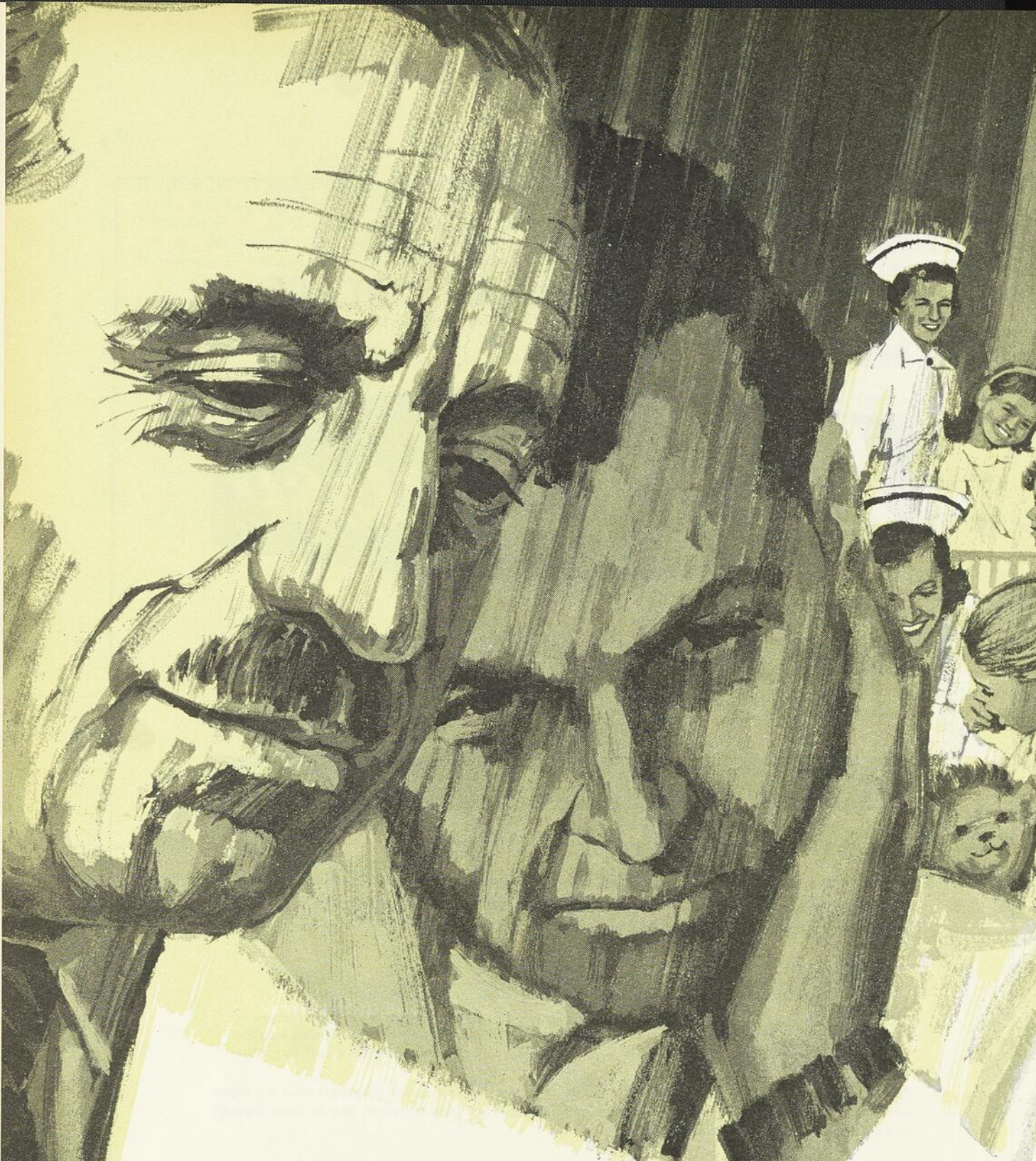
Sous l'une ou l'autre forme, HORMODAUSSSE doit être pris un quart d'heure avant les repas après dilution dans $\frac{1}{4}$ de verre d'eau. Le médicament est bien supporté par le tube digestif et ne présente pas de contre-indication.

PRÉPARÉ PAR LES LABORATOIRES DAUSSE, PARIS, FRANCE

Représentants exclusifs au Canada :

Herdt & Charton Inc.

2245, RUE VIAU, MONTRÉAL



**Cette étude indique que
les 44 cas d'amygdalite
furent complètement guéris
avec DECLOMYCIN.[®]**

[®] Marque déposée

Déclomycine, Déméthylchlorotétracycline 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

Wesley G. TOMHAVE. **Treatment of diabetes mellitus with oral hypoglycemic compounds.** (Traitement du diabète par les hypoglycémisants oraux.) *Med. Clin. N. A.*, 47 : 53-61, (jan.) 1963.

Si l'on excepte les patients diabétiques obèses traités convenablement par un régime et les patients requérant la thérapie insulinaire, plus de 10 pour cent des diabétiques peuvent être traités de façon satisfaisante par les hypoglycémisants oraux actuellement disponibles, soit la tolbutamide (Orinase), la chlorpropamide (Diabénèse) et la phenformine (DBI).

Mode d'action :

Les sulfonylurées sont des produits qui exercent leur action en libérant l'insuline des cellules β des îlots de Langerhans. La tolbutamide a une demi-vie de quatre à sept heures et la chlorpropamide une demi-vie de trente-cinq heures, ce qui permet des concentrations sanguines plus élevées de chlorpropamide que de tolbutamide même lorsque ce dernier est prescrit à des doses plus élevées. La phenformine (DBI) a un mode d'action moins bien déterminé et probablement périphérique.

Critères pour le choix des patients :

Ces critères doivent être précis et rigides :

1. Patients dont le diabète acquis à l'âge adulte demeure stable et résiste à la céto-acidose ;
2. Patients pour lesquels un régime alimentaire s'est avéré insatisfaisant ; on ne devrait pas employer les hypoglycémisants oraux avant un contrôle diététique ;
3. Diabète ayant débuté après l'âge de 40 ans ;
4. Diabète nécessitant moins de 30 unités d'insuline par jour ;
5. Diabète récent ;
6. Absence de complications, surtout aiguës.

Choix de médicament et traitement :

La préférence de l'auteur va à la tolbutamide à cause du peu d'effets secondaires et de complications qui se rencontrent un peu plus fréquemment avec la chlorpropamide. La phenformine aurait plus d'avantages en combinaison avec la tolbutamide ou la phenformine que lorsqu'elle est employée seule.

Le traitement avec la tolbutamide commence à la dose de 0,5 à 2,0 g par jour, mais habituellement on administre 0,5 g b.i.d. La chlorpropamide peut être utilisée à la dose quotidienne de 100 à 500 mg. La période d'essai doit être de sept jours et ce traitement ne doit être continué que s'il est aussi efficace que la dose requise d'insuline.

La phenformine (DBI) a entraîné peu d'effets secondaires sérieux. La dose d'attaque est habituellement de 25 mg et la dose d'entretien ne devrait pas dépasser 200 mg par jour. Le DBI peut être spécialement utile comme adjuvant de l'insuline et de la diète dans le contrôle d'un diabète labile.

Les hypoglycémisants oraux employés chez des diabétiques choisis et évalués selon des critères précis s'avèrent être une méthode thérapeutique relativement facile de contrôler le diabète.

Fernand LABRIE

M. D. PHELPS et Carl C. BARTELS. **Present concepts regarding management of hypertension.** (Données actuelles sur le traitement de l'hypertension artérielle.) *Postgrad. med.*, 33 : (janv.) 1963.

De nouvelles méthodes de diagnostic permettent de déceler certains cas d'hypertension qui sont curables chirurgicalement ou qui sont ainsi mieux contrôlés que par la seule médication.

Exploration du patient :

L'histoire complète et l'examen physique doivent porter spécialement sur l'état cardiaque, vasculaire et rénal. Les examens de routine comprennent l'électro-cardiogramme, la téléradiographie du cœur et des poumons, l'urographie intraveineuse, l'azotémie, la cholestérolémie, la kaliémie, l'examen des urines avec culture, et l'hémogramme complet.

Phéochromocytome :

Selon l'auteur, le symptôme le plus fréquent est une sensation d'anxiété suivie de palpitations et d'une céphalée intense. Viennent ensuite la diaphorèse, les troubles visuels, les tremblements,

la faiblesse, les nausées, les vomissements et les bouffées de chaleur.

Une épreuve d'hyperglycémie provoquée positive et un métabolisme basal élevé peuvent aider au diagnostic. Le test à la phentolamine (Régimine) est bon dans les cas d'hypertension soutenue. Le test à l'histamine est très utile pour provoquer une crise hypertensive. L'urographie intraveineuse, le rétropneumopéritoine et l'aortographie aident à localiser correctement la tumeur.

Hypertension par ischémie rénale :

A moins d'élévation aiguë de la tension artérielle, la conduite à tenir ici est celle d'un traitement médical conservateur, surtout chez le patient de plus de 50 ans.

Si l'hypertension est d'apparition plutôt récente chez un sujet jeune, les méthodes d'exploration suivantes sont utilisées pour diriger le traitement chirurgical : urographie intraveineuse, test à l'Etamon, test d'Howard, test au diodrast radioactif et, enfin, aortographie. Les chances de succès sont très variables.

Aldostérisme primaire :

Les symptômes de faiblesse, polyurie, polydipsie, tétanie, céphalée et paralysie périodique orientent vers ce diagnostic que l'on peut explorer d'abord avec une diète riche en potassium, puis pauvre en sodium. Le diagnostic peut être appuyé par un rétropneumopéritoine et confirmé par le dosage de l'aldostérone dans les urines.

Thérapeutiques médicamenteuses :

Les auteurs proposent une classification utile au clinicien qui doit évaluer chaque patient hypertendu et lui assigner un traitement, soit léger, soit modéré ou soit intensif.

Comme traitement léger, il s'agit de prescrire un médicament du groupe rauwolfia ou du groupe des diurétiques, tels la chlorothiazide ou la spironolactone. Parmi les médicaments du groupe rauwolfia, la réserpine est le plus employé à la dose de 0,25 mg, deux ou trois fois par jour.

Par traitement modéré, on signifie la combinaison d'un rauwolfia et d'un dérivé thiazide. L'hydralazine est parfois ajoutée ou substituée à l'un des deux autres médicaments.

Comme traitement intensif, il s'agit d'ajouter les ganglioplégiques aux médicaments du groupe précédent, ce qui se fait généralement par étapes. La mécamylamine est probablement le ganglioplégique de choix malgré les effets désagréables dus au blocage autonome complet. La guanéthidine provoque un bloc périphérique du sympa-

thique et cause ainsi un débalancement autonome plutôt qu'une paralysie. Dans certains cas, une association de ces deux médicaments peut être très utile.

Traitement de l'urgence hypertensive :

Un traitement vraiment efficace est l'emploi de réserpine par voie parentérale aux doses de 2,5 à 10 mg que l'on répète jusqu'à contrôle efficace de la tension artérielle. Cette médication ne comporte pas de danger de détérioration de la fonction rénale.

Traitement de la céphalée hypertensive :

Si la céphalée persiste malgré un bon contrôle de la tension artérielle, une dose biquotidienne de 0,2 g de thiocyanate de potassium est employée afin d'obtenir des concentrations sanguines de cinq à 10 mg par 100 ml.

Conclusions :

Tous les patients atteints d'hypertension soutenue doivent recevoir un traitement suffisant pour maintenir la tension artérielle dans les limites non dangereuses ou sensiblement normales.

Dans la mesure du possible, on doit toujours chercher à établir un diagnostic complet, afin d'orienter le patient vers un traitement chirurgical ou médical satisfaisant.

Fernand LABRIE

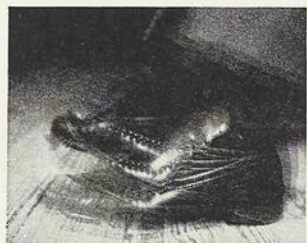
W. E. STEHBENS. **Aneurysms and anatomical variation of cerebral arteries.** (Anévrismes et variations anatomiques des artères cérébrales.) *Arch. Path.*, 75 : 45-64, (jan.) 1963.

L'auteur décrit les lésions anatomiques de 254 sujets atteints d'anévrismes cérébraux. Ces anévrismes sont vraisemblablement ceux que l'on observe le plus fréquemment chez l'homme. La majorité des sujets étaient âgés de 40 à 70 ans et cette distribution de l'âge suggère fortement qu'il s'agit d'une lésion acquise plutôt que d'une lésion congénitale.

Les anévrismes furent multiples chez au moins 20 pour cent des sujets. La dilatation primitive intéressait particulièrement les gros vaisseaux de la base du cerveau à la moitié antérieure de l'hexagone de Willis et s'élevait de l'apex plutôt que des angles latéraux.

Dans 68 pour cent des cas où l'anévrisme se retira, l'hémorragie intracérébrale fut très importante.

lorsque l'anxiété persistante se manifeste par...



l'impatience



l'irritabilité



l'appréhension

AMYLOZINE* SPANSULE*

Capsules

(Stelazine et amobarbital)*



pour calmer l'hyperactivité physique qui empêche le malade de se détendre



pour soulager la tension émotive qui provoque une réaction exagérée du malade aux stress quotidiens



pour diminuer le sentiment d'insécurité psychique qui rend le malade constamment soucieux et craintif

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 sur 'Amylozine' en consultant votre Vademecum International, en vous adressant au représentant SK&F ou à votre pharmacien.



SMITH KLINE & FRENCH • MONTRÉAL 9

* Marque déposée au Canada

280AF

SUSTAGEN^{*}

Un aliment thérapeutique

EN POUDRE

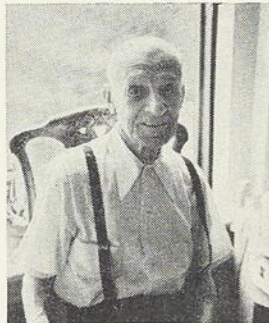
*maintenant disponible en nouvelles saveurs délicieuses de
chocolat et de vanille*



pour les mangeurs à problème. Fournit une nourriture riche sous une forme liquide concentrée de saveur agréable pour ceux dont les habitudes d'alimentation les incitent à manger les aliments qui ne leur conviennent pas ou à ne pas manger suffisamment.



pour gagner du poids. Un verre de 8 onces de Sustagen entre les repas et à l'heure du coucher (3 verres) fournira 1170 calories supplémentaires.



pour les patients âgés. Fournit une quantité substantielle de protéines vitales sous une forme liquide de saveur agréable — la protéine manque souvent dans les diètes des patients âgés à cause de la négligence ou de l'impossibilité de mâcher des aliments riches en protéines.



dans les cas d'ulcère peptique. Aide à neutraliser l'acide libre et "à faciliter ainsi systématiquement la cicatrisation de l'ulcère et la restauration du patient à un état de nutrition optimum."¹

durant la convalescence. Un ou deux verres par jour aident à satisfaire les besoins nutritifs nécessaires pour hâter le retour à la santé.

pour régimes spéciaux. Grâce à sa faible teneur en lipides, en soude et en fibres, Sustagen peut s'adapter facilement aux régimes très spéciaux prescrits par les médecins.

dans les cas de fatigue physique. Fournit des substances nutritives faciles à digérer en vue d'une assimilation rapide lorsque des besoins physiques spéciaux exigent une alimentation supplémentaire et immédiate. S'est révélé efficace comme repas de pré-compétition pour les athlètes.²

Sustagen . . . pour subvenir entièrement ou en partie aux besoins nutritifs du patient.

Références: (1) Winkelstein, A.: Am. J. Gastroenterol. 27:45-52 (Jan.) 1957 (2) Rose, K.D.; Schneider, P.J., et Sullivan, G.F.: J.A.M.A. 178:30-33 (Oct. 7) 1961.



**Laboratoires
Mead Johnson**

Emblème de service à la profession médicale

*MARQUE DÉPOSÉE

Les variations anatomiques des artères cérébrales sont fréquentes tant chez l'homme que chez les mammifères et doivent être considérées comme normales et non pas comme des erreurs de développement. Il ne semble pas que les variations anatomiques soient plus fréquentes chez les sujets atteints d'anévrismes que dans la population générale, bien que certaines variétés furent plus fréquemment observées dans les cas d'anévrisme de l'artère communicante antérieure. Une telle relation pourrait être due à des facteurs hémodynamiques.

L'auteur discute des anévrismes fusiformes que l'on rencontre sur les artères vertébrales immédiatement après leur passage au travers de la dure-mère, et suggère la possibilité de confondre des anévrismes avec des nodules athéromateux.

N. NEIMANN, M. PIERSON, A. PETERS, J. PETIT ET M. BOURGES. **Les pancytopenies idiopathiques de l'enfant. A propos de 14 observations.** *Sem. Hôp. Ann. Pédiat.*, 39 : 5-12, (2 jan.) 1963.

L'existence d'aplasies médullaires primitives est une réalité dont on doit aujourd'hui tenir compte en hématologie infantile. Le tableau clinique est voisin de celui des leucoses aiguës, mais l'étude de la moelle démontre le caractère tout différent de l'altération du tissu hématopoïétique.

Contrairement à une opinion courante, la pancytopenie sanguine ne répond pas toujours à un aspect aplasique de la moelle.

L'évolution est mortelle dans la grande majorité des cas. La durée de survie est notablement plus courte que celle des leucoses traitées. Elle ne dépasse guère un an.

A l'inverse de ce qui se produit dans les leucoses, on n'assiste jamais dans cette maladie à des rémissions hématologiques. Le pronostic lointain est lié au type de l'atteinte médullaire ; dans l'immédiat, il est suspendu au chiffre des plaquettes.

Le mystère le plus complet entoure la nature de cette affection, mais on ne peut s'empêcher de penser à une parenté étroite avec la leucose aiguë.

La somme considérable de travaux qui s'efforcent de par le monde à résoudre l'énigme des leucémies, apportera peut-être en même temps la clé du problème des pancytopenies. Par là même, nous pourrions espérer l'arme thérapeutique qui nous fait encore si cruellement défaut.

N. NEIMANN, M. MANCIAUX, G. LASCOMBES et A. RACHMUT. **Le syndrome de Pierre Robin.** *Sem. Hôp. Ann. Pédiat.*, 39 : 19-26, (2 jan.) 1963.

Les auteurs présentent trois observations de syndromes de Pierre Robin diagnostiqués chez des nouveau-nés. Ce syndrome associe une hypoplasie de la mandibule, une fissure palatine, une glossoptose et des troubles respiratoires. Dans un des trois cas, il existe en outre des malformations faciales multiples et des troubles neurologiques caractérisés par une encéphalopathie hypotonique.

Il s'agit d'un complexe malformatif relativement rare, dû à un trouble de l'organogénèse que des études embryologiques précises ont pu localiser entre la troisième et la cinquième semaine de la vie intra-utérine. Le diagnostic différentiel se pose avec les autres malformations faciales, voire crânio-faciales, ce qui amène les auteurs à discuter de la place nosologique du syndrome de Robin dans le cadre plus vaste du syndrome malformatif du premier arc branchial.

Une connaissance exacte de ces malformations ne présente pas qu'un intérêt purement nosologique. En effet, une thérapeutique à base de traitement postural (la position à plat ventre soulage les troubles respiratoires) et de *nursing* a permis la survie de deux de nos malades, et cette éventualité se rencontre de plus en plus fréquemment dans les observations publiées tant en France qu'à l'étranger. Malheureusement, il semble que dans nombre de cas, le pronostic ultérieur soit assombri par la coexistence d'autres troubles malformatifs plus ou moins sévères, et surtout d'une encéphalopathie.

Walter F. LEVER et Herbert WHITE. **Treatment of pemphigus with corticosteroids. Results obtained in 46 patients over a period of 11 years.** (Traitement du pemphigus par les corticostéroïdes. Résultats obtenus chez 46 patients au cours d'une période de 11 ans.) *Arch. Derm.*, 87 : 12-26, (jan.) 1963.

Les auteurs présentent la revue de 46 patients atteints de pemphigus traité aux corticostéroïdes au cours de la période s'étendant du mois d'avril 1950 au mois d'octobre 1959. L'état des patients fut révisé au mois d'octobre 1961.

Il y avait 32 patients atteints de pemphigus vulgaire, dont 21 étaient vivants et ambulants

au 1^{er} octobre 1961. De ces 21 patients vivants, cinq étaient complètement guéris de leurs lésions et ne recevaient plus de traitement, cinq étaient guéris de leurs lésions, mais étaient encore sous traitement et 11 avaient encore quelques lésions et continuaient leur traitement. Onze patients avaient succombé à leur maladie. Au moment de la mort, les lésions étaient disparues chez cinq d'entre eux, quatre n'avaient que quelques lésions et deux, des lésions très extensives. De ces 11 morts, trois furent attribuées aux corticoïdes, trois furent probablement en relation avec la thérapeutique aux corticoïdes, tandis que cinq patients succombèrent à des causes ne comportant aucune relation avec leur traitement.

Un patient atteint de pemphigus végétant était guéri et ne recevait plus de traitement.

Des 11 patients atteints de pemphigus foliacé, six n'avaient plus de lésions et ne recevaient plus de traitement. Cinq patients étaient morts dont quatre sans relation avec leur maladie et complètement libérés de leurs lésions, mais un atteint d'un pemphigus foliacé généralisé, bien qu'il ne soit plus sous le traitement des auteurs et qu'il ne reçoive plus de corticostéroïdes.

De deux patients atteints de pemphigus érythémateux, un n'avait plus de lésions et l'autre n'en avait plus que quelques-unes. Ni l'un ni l'autre ne recevaient de traitement.

A la suite de cette enquête, les auteurs peuvent conclure que dans le pemphigus vulgaire, il est très important d'établir le diagnostic précocement et d'installer rapidement un traitement énergique avec de fortes doses de corticostéroïdes. Si le traitement initial est énergique et prolongé, il est vraisemblable que le patient pourra se maintenir avec des doses beaucoup plus faibles que si le traitement initial a été moins énergique tant pour la quantité des corticostéroïdes que pour la durée du traitement. Après la forte posologie initiale, la dose des corticostéroïdes est réduite de façon logarithmique jusqu'au plus bas niveau satisfaisant pour maintenir les résultats. Au cours des périodes d'exacerbation, de fortes doses de corticostéroïdes sont de nouveau requises. Au contraire de la technique proposée pour le pemphigus vulgaire, dans le pemphigus foliacé, le traitement peut être différé aussi longtemps que la maladie demeure localisée et peu intense.

Les réactions secondaires aux corticostéroïdes furent plutôt fréquentes, particulièrement les fractures des vertèbres par compression, les affections bactériennes, les ulcères peptiques et les perturbations mentales. Chez deux patients, un traitement avec de fortes doses de corticostéroïdes provoqua l'apparition de cataractes.

L'administration simultanée de testostérone et d'oestrogènes fut appréciée comme une prophylaxie efficace de la fracture des vertèbres.



Profession: MÉNAGÈRE

Malaises: ANOREXIQUE, NERVEUSE
IRRITABLE, FATIGUÉE

Diagnostic: AUCUN TROUBLE
SOMATIQUE OU
ORGANIQUE

Prescription: APPORT À LA
NUTRITION EN PLUS
DE SÉDATION LÉGÈRE

**COMME APPORT À LA NUTRITION
EN PLUS de SÉDATION LÉGÈRE**

R̄ **BĒPLETE***

FACTEURS VITAMINIQUES B ET PHÉNOBARBITAL

Présentation:

ELIXIR — En flacons de 16 onces liq. et de ½ gall. Imp.

COMPRIMÉS — En flacons de 100 et de 1000 comprimés  Drogue contrôlée


* Marque déposée
WINDSOR, ONTARIO

POUR LE
**GRAND
EFFORT**
DANS LE
**TRAITEMENT
DU DIABÉTIQUE**
PAR VOIE ORALE

DBI-TD

HCl de phenformine d'action prolongée

la première et la seule
médication
hypoglycémique orale
à désintégration réglée

réaction de longue durée . . .

"L'échec secondaire est improbable" sous l'action de la phenformine⁴ (DBI-TD en capsules, DBI en comprimés). On a administré la phenformine quotidiennement et avec succès à des diabétiques pendant une étude poursuivie au-delà de trois ans² et pendant une autre étude qui dura jusqu'à 4½ ans¹ au cours desquelles on ne vit "presque aucun cas de résistance acquise ou d'échec secondaire vrai."¹ Le DBI a, en vérité, donné des résultats satisfaisants chez 55 à 60% des cas d'échecs secondaires à la tolbutamide.^{3,7}

sécurité clinique de longue durée . . .

On n'a vu aucun exemple de toxicité dans le foie ou dans le parenchyme après l'administration journalière de DBI-TD allant jusqu'à 2½ ans — près de cinq ans avec l'emploi de comprimés de DBI.^{1,2,9} "L'absence de réactions hypoglycémiques a été notable" avec l'emploi de la phenformine.⁵

tolérance de longue durée . . .

Le DBI-TD est bien toléré et ne provoque que le minimum d'effets secondaires digestifs.^{2,6,8} Radding et ses collègues⁶ signalent que "l'exemption relative

des effets secondaires digestifs fut très rassurante et dans aucun cas n'avons-nous été obligés de retirer le médicament."

commodité de longue durée . . .

Une prise par jour — deux au plus — pour la plupart des diabétiques fait du DBI-TD un instrument thérapeutique simple et commode. Chaque dose diminue le sucre sanguin progressivement et sans à-coups pendant 12 à 14 heures environ.⁶

Le DBI-TD (HCl de phenformine ou HCl de N¹-phénylthylbiguanide) est offert en capsules de 50 mg à désintégration réglée; flacons de 30, 100 et 500. En outre: DBI en comprimés de 25 mg; flacons de 100 et 500.

Bibliographie: 1. Pomeranz, J.: Clinical Med. 8:1155, June 1961. 2. Krall, L. P. and Bradley, R. F.: Geriatrics 17:337, May 1962. 3. DeLawter, D. E. et al.: J.A.M.A. 171:1786, Nov. 28, 1959. 4. Perkin, F. S.: J.A.M.A. 173:36, May 7, 1960. 5. Pearlman, W.: Phenformin Symposium, Houston, Feb. 1959. 6. Radding, R. S. et al.: Metabolism 11:404, April 1962. 7. Gold, A. et al.: Applied Therapeutics 2:137, 1960. 8. Brown, G. D. and Gabert, H.: Applied Therapeutics 4:451, May 1962. 9. Gold, A.: Applied Therapeutics 4:466, May 1962.

arlington-funk laboratories, division
u. s. vitamin corporation of canada, ltd.
casier postal 779, montréal 3, québec.

Étude histochimique du foyer otospongieux, par L.-G. CHEVANCE avec la collaboration de P. CLERC, et J. BOUCHE. Un volume de 132 pages avec 79 figures dont 61 en couleurs. Broché : 50 nf. *Librairie Arnette*, Paris.

Fondé sur l'étude d'environ 5 000 coupes histologiques fournies par plus de 500 prélèvements opératoires, le présent travail s'est efforcé d'établir un bilan de nos connaissances actuelles concernant les modifications histochimiques qui accompagnent ou conditionnent le développement de la maladie otospongieuse. Il fait également état d'un certain nombre de découvertes en ce domaine. Une telle étude fut rendue possible par les progrès récents de la cophochirurgie qui fournit au laboratoire le matériel expérimental nécessaire. C'est insister sur l'absolue nécessité d'une collaboration journalière du chirurgien et de l'histologiste. Ne serait-ce que pour en avoir démontré la possibilité, et ce durant trois années, ce travail n'aura pas été inutile.

Le premier chapitre est consacré à un rappel des notions histologiques classiques et décrit trois réactions histologiques nouvelles, de valeur signalétique, qui mettent rapidement en évidence le tissu otospongieux en voie de remaniement évolutif.

Le second chapitre envisage l'étude au microscope électronique du foyer otospongieux et insiste sur l'atteinte des structures collagènes observée par cette technique.

Le troisième chapitre est consacré à l'étude analytique des composants histochimiques tissulaires. L'accent y est mis, en particulier, sur la découverte d'une forte teneur en glycogène à certains stades de l'évolution du foyer otospongieux. La mise en évidence de ce corps permet de rattacher l'évolution vers l'otosclérose à la biochimie générale de la calcification.

Le quatrième chapitre concerne un domaine particulièrement neuf, celui de l'histoenzymologie. D'un intérêt particulier apparaît ici la mise en évidence des phosphatases alcalines et de l'adénosine triphosphatase, de même que celle des transglycosylases. Enzymes transférant des molécules glucosées dont l'étude permettra, peut-être, de relier les phénomènes de lyse du collagène et de la substance fondamentale (stade otospongieux)

à la présence du glycogène et des phosphatases aboutissant à la calcification (stade otoscléreux).

Le dernier chapitre est consacré à la confrontation des résultats de ces recherches personnelles et de ceux des chercheurs, à la vérité peu nombreux encore (Arslan et Ricci, Covell et Albernaz, Ardouin) qui ont consacré des études à certains aspects histochimiques de la maladie otospongieuse. Cette confrontation fait ressortir une identité de vue assez remarquable pour qu'on puisse espérer des progrès décisifs dans la compréhension et donc dans le traitement biologique de la maladie otospongieuse dont la pathogénie demeure l'une des plus mystérieuses de la clinique humaine.

Urgences en pédiatrie, publié sous la direction du professeur Marcel LELONG, par R. JOSEPH, J. VIALATTE, D. ALAGILLE, H. LESTRADET, J. BORDE, J.-C. DALLOZ, G. DAVID, C. GENTIL, E. HABIB, J. PAUPE et J. VASSAL, clinique de pédiatrie et puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Un volume in-8° de 244 pages avec 18 figures, 1962 : 33 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

Chez l'enfant, et plus particulièrement chez le petit nourrisson, les agressions les plus diverses, même minimes, peuvent déclencher inopinément les catastrophes les plus dramatiques. Celles-ci sont caractérisées par des désordres graves de l'état général et par la faillite des fonctions essentielles, d'où le risque de mort immédiate. En contre-partie, l'expérience montre qu'un traitement adéquat, à condition d'intervenir à temps, d'urgence et même d'extrême urgence, est capable de rétablir rapidement les situations les plus désespérées.

Dans ce cas, le rôle de l'équipe pédiatrique qualifiée, disposant de l'équipement matériel nécessaire et de bonnes infirmières-soignantes, tout cet ensemble réuni en un « Centre de soins d'urgence et de réanimation », est évident. Mais le rôle du praticien n'est pas moins important : au médecin de famille échoit la tâche majeure du dépistage de l'urgence, de la compréhension des petits signes initiaux annonciateurs de l'orage et

de l'envoi à temps de l'enfant à l'hôpital. La liaison entre tous les ouvriers est la condition du succès de cette médecine de sauvetage. C'est à eux que s'adresse ce petit livre.

Cette médecine d'urgence ne peut pas être une médecine étiologique. Elle est d'abord une médecine syndromique, voire même seulement symptomatique. Il faut agir avant de connaître la cause.

Le plan de l'ouvrage est le suivant :

L'insuffisance respiratoire aiguë (J.-C. Dalloz).

Les urgences en pathologie cardio-vasculaire (J. Vassal) :

- insuffisance cardiaque aiguë,
- crises de tachycardie paroxystique,
- insuffisance circulatoire aiguë,
- syncopes d'origine cardio-vasculaire,
- poussées hypertensives des néphrites.

Conduite à tenir en présence d'une anémie aiguë (D. Alagille).

Urgences métaboliques (Cl. Gentil) :

- déshydratation,
- surcharges hydriques,
- acidoses, alcaloses,
- hypocycémies,
- anuries.

Les comas (coma diabétique et coma hypoglycémique chez un diabétique) (H. Lestrade).

Hyperthermie et coup de chaleur (R. Joseph).

Conduite simplifiée de la réhydratation d'urgence (J. Vialatte).

Convulsions (J. Paupe et J.-C. Dalloz).

Le traitement des méningites aiguës (E.-C. Habib).

Urgences en neurochirurgie (J.-C. Dalloz).

Le traitement des intoxications accidentelles (E.-C. Habib).

Urgences chirurgicales (J. Borde) :

- malformations du tube digestif,
- hernies congénitales,
- tumeurs sacro-coccygiennes, etc.

Techniques de la perfusion intraveineuse et des prélèvements sanguins (G. David).

Dans chaque éventualité, sont successivement envisagés l'examen clinique et les explorations complémentaires nécessaires.

Les divers chapitres de ce livre sont nés de conférences faites par chacun des auteurs à la Clinique de pédiatrie et de puériculture au cours d'une semaine spéciale d'études. Leur succès à inciter à en publier le texte. Elles ont été rédigées dans un esprit essentiellement pratique ; elles doivent rendre service à la fois aux médecins praticiens et aux internes de garde en pédiatrie.

Les spoliations hydro-salines du nourrisson et leur traitement, par J. LAFOURCADE et R. GORIN. Préface du professeur TURPIN. Dans la Bibliothèque de thérapeutique médicale ; directeur : professeur Raymond TURPIN. Un volume in-8° de 354 pages avec 41 figures et 61 tableaux, 1962 : 68 nf. *G. Doin et Cie*, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris (VI^e).

Il n'est peut-être pas, en pratique pédiatrique courante, de problème plus fréquemment posé, et souvent de la façon la plus pressante, que celui des spoliations hydro-salines. La traduction clinique en est depuis longtemps connue et tous les traités, depuis soixante ans, comporte un chapitre consacré à la déshydratation.

Cependant, ces dernières années, l'accumulation considérable de faits nouveaux dans le domaine physiopathologique est venue enrichir et modifier considérablement cet état. Les renseignements fournis par de récentes et séduisantes techniques, introduisant la notion de mesure, ont fait négliger quelque peu — et à tort — ceux toujours aussi nécessaires fournis par l'examen clinique du malade. Les difficultés et la relative imprécision de la séméiologie néonatale faisaient apprécier tout particulièrement ces nouveautés. Mais, dans les domaines métaboliques, comme partout ailleurs en médecine, rien ne peut se substituer au recueil attentif des symptômes, à l'étude des antécédents immédiats et lointains, à l'examen complet du malade. Et cela est également valable pour le premier âge.

L'idée directrice que le lecteur retrouvera tout au long de cet ouvrage est que la triple connaissance :
des antécédents immédiats,
des symptômes patiemment recueillis au cours d'un examen clinique minutieux,
des désordres habituellement engendrés par la maladie en cause,
permet l'établissement d'un bilan de spoliations et la déduction d'une thérapeutique substitutive et étiologique adéquate.

Les renseignements fournis par le laboratoire sont évidemment précieux et font partie de la séméiologie. Facilement disponibles, on ne saurait raisonnablement s'en priver. Mais, ils ne sont pas indispensables pour l'élaboration du diagnostic et l'orientation du traitement.

Ces notions, longuement et minutieusement exposées dans cet ouvrage, résultent de l'expérience acquise par leurs auteurs depuis plus de dix ans dans la chaire d'hygiène et clinique de la première enfance (professeur R. Turpin) à l'Hôpital Trousseau.

Dans une première partie, sont envisagés la constitution hydroélectrolytique de l'organisme infantile et ses particularités ainsi que l'équilibre acido-basique à l'état normal et pathologique.

La deuxième partie comprend une étude physiopathologique, clinique et étiologique où sont considérées les perturbations métaboliques engendrées par les symptômes morbides envisagés isolément (diarrhée, vomissements, hypersudation, hyperpnée, etc.) en un premier chapitre. Les suivants sont consacrés à des exposés complets des formes topographiques de déshydratation (cellulaire, extracellulaire, globale) et des formes étiologiques (déficit hydrique, déficit sodique, formes mixtes). La déshydratation hypernatrémique et ses éventuelles complications neurologiques a justifié, par son importance et son actualité, un long développement.

La troisième partie qui ne comprend pas moins de 130 pages est tout entière consacrée aux problèmes thérapeutiques : modalités de la réhydratation, choix des solutés, conduite du traitement, traitement diététique et étiologique des diarrhées, etc. Enfin, la physio-pathologie et le traitement de certains désordres peu fréquents mais d'un grand intérêt doctrinal (vomissements périodiques avec acétonémie, acido-cétose diabétique, intoxication par l'aspirine, insuffisance surrénale, « coup-de-chaaleur ») font l'objet d'un exposé particulier.

L'ouvrage comporte un index alphabétique qui en facilite grandement la consultation.

Les filarioses pathogènes de l'homme — Diagnostic et traitement actuel, par Marc GENTILINI. Un volume de 150 pages avec 66 figures. Broché : 24 nf. *Librairie Arnette*, Paris.

La relative fréquence en France des maladies exotiques et notamment des filarioses est due en partie à une augmentation du trafic interconti-

ental. Après un bref rappel parasitologique des cycles, accompagnés de schémas, l'auteur étudie successivement les méthodes de diagnostic et d'aspects actuels du traitement.

Le diagnostic est basé sur des arguments géographiques, cliniques et biologiques. Les arguments géographiques sont constitués essentiellement par la connaissance des aires de répartition à travers le monde des différentes filaires. M. Gentilini rappelle les symptômes cliniques de la loase puis discute de l'étiologie filarienne (*Loa-loa*) de complications encore discutées : complications neurologiques (méningo-encéphaliques et encéphalites), complications cardiaques (endocardite : pariétale, fibro-plastique, éosinophilique de Loeffler), complications rénales, enfin, se traduisant par des albuminuries parfois isolées. Les symptômes des wuchenerioses sont très polymorphes aiguës ou chroniques.

L'auteur insiste sur l'intérêt, au cours de la chylurie, de la lymphographie et rapporte, avec Turiaf, les premières images de fistules pyélo-lymphatiques. La draconculose siège le plus souvent aux membres inférieurs ; lorsqu'elle s'infecte, elle réalise de véritables phlegmons ; l'arrivée massive d'une main-d'œuvre d'Afrique noire a rendu cette filariose extrêmement commune dans les centres hospitaliers. L'onchocercose est l'une des préoccupations actuelles majeures de l'O.M.S. Elle constitue en effet la seconde cause mondiale de cécité après le trachome.

Les arguments biologiques de présomption sont l'éosinophilie, les réactions dites d'immunité, intradermoréactions et réactions de fixation du complément auxquelles l'auteur n'accorde que peu d'intérêt, le test thérapeutique par la diéthyl-carbamazine (Notézine) enfin. Le diagnostic de certitude n'est en fait porté que par la mise en évidence de la micro-filaire ou de la macro-filaire. Les différentes techniques d'examen et d'identification sont précisées.

Dans une deuxième partie, l'auteur traite de la thérapeutique actuelle. Le traitement médical consiste en administration de Notézine qui a des propriétés micro-filarifuges, le succès thérapeutique n'allant pas sans accidents allergiques lors de la lyse des microfilaires. L'auteur analyse les deux schémas thérapeutiques proposés par L.-C. Brumpt et J. Schneider. Plus récemment, un arsenical, le Mel-W, a été proposé. Le traitement chirurgical comprend l'extirpation du ver adulte dans la draconculose et la dénodulisation dans l'onchocercose. La radiothérapie peut être intéressante dans la chylurie et l'éléphantiasis

des membres. La prophylaxie des filarioses, par la lutte contre les agents vecteurs et les porteurs de micro-filaires, constitue le but de l'O.M.S.

L'intérêt de cet ouvrage, préfacé par le professeur H. Galliard, est de présenter sous une forme abondamment illustrée une synthèse concise de cet important chapitre de pathologie exotique erratique.

Troubles de l'appareil auditif et manifestations ophtalmologiques associées, par R. GRIMAUD, P. MOUNIER-KUHN, M. GIGNOUX, H. MARTIN, avec la collaboration de MM. PAUFIQUE, BONAMOUR, CORDIER, et DUREUX. Un volume de 368 pages avec 49 figures dont 9 en couleurs, Broché : 70 nf. *Librairie Arnette*, Paris.

L'oreille et l'œil, organes sensoriels assurant des fonctions essentielles dans la vie de relation, n'ont aucune ressemblance morphologique. Cependant les moyens d'investigation dont nous disposons actuellement ont permis de leur reconnaître, au double point de vue anatomique et physiologique, certains caractères similaires au niveau des éléments constitutifs de leur neuro-épithélium, de leur appareil vasculaire, de leur système vasomoteur et des liquides au contact des formations différenciées. Tandis que ces recherches étaient activement poussées dans les laboratoires, les cliniciens, de leur côté, étaient amenés à constater de plus en plus fréquemment, dans des états pathologiques très variés, des altérations associées de l'œil et de l'oreille.

Dans l'impossibilité d'énumérer les différentes affections intéressant à la fois l'œil et l'oreille, on ne citera que quelques chapitres parmi les plus importants. — Tout d'abord les affections héréditaires et congénitales. Les auteurs traitant des maladies du gène, ont :

1° Décrit un certain nombre de syndromes malformatifs intéressant la face, l'appareil oculaire, les parties externe et moyenne de l'oreille et s'accompagnant de troubles fonctionnels ;

2° Étudié longuement les affections génétiques intéressant l'oreille interne : tout en accordant à la surdimutité (associée souvent à des altérations oculaires) la place importante qui lui revient, ils

se sont attachés tout spécialement à l'étude de l'affection dégénérative, désignée sous le nom d'abiotrophie : il s'agit d'une dégénérescence prématurée, qui peut expliquer bon nombre de troubles fonctionnels et en particulier des déficits auditifs qui, jusqu'alors, étaient faussement attribués à des affections diverses et notamment à la syphilis.

— Nul n'ignore, aujourd'hui, l'importance des troubles vasculaires périphériques, dans la pathogénie de nombreuses altérations de l'œil et de l'oreille. A la lumière de travaux récents les rapporteurs se sont efforcés d'en préciser les processus pathologiques et de mettre en relief le rôle capital des troubles sensoriels.

— Les maladies infectieuses ou toxiques peuvent intéresser les deux principaux organes sensoriels tout au long de l'existence d'un être humain. Les embryopathies et les fœtopathies sont malheureusement trop fréquentes ; il est classique d'en citer les séquelles oculo-auriculaires après une rubéole maternelle ou dans l'hérédosyphilis. Certains aspects plus récents de malformation par intoxication médicamenteuse sont venus rappeler l'actualité toujours renouvelée de ce sujet.

Après la naissance, nombreux sont les microbes et virus susceptibles de léser les deux appareils de la vision et de l'audition. Ces lésions concomitantes peuvent être accidentelles, mais elles peuvent aussi constituer avec d'autres symptômes des syndromes nettement définis que le spécialiste ou même le praticien ne peuvent plus ignorer. Leur connaissance permettra d'en assurer le diagnostic et d'en entreprendre un traitement souvent efficace.

A l'âge adulte, des affections générales diverses peuvent également provoquer des manifestations ophtalmologiques et des troubles auditifs associés.

Enfin, à partir d'un certain âge, oreille et œil sont atteints de lésions dégénératives dues à la sénescence, lésions inexorables dans le cas d'un vieillissement normal, mais qui peuvent être « accélérées » par les différentes causes provocatrices de la sénilité précoce et qu'il est nécessaire de dépister le plus rapidement possible.

Il était indispensable de rappeler cette parenté morbide intéressant ces deux appareils sensoriels en notre époque où une spécialisation nécessaire mais parfois abusive oblige ophtalmologistes et otologistes à suivre des chemins différents.

ALLOCUTIONS

L'HONORABLE ALPHONSE COUTURIER À LA CONFÉRENCE SUR LA SANTÉ MENTALE *

MONSIEUR LE PRÉSIDENT,

MESDEMOISELLES, MESDAMES, MESSIEURS,

C'est avec beaucoup d'intérêt que j'ai accepté la présidence d'honneur de la première conférence, tenue dans la province de Québec, sur l'action sociale et la santé mentale. Qu'une société bénévole, qui groupe des représentants du monde industriel et commercial, universitaire et professionnel, ait entrepris la lourde tâche d'étudier, dans presque toute son ampleur, le problème aigu que suscite, dans notre collectivité, la présence d'un grand nombre de malades mentaux, n'est-ce pas un événement encourageant et consolant ?

Votre programme, fort bien conçu, propose l'étude, durant trois jours, des mesures à prendre pour résoudre les problèmes exposés dans les rapports Groulx-Silverman, Tyhurst et Bédard.

Déjà, vous avez examiné les conditions de l'action sociale dans ce domaine, le rôle des Services psychiatriques et l'apport des Services de santé mentale.

Ce soir, vous permettrez bien au ministre de la Santé de vous exposer le travail accompli au cours des derniers mois par l'administration gouvernementale de la province de Québec.

Après avoir confié à des experts le soin d'analyser la situation qui prévalait dans la province de Québec, nous avons pris des mesures pour transformer les structures de l'État dans ce domaine, améliorer les conditions générales d'hospitalisation, développer les traitements psychiatriques et créer un climat propre à rendre au malade mental le sentiment de sa dignité, susceptible de le rendre à la collectivité et d'en faire un citoyen respecté et considéré comme les autres.

Il faut reconnaître que la tâche est étendue et qu'elle exige des fonds considérables et quantité de spécialistes variés.

Vous n'avez certes pas oublié les conclusions de la Commission Bédard. A la suite de ce rapport magistral, le ministère de la Santé institua un nouvel organisme qui prit le nom de Services psychiatriques.

Maintenir une liaison constante avec tout autre ministère ou tout autre organisme exerçant une action directe ou indirecte dans le domaine de l'hygiène mentale et de la psychiatrie, agencer et diriger un programme cohérent et coordonné d'expansion des Services psychiatriques selon le principe fondamental de la décentralisation, en assurer l'intégration aux services communautaires locaux, établir un programme d'assistance financière ou autre permettant la formation d'un personnel spécialisé en psychiatrie et toute autre discipline connexe, telles sont quelques-unes des fonctions de ces nouveaux Services psychiatriques qui doivent, cela va de soi, agir comme conseiller du ministre de la Santé sur toutes les questions relatives à la santé mentale des citoyens de la province.

La collaboration étroite d'une société comme la vôtre, mesdames et messieurs, apporte au gouvernement une base utile, je dirais même indispensable, à la mise en vigueur d'un vaste programme d'éducation populaire sur la nature, sur les causes, sur les manifestations, sur les traitements et la prévention des maladies mentales. C'est pourquoi j'ai accueilli avec plaisir la nouvelle de la tenue de ce congrès.

Afin d'assurer une plus grande cohésion et de maintenir au niveau des normes scientifiques le travail confié aux Services psychiatriques du ministère de la Santé, nous avons constitué un Comité consultatif de quatorze psychiatres qui s'occupe d'étudier la santé mentale et les besoins de la population de notre province dans le domaine de la psychiatrie et de l'hygiène mentale.

Traitement, réadaptation, prévention, recherche, enseignement et éducation font l'objet de la part de ce comité d'études constantes afin que tout le travail des Services psychiatriques soit bien

* Allocution prononcée par l'honorable Alphonse Couturier, ministre de la santé de la province de Québec à la Conférence sur la santé mentale, tenue par l'Association canadienne pour la santé mentale, division du Québec, à Montréal, le 28 janvier 1963.

coordonné et réponde à l'évolution des besoins réels.

La santé mentale est l'affaire de tout le monde. Si les psychiatres ont pour mission de transposer dans des réformes concrètes les recommandations faites dans le rapport de la Commission d'étude des hôpitaux psychiatriques, les organismes d'action sociale comme le vôtre, les travailleurs sociaux et tous ceux qui s'intéressent au sort de leur prochain peuvent et doivent collaborer avec l'État, lui apporter leur appui et le soutenir dans sa mission bienfaisante.

Aujourd'hui, nous pouvons affirmer que la coordination et l'orientation de tout ce qui a trait aux normes psychiatriques dans le Québec est en voie de réalisation. Législation, financement, barèmes de construction, services communautaires, formation des cadres, enseignement et recherche, subissent ou vont subir prochainement des modifications répondant aux exigences scientifiques de notre temps.

L'une des premières décisions adoptée par nos Services psychiatriques fut précisément de mettre un terme à la construction d'édifices gigantesques comme le Pavillon Saint-Georges, de Sherbrooke, qui vient d'être remis à l'Université de Sherbrooke et qui sera converti en une école de médecine. Ce pavillon deviendra un important centre médical qui, en même temps, sera doté d'un Service psychiatrique, pour traitement actif, très complet.

D'autre part, nous avons eu le plaisir d'annoncer la construction prochaine d'un hôpital très moderne, à sécurité maximale, doté des Services psychiatriques les plus complets et les plus scientifiques, conçu selon les normes architecturales les plus nouvelles en remplacement de l'hôpital psychiatrique de Bordeaux.

Dois-je vous rappeler qu'il est indispensable, en effet, que l'hôpital actuel disparaisse et qu'il soit remplacé par un édifice répondant aux exigences de la psychiatrie moderne. Les maladies mentales sont des maladies comme les autres : elles peuvent se soigner et ceux qui en souffrent peuvent être guéris, c'est pourquoi le nouvel hôpital psychiatrique pour les détenus souffrant de troubles de comportement, hôpital à sécurité maximale, sera un centre de traitement actif, subdivisé en unités diverses, pourvues, chacune d'un personnel scientifique compétent. Nous entendons humaniser l'hôpital, protéger la société et protéger les malades. Il faut que tous bénéficient des plus récentes découvertes de la science contemporaine et des avantages de la sécurité sociale.

Toutefois, comme vous le savez, il faut le reconnaître, il y a actuellement pénurie de psychiatres, d'infirmières spécialisées en psychiatrie, de travailleurs sociaux, de psychologues, d'ergothérapeutes chez nous. Dans ce but, nous lançons un appel aux finissants et finissantes des cours classiques et scientifiques, aux gradués des universités, et même aux médecins de médecine générale qui auraient les aptitudes requises et le goût de s'initier aux sciences psychiatriques. Le ministère de la Santé entend faire sa part et aider à la formation d'un personnel qui soit apte à remplir les nombreux postes qu'il faut créer ou augmenter si l'on veut rétablir la santé mentale chez de trop nombreux malades qui pourraient être guéris ou du moins réadaptés, si nous avions les spécialistes requis. Les malades mentaux, tout comme les autres, ont le droit de jouir des avantages de la santé physique et mentale. C'est le devoir strict de l'État de la leur assurer et c'est ma volonté de collaborer étroitement à cette réadaptation, à ces guérisons.

Toutefois, l'hospitalisation des malades mentaux est une procédure fort compliquée qui a des aspects, non seulement médicaux et légaux, mais qui ont trait, en outre, à la personnalité humaine et aux droits de l'homme. D'ailleurs le rapport de la Commission d'étude des hôpitaux psychiatriques le dit en toutes lettres : la maladie mentale est universellement reconnue comme le plus épineux des problèmes médicaux et constitue, à elle seule, une question sociale d'envergure. L'absence de toute coordination entre les différents hôpitaux et Services psychiatriques et l'absence d'une direction scientifique au niveau de l'État constituent un obstacle au progrès dans ce domaine. C'est pour cette raison que nous avons institué les Services psychiatriques. La formation systématique d'un nombre considérable de psychiatres et de travailleurs sociaux est notre plus grand problème avec celui de la préservation et de l'éducation du public. C'est ainsi qu'un organisme bénévole et privé comme le vôtre peut nous rendre d'importants services. Il faut absolument renseigner le public sur les causes, la nature et le traitement des maladies mentales.

D'ailleurs, c'est la volonté du gouvernement du Québec que les lois régissant les hôpitaux psychiatriques répondent au besoin de la population et que les normes qui en guident la gestion médicale s'inspirent des progrès scientifiques de notre temps et soient conformes aux exigences sociales de notre époque. La preuve de ceci c'est que le budget, consacré aux hôpitaux psychiatriques, a

été augmenté de six millions pour l'exercice 1962-1963. Jamais, le gouvernement n'avait accordé une augmentation aussi substantielle. Bien plus, et pour la première fois encore, nous avons affecté la somme de deux cent mille dollars à la formation professionnelle.

La situation financière des hôpitaux psychiatriques exigeait une modernisation complète. En conséquence, le ministre de la Santé a obtenu une révision globale et détaillée des budgets. Les quatre principaux hôpitaux, soit Saint-Jean-de-Dieu, Saint-Michel-Archange, Verdun et Mont-Providence ont vu leur budget considérablement augmenté et leur contrat amélioré en ce sens que les hôpitaux désignés présentent maintenant des prévisions budgétaires conformes aux besoins des malades, la formule du tarif quotidien ayant été abandonnée.

De nouveaux Services de psychiatrie sont institués à Sainte-Justine et seront inaugurés sous peu.

Il y a maintenant à l'Hôpital Saint-Charles de Joliette quatre psychiatres en fonction et les autres Services y seront complétés d'ici quelque temps. L'établissement de cliniques externes et l'adoption d'un système d'assurance-hospitalisation pour de tels soins permettra aux malades des différentes régions de se faire soigner sur place. Les chroniques pourront bénéficier de tous les services requis à leur réadaptation.

Il y a lieu de croire que, dès le début de l'été, tout fonctionnera d'une façon satisfaisante. On a tenu compte de tous les problèmes de psychiatrie légale de façon à mettre au service de la justice

tous les organismes sociaux et psychiatriques nécessaires à la réadaptation des prévenus de toute catégorie.

Ce sont là, je crois, des progrès dont nous pouvons être fiers. Nous les avons accomplis en moins d'un an. Le ministère de la Santé entend poursuivre sa tâche jusqu'au jour où la province de Québec sera dotée d'un réseau complet de Services psychiatriques, où la prévention et la réadaptation tiendront la première place dans les préoccupations de tous. Il faut que l'on en vienne à comprendre qu'une maladie mentale est une maladie comme une autre et que non seulement les malades mentaux peuvent être réadaptés, mais qu'ils doivent pouvoir reprendre contact avec le monde extérieur et bénéficier des avantages dont jouissent les autres citoyens.

Vous avez, mesdames et messieurs, un rôle splendide à jouer dans ce domaine. Vous n'avez pas attendu que l'État vienne vous prier de remplir votre mission salvatrice. Votre travail a profité, non seulement aux malades mentaux, mais à la collectivité toute entière. Une société comme la vôtre constitue une véritable école de formation démocratique. Vous assumez vos devoirs du citoyen dans toute leur plénitude. Je vous en félicite. Votre apport au bien-être social et à la vie collective du Québec mérite d'être loué, car si le ministère de la Santé dépense chaque année des millions pour le soulagement des malades mentaux, il reste des problèmes et des situations qui dépassent nos pouvoirs. Cette coopération nous est essentielle. Au nom de la société et de l'État, je vous en remercie.

MEDICAL RESEARCH WORKER — WHO PAYS HIM? *

MONSIEUR ST-LAURENT,

DR. CONNELL,

MESDAMES ET MESSIEURS,

C'est pour moi un grand honneur de prendre la parole à ce dîner annuel de la Fondation et de la Société canadienne cardiovasculaire.

A plus d'un titre je dois faire figure d'un usurpateur, d'abord pour avoir remplacé ici celui qui espérait pouvoir se joindre à vous et prendre la parole, le très Honorable Jean Lesage, premier ministre de cette province, dont je sais que vous regrettez l'absence autant que moi-même. Je dois par ailleurs confesser que même si les recherches de plusieurs de mes collaborateurs à McGill se sont développées grâce à des fonds de recherches de la Fondation, mes propres recherches ne relèvent pas du domaine cardiovasculaire. La seule justification que je puisse avoir d'être parmi vous, c'est que, pour une raison ou pour une autre, j'ai contribué au cours des années passées à l'organisation et au financement de la recherche médicale au Canada. J'aimerais vous parler de ces problèmes.

It was suggested to me that I might take as my subject "The Medical Research Worker — who pays him?", and I was glad to accept this suggestion. I should like, if I may, at the risk of broadening my topic into vague generalization, to include under the heading of payment for the research worker something more than payment in money. Our medical research in Canada is indeed being skimmed for money; we are doing our shopping in the bargain basement. We need, and we can put to good use, much more money for training our able young people, and for providing them after they are trained with support for their own existence and their assistants and their working tools. But equally we need to provide the research worker with rewards of a less tangible kind: the rewards of recognition and encourage-

ment, and — perhaps most important of all — to reward him with free time in which to think and plan and argue about his research problems. For if, as I believe, we in Canada are not yet pulling our full weight in medical research, the reason is not merely that we have failed to spend enough money. That is indeed one reason, but I think that there is another one too: we have not been wholly successful in creating the climate in which the research worker is encouraged to attain to his full strength and stature.

Let us, however, start with money, the indispensable prerequisite; and it is indispensable. Good research today is bound to be expensive. Its cost is growing even faster than the cost of good medical care, and it will continue to grow faster. The time is pretty well past when a bright investigator could work out his bright ideas by putting together some bits of brass and glass and rubber tubing, and recording observations made with this simple equipment on the patient or the experimental animal. Not quite past, perhaps: researchers with luck or genius will still on occasion make important discoveries with the aid of the simplest techniques. But in the main it is clear that the problems that now face us can only be solved with sophisticated methods. On the one hand we have to work on a new dimensional scale that of the world within the cell, with complexities of structure and function that demand for their unravelling the utmost in biophysical and biochemical microtechniques. On the other hand we have the equally formidable techniques needed by the clinical investigator, who may find himself making as much use of the tools and concepts of the engineer as of those he was brought up with. In both fields, the most basic and the most highly applied, maximum productivity requires big investments; equipment soon becomes obsolescent; and advanced technological advice must be freely available to the responsible investigator.

As yet only a small minority of our able Canadian investigators have financial resources that match those of their opposite numbers in other countries. The statistics have often been quoted and need no repetition by me. On a per capita basis, the U.S.A. spends about 10 times as much

* Allocution prononcée par le professeur F. C. MACINTOSH, Ph. D., F.R.S.C., au dîner conjoint de la *Canadian Heart Foundation* et de la *Canadian Cardiovascular Society*, au Château-Frontenac, Québec, le 29 novembre 1962.

on medical research as Canada does, the U.K. and Sweden about twice as much. The discrepancy is still a big one if one calculates on the basis of Gross National Product. My own recent visits to laboratories in these countries have convinced me that the statistics are not misleading. We are, undoubtedly, better off for research support than the medical scientists of a number of European countries, including those of eastern Europe, which have only recently begun to assign a high priority to medical research. But our relative position does not seem to be improving, even in relative to these less favoured countries.

Our total budget for medical research in Canada has lately been increasing at the rate of about 20 per cent per year. This would be an excellent rate of increase if it had started from an adequate base. But because our base has been, and is, inadequate, we cannot be content with our growth rate. We have a crying need for more research space, more modern instrumentation and more skilled technological assistance. These things could be bought right now if we had the money, and our research workers are capable right now of putting them to good use. If our total budget could be increased by 40 or 50 per cent a year over even three successive years we should be able to make up the worst of our deficiencies, and could then be content to advance at a more modest percentage rate.

Should we aim so high as this, or should we be content to allow our friendly virals abroad to maintain their lead? National pride dictates one course, parsimony the other. In favour of the parsimonious approach, it might be argued that clinical medicine in Canada is alert to new discoveries wherever they are made, and puts them quickly into practice; it might be argued further that the Canadian contribution can at best be a small fraction of the total, so that Canada could, without great harm to herself, be content to exert something less than her maximum effort — to be, to some degree, parasitic on more ambitious nations.

I don't like this argument, and I'm sure that you don't. But it is being advanced, implicitly or explicitly, whenever our governments discuss what they can afford to spend on medical research. And it will continue to be advanced until Canadian public opinion is convinced that medical research in Canada is under-supported.

In this context the voluntary agencies, it seems to me, have a crucial role to play. The govern-

ment-supported agencies, especially the Medical Research Council, have reasonably direct access to government and are making, I think, pretty good use of their channels of communication.

But one thing that a government-supported agency cannot do is to appeal directly to the public for support in getting its budget increased. The duty of creating a political climate in which governments feel obliged to support research falls heavily, therefore, on people outside the hospitals and universities who have no axes of their own to grind, but who see the need and can speak about it with conviction. It is my belief that the efforts of the voluntary agencies, in bringing home to the public the need for medical research, have a wider implication than is commonly realized. I believe that more money goes into the total research pool, as a result of those efforts, than the agencies themselves collect. And this is as it should be. There is no competition between the voluntary agencies and those with government support: they supplement one another.

I should like to turn now to another question that relates to the role of the voluntary agencies in the support of health activities. That role is, as you know, a matter of some public concern, and rightly so. The citizen, beset by a succession of appeals, is concerned about the number of agencies that seek his support, and he is apt to ask why they cannot combine to raise funds, or even why the whole effort cannot be financed out of taxation dollars. His question is, I think, a perfectly reasonable one: and I for one would not be prepared to argue that foundations should be allowed to multiply until there is one for every disease in the text-books. I do not have quite the same regard for all of the existing disease-oriented foundations that I have for the Canadian Heart Foundation and its provincial components. Some of the smaller foundations, I am told — and you will know more about this than I do — spend too much on overhead; and some of them, in order to disburse the money they have collected, are tempted to support, and do support, what appears to be second-rate research. One must indeed feel sympathy and admiration for people who are determined to do what they can to fight a disease that has struck down their loved ones: they have the right, in a free community, to devote their money and effort to the struggle. But the result does not always match the intention; the money even when it reaches the laboratory may not be spent to the best advantage. In the war against disease the

frontal attack on a stronghold is seldom successful. Rather it is the broad advance along the whole frontier between ignorance and knowledge, with innumerable small local engagements, that in the end outflanks the enemy, so that the final assault, when it comes, costs only a little effort and may receive disproportionate acclaim. It is not easy for an organization that deliberately narrows its research aims to a single, perhaps rare, disease to spend its money well. It is hard for it to get the best scientific advice; and it runs some risk of judging research applications on the basis of their superficial plausibility rather than on the genuine merits of the investigator and his project. The money is not completely wasted — hardly any research by a properly trained researcher is completely unproductive — but on the average the return in the form of useful knowledge is less than it should have been. Now I would by no means suggest that we should discourage the formation of these organizations with restricted aims. But in my opinion — and it is an opinion shared by people with broader experience than my own — the smaller organizations ought not to establish completely independent research programmes. If they can raise money efficiently, they can spend it usefully at the local level on therapy and education. But instead of setting up private research programmes, they would do better to collaborate with one of the major national organizations — either government-supported or voluntary — so that their money could be distributed, in accordance with first-class scientific advice, to the best-qualified investigators working in fields of research relevant to the disease in question. The major organization would then, of course, have to report on the smaller body, in detail, about how its money was being used. Such a change if it could be brought about, would bring two kinds of benefit. It would help to ensure that money collected for research was spent on the best research. And it would simplify matters for the research worker, confronted as he is by a confusing array of granting agencies that might just possibly be interested in his research.

But I do not wish to push this argument to what might appear to be its logical extreme. I certainly do not suggest that we should have a single organization in Canada directly responsible for the support of all our medical research. I doubt that any responsible person wishes to move in that direction: certainly not our present Medical Research Council, of whom I have the

privilege to be a member. A monopoly is a necessary evil at best, and for the efficient support of medical research in Canada a monopoly is not necessary. A single group of our scientists would have neither the wisdom, nor the detailed knowledge, nor the energy to control the whole research policy of a country the size of ours. Moreover there would be, with a single controlling body, a genuine risk that the highly original and perhaps unorthodox investigator might fail to get his chance because one or two established scientists disliked his ideas. And lastly, with a single controlling body, there would very likely be less money.

In an ideal system, for a country like ours, there should be a number of agencies granting funds for medical research. How would they work? Each would be organized on a national basis, so that it could call on the best available referees for judging its applications. The spheres of interest of these agencies should not be identical; but they should overlap, so that the investigator baffled by the failure of one agency to appreciate him could turn to at least one other for support. The main burden would inevitably fall on government; but there should also be voluntary agencies, to channel into the support of medical research the vigour and the fresh outlook of leaders in other fields. Machinery would have to be provided for the exchange of information between the various agencies, governmental and voluntary; for, regrettably, it sometimes happens that two agencies unknowingly spend their money on the same small piece of research effort. There should in this ideal world be an adequate supply of funds at the local level — i.e., to hospitals and universities — to cover gaps and emergencies, and to underwrite pilot studies that might later deserve support at the national level. And finally, since the specialized agencies are likely to leave a good deal of the basic science area uncovered, there should be a national organization with broad terms of reference to support research in many fields and to advise government on matters of overall research policy.

Now we have, in fact, come pretty close to this organizational scheme with our present group of agencies. We have the Medical Research Council — not yet formally incorporated, but functioning as if it were — and providing support for fundamental research both laboratory and clinical. We have the Department of National Health and Welfare with the complementary role through its grants to the provinces of supporting research

whose results are likely to be immediately applicable to the prevention, diagnosis and therapy of disease. These two big agencies, both sadly under-budgeted, account for rather more than half of our national total of \$13,000,00. If we add the grants provided by the Defence Research Board and the Department of Veterans' Affairs we find that government supplies about two-third of the total, leaving one-third as the fraction supplied by the voluntary agencies. (I have left out of this reckoning the substantial contribution — well over a million dollars, made to Canadian medical research by U. S. government agencies.) The proportion of government to voluntary support — two to one — seems to me a reasonable one. I don't think we should try to change it : we should try to increase the flow of life-giving fluid from both springs. And when the stream runs more freely it can be directed more efficiently to irrigate the fields that need it most.

Let us not think only in terms of granting agencies, whether government or voluntary. Twenty-five years ago there were no agencies, practically no money earmarked for medical investigation, no research dollars. But even so, some Canadians were managing to do important medical research, because education dollars and hospital dollars were diverted into investigation. That was entirely right and proper, and it would still be right and proper, because good research, and good teaching cannot be separated ; nor can good research and good treatment be separated. But now that we do have research dollars, the education dollars and the hospital dollars are guarded more carefully than ever. Very few of them go straight into research ; through of course they research indirectly, by providing space and overhead costs and stipends for senior investigators. I suggest that the education dollar and the hospital dollar should be asked to do something more than they are doing now, especially in three directions :

- a) Provision of research laboratories ;
- b) Support of research directly related to the development of diagnostic and therapeutic techniques (this for the hospital dollar) ;
- c) Provision of research contingency funds to be administered by the local institutions themselves.

"Who pays the research worker?" So far I have spoken only about paying him in money ; and in Canada today, this is priority number one. But money alone will not make him creative. What will ? Are we in Canada fostering creativity

of the highest order ? Probably not. Our medical scientists have a reputation, which they have earned, for productivity and reliability. We can be proud of their achievements. But might they not have been greater ? Consider that, since Banting and MacLeod were awarded the Nobel Prize for Medicine and Physiology in 1923 : 60 scientists have received or shared that prize : 29 from the U.S.A., 11 from Britain, 4 from Germany, 3 from Switzerland, 2 each from Holland and Austria ; none from Canada. The figures are not conclusive ; but they do suggest, do they not, that it is hard for Canadian scientists to develop their full potentialities ? There is no reason to think that genius is rarer here than south of the border or across the Atlantic. Research money is not the complete answer, for it is in short supply in other countries too. I think that too little has been asked of us as research workers, and that we have been paid in the wrong coinage. We research workers have received local acclaim for quite modest achievements ; and when one of us shows that he has special gifts as an investigator, we promptly promote him into a job where he has less time for his research and more things to worry about. A bit of teaching responsibility is good for the research worker ; a bit of travel, a bit of editorial work perhaps bolster his ego and keep his intellectual muscles taut. But heavy clinical responsibility is injurious to him ; heavy administrative responsibility is noxious ; heavy committee work is positively lethal. If we really placed the value we pretend we do on research, would we not cherish our research workers as research workers and try to keep them happy in their laboratories, working with their own hands ? Medical research can seldom be done well in the interstices of a busy professional life ; it can hardly ever be done from a desk ; it can't be done at all in a committee room.

Who pays the research worker ? In a free society, the community as a whole ; and in the long run the research worker, like everyone else, will be paid what the community thinks he is worth. I believe, and I think you believe, that the Canadian community undervalues him, and therefore underpays him, in both money and prestige, weakening his power and his desire to excel. Much progress has been made, as our present meetings splendidly illustrate ; but there is still far to go. I am confident that we are heading in the right direction, and will eventually if we maintain and increase our efforts go all the way.

SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE LAVAL

Séance du 7 février 1963,
à la Faculté de médecine

1. Claude BROSEAU : *Anémie ferriprive avec hémorragies digestives. Evaluation des pertes par emploi des radio-isotopes ;*
2. Paul FUGÈRE : *Surdit . Statistiques personnelles chez plus de 500 cas ;*
3. Roland CAUCHON : *Invagination intestinale ;*
4. Maurine BEAULIEU, Joffre-André GRAVEL et Jean-Paul DESPR S : *Chirurgie de la communication interauriculaire du type sinus-venosum.*

Séance spéciale du 13 février 1963,
  la Faculté de médecine

Jacques GÉLINAS, directeur du Service de l'Assurance-Hospitalisation du Québec : *Regards sur l'avenir de la profession médicale.*

Séance du 21 février 1963,
  la Faculté de médecine

1. Marc PLAMONDON : *Paralysie oculaire. Traitement médical ;*
2. Wilfrid CARON, Maurice BEAULIEU, Wu LOU, Bernard PARADIS, Roger GHYS, Luc DESCHÊNES et Jean COUTURE : *Une technique de perfusion régionale d'utilisation pratique ;*
3. Louis BERLINGUET : *Transaminases et dystrophie musculaire ;*
4. Raoul KOURILSKY : *Exploration électronique des hyperclart s pulmonaires unilatérales.*

LE DOCTEUR JOBIN, DIRECTEUR DE L'ENSEIGNEMENT CLINIQUE

Le docteur Jean-Baptiste Jobin, qui terminait en décembre dernier un d canat fécond à la Faculté de médecine de l'université Laval et à qui, quelques jours plus tard, les membres du Bureau provincial de médecine confiaient la présidence de leur organisme, vient d'être nommé

par le Conseil universitaire de l'université Laval directeur de l'enseignement clinique à la Faculté de médecine.

Parfaitement au courant des rouages administratifs et académiques de la Faculté, le professeur Jobin était tout désigné pour remplir de telles fonctions. D'après le mandat qui vient de lui être confié, il aura la responsabilité de diriger l'enseignement clinique à tous les paliers, à savoir, aux stages sous-gradué, gradué et postgradu , c'est-à-dire à l'adresse des étudiants en médecine, des jeunes médecins qui poursuivent des études de spécialisation et des médecins déjà engagés dans la pratique médicale, qu'ils soient spécialistes ou généralistes.

Cette nouvelle initiative de la Faculté de médecine, qui co cide avec l'entrée en vigueur d'un externat hospitalier de douze mois à l'adresse des étudiants de quatrième année, a pour but de fournir à nos étudiants, aux futurs spécialistes et aux médecins en pratique les meilleurs moyens possibles de formation et de répondre à toutes les exigences du Bureau provincial de médecine, du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et du Collège de pratique générale du Canada.

LE DOCTEUR BERGERON, DIRECTEUR

DE L'ÉCOLE DE TECHNOLOGIE MÉDICALE

Le docteur Georges-Albert Bergeron, f.r.c.p.(c), secrétaire de la Faculté de médecine de l'université Laval, professeur titulaire de physiologie pratique, vient d'être nommé, par le Conseil universitaire, directeur de l' cole de technologie médicale. Il succède à ce poste au docteur Rosaire Gingras, récemment nommé doyen de la Faculté, qui en avait été le fondateur et l'animateur. Avec le développement de plus en plus marqué des sciences médicales et paramédicales, il était devenu nécessaire de préparer pour les laboratoires hospitaliers un personnel technique de plus en plus nombreux et de plus en plus compétent. Considérant avec raison que les techniciens de laboratoire sont fréquemment appelés à assumer des responsabilités importantes en vue de l'élaboration du diagnostic médical et du contrôle de la

thérapeutique, et que leur formation ne pouvait être laissée au hasard, le professeur Gingras décida d'instituer une véritable école de technologie où l'étudiant acquerrait des connaissances biologiques et scientifiques propres à lui permettre de comprendre le pourquoi et le comment de ses actes professionnels et même de pouvoir interpréter les résultats obtenus. Ce fut un tel succès que l'école se développa rapidement. Aujourd'hui, on y forme chaque année près d'une soixantaine de techniciens et de techniciennes.

NOUVEAUX PROFESSEURS AGRÉGÉS À LA FACULTÉ

A la suite de la tenue d'un concours d'agrégation à la Faculté de médecine, Monseigneur le recteur a annoncé la nomination par le Conseil universitaire de douze professeurs agrégés dans diverses disciplines.

Les nouveaux professeurs agrégés sont :

Le docteur Maurice Caouette, assistant dans le Service de gynécologie de l'Hôtel-Dieu de Québec et chargé d'un cours d'obstétrique ;

Le docteur Robert Côté, assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôpital du Saint-Sacrement ;

Le docteur Louis Coulonval, assistant dans le Service d'urologie de l'Hôtel-Dieu de Québec et dans le Service d'urologie de l'Hôpital Sainte-Foy ;

Le docteur Jean Couture, assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôpital du Saint-Sacrement ;

Le docteur François Gagné, chef du Service d'anatomie pathologique de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus et assistant dans le Département d'anatomie pathologique de la Faculté ;

Le docteur Robert Garneau, chef de la section d'anatomie pathologique des laboratoires de l'Hôpital du Saint-Sacrement et assistant dans le Département d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine ;

Le docteur Joffre-A. Gravel, assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôtel-Dieu de Québec et dans le Service de chirurgie de l'Hôpital Laval ;

Le docteur Clément Jean, chef du Service d'anatomie pathologique à l'Hôpital Saint-François-d'Assise et assistant dans le Département d'anatomie pathologique de la Faculté de médecine ;

Le docteur Robert Lessard, chef de la section de radio-diagnostic du Service de radiologie de l'Hôtel-Dieu de Québec ;

Le docteur Louis Levasseur, assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôpital Saint-François-d'Assise ;

Le docteur Gilles Marceau, assistant dans le Service de chirurgie de l'Hôpital Sainte-Foy et assistant au Département d'anatomie de la Faculté de médecine ;

Le docteur Louis Royer, assistant dans le Service d'oto-rhino-laryngologie de l'Hôtel-Dieu de Québec.

LE DOCTEUR HENRI LAPOINTE À L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY

Le docteur Henri Lapointe, directeur du Département de radiologie, de médecine physique et de réadaptation de la Faculté de médecine, professeur titulaire de radiologie et chef du Service d'électroradiologie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, a été nommé membre (*fellow*) de l'*American College of Radiology*, à sa réunion annuelle tenue à Chicago, le 8 février 1963.

Ce titre de *fellow* de l'*American College of Radiology* n'est décerné qu'à des radiologistes qui se sont distingués pendant de nombreuses années au service de leur spécialité.

Le Collège américain des radiologistes compte à peine 1 000 *fellows* parmi ses 5 200 membres.

PREMIÈRE CONFÉRENCE SUR LA SANTÉ MENTALE ET L'ACTION SOCIALE

Les 27, 28 et 29 janvier derniers avait lieu à Montréal, en l'Hôtel Reine-Elisabeth, la première conférence de la division du Québec de l'Association canadienne pour la santé mentale. Le thème général de cette conférence était le suivant : *l'Action sociale et la santé mentale*. Des médecins, des travailleurs sociaux, des représentants de l'industrie, des délégués de divers organismes privés et professionnels, des fonctionnaires ont pris part à ces grandes assises convoquées dans le but d'étudier les mesures à prendre pour satisfaire aux besoins énumérés dans les rapports Groulx-Silverman, Tyhurst et Bédard touchant les problèmes psychiatriques au Québec.

A cette occasion, le ministre de la Santé, l'honorable Alphonse Couturier, m.d., a reçu au nom du gouvernement du Québec, les congressistes. Différents colloques ont eu lieu et plusieurs conférences furent prononcées. Le docteur François Cloutier, directeur général de la Fédération mondiale de la santé mentale, le père André-M.

Guillemette, o.p., directeur de l'Institut de gérontologie de l'université de Montréal, et le docteur W. H. Cruickshank, de Toronto, vice-président de la Compagnie de téléphone Bell ont exposé leurs vues touchant les Services psychiatriques et la protection de la santé mentale. Dans un premier colloque, le père Jules Paquin, s.j., de Montréal, le docteur Charles Lessard, de Québec et M^{me} Beaudoin-Handfield, de Montréal, ont

discuté de la santé mentale en regard de la religion, de l'école et de la famille.

Les responsabilités de la société et de l'Etat ont fait l'objet d'une seconde discussion dirigée par le docteur Dominique Bédard, de Québec, directeur des Services psychiatriques au ministère de la Santé, par monsieur Lucien Saulnier, de Montréal, et par le docteur J. D. Griffin, de Montréal.

NEUTRAPHYLLINE

SON ASSOCIATION

SÉDATIVE

ET ANTISPASMODIQUE

**NEUTRAPHYLLINE
PAPAVÉRINE
INJECTABLE**

AMPOULES
1 à 3 injections 1/m ou 1/v

**NEUTRAPHYLLINE
PAPAVÉRINE
PHÉNOBARBITAL**

COMPRIMÉS
3 à 6 par jour

SUPPOSITOIRES
1 à 3 par jour

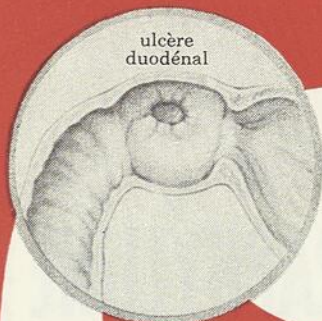
**ictus
apoplectique
coliques
hépatiques**

**spasmes
cardio-vasculaires
hypertension**

WELCKER & CIE

6235, rue Papineau, Montréal 35.

ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL ET AUTRES PATHOLOGIES GASTRIQUES



Traitement des affections non-complicquées

AMPHOJEL

gel d'alumine, Wyeth

L'AMPHOJEL renferme deux gels dont l'un est réactif et l'autre adoucissant. L'AMPHOJEL enraye la corrosion gastrique (en tamponnant l'acide chlorhydrique et en inactivant la pepsine) et tapisse la muqueuse ulcérée d'un pansement protecteur. Etant un amphotère, l'AMPHOJEL n'entraîne ni hyperchlorhydrie secondaire ni alcalose.

Traitement des cas compliqués par la constipation

ALUDROX

gel d'hydrate d'alumine avec hydrate de magnésie, Wyeth

L'ALUDROX réalise un soulagement rapide et prolongé de la douleur ulcéreuse. L'ALUDROX ne risque pas de provoquer de l'hyperchlorhydrie secondaire. Le malade peut prendre l'ALUDROX aux doses requises pour assurer soulagement et protection sans craindre la constipation. Dans l'ALUDROX se trouvent associés le gel d'hydrate d'alumine et l'hydrate de magnésie dans la proportion efficace idéale de 4 à 1 pour maintenir une activité intestinale normale.

Traitement des cas où existe l'élément douleur

AMPHOJEL S-A

gel d'alumine associé au méthyl bromure de scopolamine et au butabarbital, Wyeth

L'AMPHOJEL S-A possède tous les avantages de l'AMPHOJEL auxquels vient s'ajouter l'action anticholinergique du méthyl bromure de scopolamine. En outre, l'action sédatrice légère du butabarbital favorise le sommeil, dont le malade sort reposé; durant la journée, il calme le malade, en atténuant le stress professionnel. L'AMPHOJEL S-A calme quasi instantanément la douleur de l'ulcère gastro-duodénal aigu et contribue considérablement à atténuer l'anxiété et la tension qui déclenchent l'hyperchlorhydrie.

 Ordonnance obligatoire.

Wyeth
* Marque déposée
WINDSOR, ONTARIO

NOUVEAUX PRODUITS PHARMACEUTIQUES

LIDEPRAN Poulenc Limitée

Description. Le Lidepran est un dérivé du pipéridylacétoxyméthane, ou phacétopérane, que Poulenc Ltée lance sur le marché canadien, comme modérateur de l'appétit. Il est présenté en comprimés à cinq mg et à 20 mg, en flacons de 50, 500 et 1000 comprimés.

Propriétés. Ce nouveau médicament allie à des propriétés stimulantes centrales des plus pures l'avantage d'être pratiquement dépourvu d'effets secondaires gênants et d'une activité anorexigène efficace. Par son action frénatrice de l'appétit, il permet de supporter facilement la réduction du régime alimentaire, base du traitement de l'obésité ; par son action sur le psychisme, il combat opportunément l'asthénie que pourrait entraîner la diète alimentaire imposée. Le Lidepran est dénué de toxicité, ne crée pas d'accoutumance et n'épuise pas son action.

Indications. Les obésités et en particulier celle due à la suralimentation. Le Lidepran semble en outre tout spécialement indiqué dans la cure de l'obésité prépubertaire, d'autant plus que son action anorexigène s'accompagne d'une facilitation du travail scolaire.

Conduite du traitement. La posologie est essentiellement individuelle et varie selon la susceptibilité du sujet. Par ailleurs, pour obtenir l'effet maximum, la dose quotidienne devra être fractionnée en deux ou trois prises absorbées une heure avant les repas. Il est recommandé de commencer le traitement à une dose quotidienne relativement faible, par exemple 15 mg *pro die*, répartie comme suit : cinq mg le matin au réveil (une heure avant le déjeuner), cinq mg, une heure avant le repas du midi et cinq mg, une heure avant le repas du soir.

Cette posologie initiale sera ensuite augmentée, selon les résultats obtenus, jusqu'à la dose utile, habituellement de 30 à 40 mg par jour, dose qui sera alors maintenue tout le temps nécessaire.

Dans certains cas, la posologie quotidienne utile devra être plus élevée et aller jusqu'à 60, 80 et même 100 mg.

Tolérance. En général, le Lidepran est parfaitement toléré. Toutefois, quelques rares mani-

festations d'intolérance ont pu être observées parmi lesquelles il faut signaler : l'insomnie, la nervosité, une légère excitation et plus exceptionnellement de la tachycardie et des troubles digestifs. Ces effets s'atténuent ou disparaissent par un ajustement de la posologie. Le cas échéant, pour combattre efficacement l'insomnie, la nervosité ou l'anxiété, on pourra associer le Nozinan, par exemple, aux doses suivantes : un comprimé à deux mg avec chaque prise de Lidepran, ou un ou deux comprimés au coucher.

Contre-indication et précaution. Le Lidepran est susceptible d'augmenter le nombre des crises comitiales chez les épileptiques. De plus, la sûreté de ce médicament chez la femme enceinte n'a pas encore été établie.

NOLUDAR 300 « ROCHE » (Pr) La Compagnie Hoffmann - La Roche

Composition. Le Noludar 300 est une nouvelle présentation de l'hypnogène non barbiturique supérieur qui a établi, durant les huit années suivant son introduction, ce que l'on pourrait décrire comme étant le plus remarquable dossier d'efficacité et de sûreté de sa catégorie.

Propriété. Une évaluation clinique continue a établi la posologie de 300 mg comme étant la plus appropriée aux adultes tout en leur procurant un sommeil plus rapide et plus profond. Dès lors, la capsule de Noludar 300 a été créée de façon à satisfaire pratiquement toutes les conditions requises d'un hypnogène, même chez des patients habitués à des doses nocturnes de puissants barbituriques. Néanmoins, le sommeil induit par le Noludar 300 est paisible et ressemble au sommeil physiologique. Le Noludar 300 commence à agir en moins d'une demi-heure et son action dure de six à sept heures. Il entraîne rarement un « effet d'escorte » matinal.

Indications. Insomnie due à la nervosité, l'excitation, la peur, l'inquiétude, l'appréhension, ou à une fatigue extrême. Si l'insomnie est causée par la douleur, le Noludar 300 devrait être donné conjointement avec un analgésique.

Tolérance. Le Noludar 300 a une marge de sécurité particulièrement étendue, ne cause pas

de tolérance ou d'accoutumance et ne potentialise pas l'effet de l'alcool.

Des doses excessivement fortes (jusqu'à 1 000 mg par jour) de Noludar administrées lors d'études toxicologiques contrôlées, ne produisirent ni effets toxiques, réactions secondaires graves, dyscrasies sanguines, ni aucune évidence d'atteinte rénale.

Posologie. Adultes : une capsule de Noludar 300 à l'heure du coucher.

Présentation. Capsules, 300 mg (rose/blanche). Flacons de 100 et 500 capsules.

SPARINE CONCENTRÉE

John Wyeth & Brother (Canada) Limited

Formule. Cinquante mg de chlorhydrate de promazine par cm³ dans un véhicule agréable au goût.

Indications. Sparine concentrée est particulièrement précieuse pour traiter les malades mentaux et ceux qui n'aiment pas prendre un médicament sous forme de comprimé. Ses indications et ses propriétés thérapeutiques sont les mêmes que celles de Sparine en comprimés, Sparine injectable et Sparine en sirop.

Administration. Le compte-gouttes qui y est joint est calibré de manière à mesurer 25, 50 ou 100 mg avec précision. Sparine concentrée s'administre avec des jus de citron, du lait, des boissons aromatisées ou dans tout autre liquide approprié. Pour obtenir les meilleurs résultats, diluer Sparine dans deux cuillerées à thé par dose de 25 mg.

Présentation. En flacons de 4 onces liquides.

« BÉMINAL » PLUS

Ayerst, McKenna & Harrison, Limitée
Montréal, Canada

Description. Le comprimé orange dragéifié renferme :

Vitamine A.....	5 000 U.I.
Vitamine D.....	400 U.I.
Thiamine.....	10 mg
Riboflavine.....	5 mg
Niacinamide.....	10 mg
Pyridoxine.....	1 mg
Vitamine B ₁₂	2 mcg
Vitamine C (acide ascorbique).....	50 mg

Indications. Etats résultant de carence en ces vitamines. Complément aux régimes alimentaires pauvres en ces facteurs.

Posologie. En supplément diététique : Un comprimé par jour. En médication reconstituante : Deux ou trois comprimés par jour.

Présentation. N° 814, en flacons de 60, 120 et de 500 comprimés.

OXAÏNE M

John Wyeth & Brother (Canada) Limited

Formule. Le comprimé, de couleur orange, enrobé, renferme 7,5 mg d'oxéthazaine dans un gel d'alumine avec hydrate de magnésie.

Indications. L'oxéthazaine, anesthésique de la muqueuse gastrique, exerce une action directe et prolongée sur la douleur dans les cas suivants : gastrite chronique, œsophagite chronique sans rétrécissement, hernie diaphragmatique, entérocolite mucomembraneuse (côlon irritable) et ulcère gastro-duodénal. L'hydrate d'alumine n'a plus à faire ses preuves comme anti-acide, lénitif et adoucissant.

Posologie. Un à deux comprimés quatre fois par jour, à prendre 15 minutes avant les repas et au coucher. Précaution : Ne pas dépasser la posologie recommandée.

Présentation. En flacons de 50 et de 500 comprimés.

BROPÈNE (Onguent)

Nordic Biochemical Limited

Formule. Chaque gramme d'onguent contient 10 mg de bromure de cétyl-pyridinium et 2 mg de citral dans une base de polyéthylène-glycol.

Indications. Bropène est un onguent antiseptique particulièrement indiqué pour le traitement local des infections à champignons de la peau, du cuir chevelu et des ongles, de même que dans le traitement des petites coupures et des lacérations de la peau.

Mode d'emploi. L'onguent Bropène doit être appliqué légèrement à l'endroit indiqué, une ou deux fois par jour. Dans les infections secondaires et les plaies, appliquer plus généreusement et recouvrir d'un pansement léger.

Présentation. Jarre plastique de 40 grammes.

une combinaison
inégalée
d'efficacité et de
sécurité
pour le traitement
de l'hypertension



LES SUJETS HYPERTENDUS RÉAGISSENT AU

RAUTRACTYL



SQUIBB
UN SIÈCLE D'EXPÉRIENCE
INSPIRE CONFIANCE

AUTRACTYL-2 Bendrofluméthiazide Squibb (Naturetin) 2 mg Racine entière de Rauwolfia Serpentina (Raudixin): 50 mg et chlorure de potassium: 400 mg

AUTRACTYL-4 Bendrofluméthiazide Squibb (Naturetin) 4 mg Racine entière de Rauwolfia Serpentina (Raudixin): 50 mg et chlorure de potassium: 400 mg

Rautractyl, Naturetin et Raudixin marques déposées Squibb.



impossible
d'éviter
certains
allergènes

mais il
est possible
d'éviter
leurs effets

Medrol en Medules

Si les réactions allergiques ne cèdent pas rapidement aux antihistaminiques, ou à d'autres traitements, le traitement aux Medules de Medrol est souvent très efficace. Dans les troubles allergiques chroniques qui exigent une corticothérapie prolongée, l'action soutenue des Medules de Medrol permet de traiter sous une posologie réduite. Et comme la libération et l'absorption du corticoïde est confinée principalement dans l'intestin grêle, les malaises gastriques sont réduits au minimum.

Présenté sous forme de capsules à 2 et à 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 capsules.

autre forme:

Comprimés de Medrol pour réaliser la disponibilité immédiate du stéroïde. Présenté en comprimés à 2 et à 4 mg de méthylprednisolone, en flacons de 30 et de 100 comprimés.

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, MEDULES CF 1799.1

*pionniers dans le domaine de
la recherche en corticostéroïdes*

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA/TORONTO

Upjohn

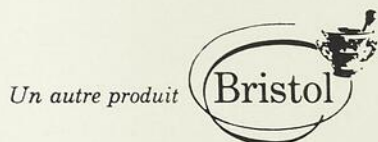
quand chaque minute compte

SYNCILLINE*

(phénéthiicilline potassique)

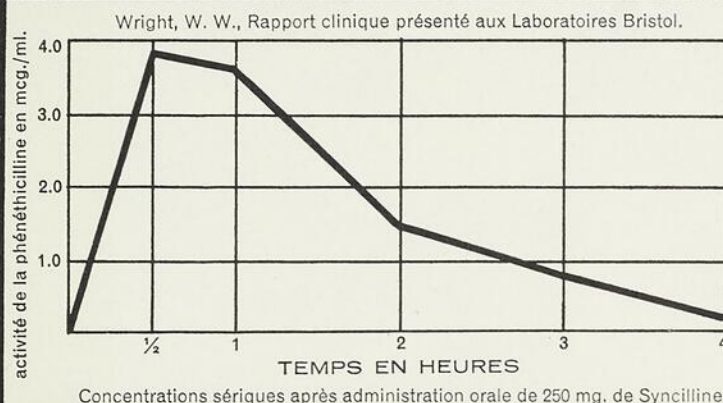
Plafond de concentration
sérique *pratiquement immédiat*.
Taux sanguins *plus élevés* que ceux
de toute autre pénicilline orale.

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



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

Marque de commerce



*efficace...
et agréable
au goût*

PRESCRIVEZ
P.G.Atric
EN TOUTE CONFIANCE

*Préparation pédiatrique
de pénicilline G ammonique,
au goût sucré. Posologie:
dose moyenne—1 cuillerée à thé
(225,125 u.i.) trois fois par jour.
Présentation: flacons de 60 ml
(12 doses d'une cuillerée à thé).
Aussi: P.G. Atric Forte—60 ml—
concentration double: 444,250 u.i.
par dose d'une cuillerée à thé.*

THE BRITISH DRUG HOUSES
(CANADA) LIMITED



Motif de la consultation et maladie actuelle: Episodes récurrents d'éternuements et de coryza, sans fièvre.

Examen physique: Muqueuse nasale pâle et oedématiée.

Impression: Allergie d'étiologie inconnue.

- R 1. Malade prié de tenir son journal relatant les détails des périodes d'allergie. Noter le régime et tous les facteurs concomittants.
2. Revoir dans une semaine pour les épreuves de sensibilité.
Répétab Chlор-Tripolon de 8 mg: 1 q. 8 h. et h.s.

L'antihistaminique le plus couramment prescrit pour traiter les symptômes des allergies.

chlор-tripolon

maleate de chlorphéniramine U.S.P.

COMPRIMÉS	de 4 mg
RÉPÉTABS	de 8 mg et 12 mg
SIROP	(2 mg/5 cc)
INJECTABLE	I.V. (10 mg/cc)
INJECTABLE	I.M. (100 mg/cc)

Schering

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

*Marque déposée

prescrire **Carbrital**[®] c'est prescrire le sommeil

Grâce à Carbrital (pentobarbital sodique et carbromal en Kapseals[®] et sous forme d'Elixir), les malades s'endorment...dorment toute la nuit... et se réveillent frais et dispos. **Parke, Davis & Co., Ltd., Montreal 9, P.Q.**





Nouveau

nouvel anabolisant à dose d'entretien très espacé **DÉCA-DURABOLIN[®]**

(décanoate de nandrolone injectable, Organon)

**pour aider à rendre la durée de la vie
plus saine, plus heureuse, plus active**

Comme la durée de la vie augmente, le besoin d'utiliser un support anabolique se fait sentir. L'apparition de l'Ostéoporose après la ménopause en est une preuve. Maintenant, grâce au DÉCA-DURABOLIN vous pouvez aider à provoquer un état d'anabolisme constant pour maintenir d'une façon soutenue les protéines essentielles qui se trouvent dans le muscle, dans l'os et dans le sang.

Le traitement protecteur par le DÉCA-DURABOLIN, injecté une fois par mois, fait profiter vos patients surtout ceux qui ont dépassé la cinquantaine. Il améliore le moral et aide la restauration de la vigueur dans les maladies chroniques. Il est particulièrement utile à renverser les effets de déplétion musculaire et de déminéralisation d'un traitement prolongé par les corticostéroïdes. Et le DÉCA-DURABOLIN fournit à vos patients âgés un support anabolique,

pour le maintien des protéines tissulaires, à une économie insurpassable.

Le DÉCA-DURABOLIN (50 mg/cc) est injecté i.m. une fois tous les 3 ou 4 semaines pendant une période de 12 semaines. Après un repos de 4 semaines ce traitement anabolique peut être répété. Le DÉCA-DURABOLIN est sûr et virtuellement non androgénique. Il est dénué d'influence nocive sur la fonction hépatique.

Il est présenté en ampoules de 1 cc. contenant 50 mg. de décanoate de nandrolone/cc. en solution d'huile de sésame stérile. Boîte de 4 ampoules.



Montréal P. Q.

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*...

AlbamycinT
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 1789.1

Upjohn

Veriderm Neo-Medrol

lénifie... protège... traite



Dermatite atopique infectée de la joue droite.

Après 7 jours de traitement au moyen de Veriderm Neo-Medrol, à 0.25%

Traitement avec le Medrol

Protection avec la néomycine

Action lénifiante avec le Veriderm

— — — — — qui atténue rapidement prurit et érythème.

— — — — — qui assure la prévention et le traitement des infections cutanées superficielles.

— — — — — qui, stimulant les lipides naturels de la peau, adoucit les téguments et disparaît sans laisser de trace grasse inesthétique.

Un gramme renferme 2.5 mg d'acétate de Medrol (méthylprednisolone), soit 0.25%, et 5 mg de sulfate de néomycine dans l'excipient Veriderm, simulant les lipides de la peau.
Présenté en tubes de 5 et de 15 grammes.

Autre forme: Veriderm Neo-Medrol pour traiter les dermatoses non-compiquées.

Un gramme renferme 2.5 mg (0.25%) d'acétate de Medrol (méthylprednisolone) dans l'excipient Veriderm
Présenté en tubes de 5 et de 15 grammes.

Upjohn

pionniers dans le domaine de
la recherche en corticostéroïdes

MARQUES DÉPOSÉES: MEDROL, NEO-MEDROL, VERIDERM CF, 1797, 1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA / 865 YORK MILLS ROAD / DON MILLS (TORONTO), ONTARIO

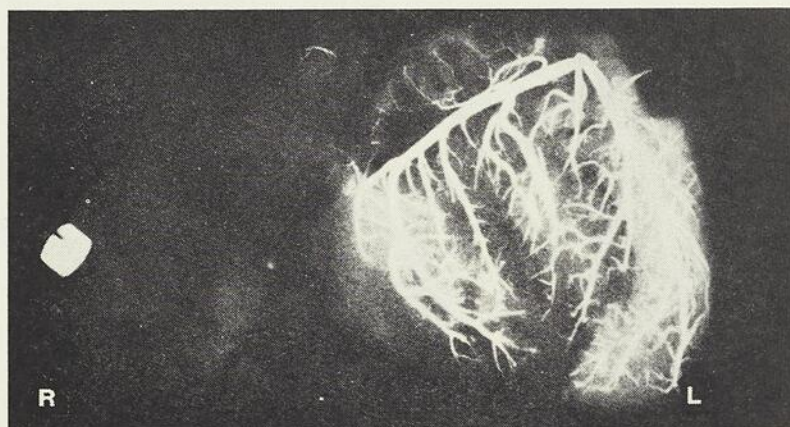
On possède maintenant pour la première fois une preuve anatomique qu'un médicament, le Pérित्रате, peut stimuler la circulation collatérale à la suite d'une occlusion coronaire

Dans une récente étude non équivoque, le docteur George Lumb¹ provoqua, chez 60 porcs, une occlusion générale de l'artère coronaire postérieure.* (Il utilisa des appareils à constriction avec fermeture complète en moins de 48 heures.).

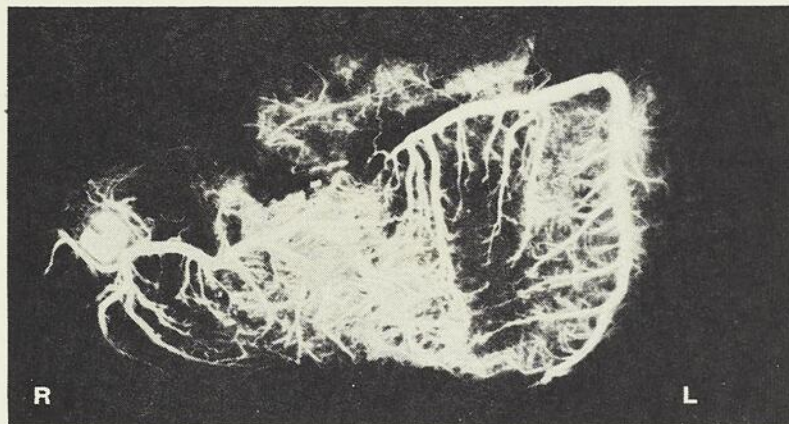
30 porcs ne reçurent aucune médication. Les 30 autres porcs reçurent du Pérित्रате par voie buccale à des doses comparables à celles données à l'homme, une semaine après l'installation de l'appareil à constriction.

Au bout de 5 semaines d'occlusion coronaire, on constata avec étonnement les résultats obtenus avec le Pérित्रате:

	Groupe (de contrôle) non traité— 30 animaux	Groupe traité au Pérित्रате— 30 animaux
Morts	83.3%	36.7%
Survivants	16.7%	63.3%



Coeur d'un porc non traité et mort à la suite de l'occlusion d'une artère coronaire principale. Comme il n'y a, chez le porc normal, pratiquement aucune communication entre les artères postérieure et antérieure, la substance radiopaque injectée dans l'artère coronaire antérieure ne se retrouve pas dans la coronaire postérieure.



La circulation collatérale active développée dans le coeur des 19 survivants traités au Pérित्रате semble plus grande que dans le coeur des 5 survivants non traités (dont la photo n'apparaît pas). La substance radiopaque injectée dans l'artère coronaire antérieure se retrouve dans la coronaire postérieure.

(Afin de montrer tout le système coronaire sur un seul plan, on a dû sectionner les coeurs par le milieu et les étaler comme un livre.)

thérapeutique de base
dans la maladie coronarienne—avec ou sans angine

Peritrate

(étranitrate de pentaérythritol)

**Stimule la circulation collatérale
... fournit plus de sang et d'oxygène au myocarde**

*Dans cette étude, on se servit du porc parce que chez cet animal la disposition des artères coronaires ressemble plus à celle de l'homme que chez le chien ou d'autres animaux d'expérience²⁻³.

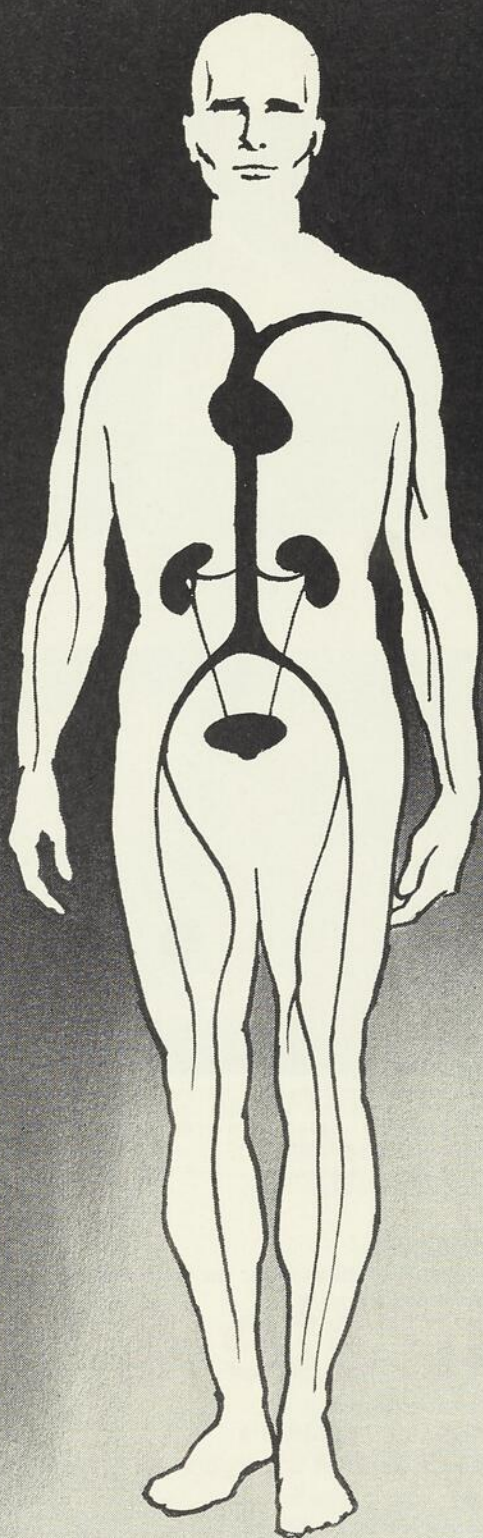
Bibliographie: 1. D'après Lumb, G., et Hardy, L. B.: Circulation collatérale et survie à la suite de l'occlusion graduelle de l'artère coronaire postérieure chez le porc. Travail présenté à la réunion annuelle de l'American Heart Association, Cleveland, Ohio, le 26 octobre 1962. 2. Blumgart, H., et al.: Circulation 1:10, 1950. 3. Lumb, G. et Singletary, H.: Am. J. Path. 41:65, 1962.

WARNER - CHILCOTT

Warner-Chilcott, Toronto, Ont. Fabricants de Coly-Mycin Warnerin Proloid Tedral Mandelamine



les deux aspects d'HydroDIURIL*



1. Inhibition de l'anhydrase carbonique
2. Action semblable à celle exercée par les mercuriels

Ces deux actions d'HydroDIURIL (hydrochlorothiazide) s'exercent indépendamment l'une de l'autre et se complètent mutuellement, permettant ainsi de faire échec à leur effet limitatif réciproque. Il devient donc possible d'en arriver à une salidiurèse sûre et continue dans le traitement de l'œdème et de l'hypertension artérielle.

Documentation complète (indications, posologie, avertissement, effets secondaires) et bibliographie à la disposition des médecins.

Présentation: Comprimés dosés à 25 et à 50 mg., en flacons de 100 et de 1,000.

Un autre produit des Laboratoires de recherche MSD



MERCK SHARP & DOHME OF CANADA LIMITED

MONTRÉAL 30, QUÉ.

*Marque de commerce



Gravure d'Honoré Daumier, artiste français et caricaturiste politique célèbre du 19^{ème} siècle.

réveil frais et dispos

Un réveil frais et dispos après une nuit de sommeil sûr et reposant, tel est le gage de préférence 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 30 rapports publiés ont établi le Noludar comme étant un hypnogène non-barbiturique digne de con-

fiance 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 produisent 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 (méthylpyrrolone) (R) Marque déposée

Noludar 300 Roche

signifie sommeil et sûreté



Nrf 631

OPOBYL

Cholérétiques végétaux
Extraits hépatiques
et biliaires.

*Affections hépatiques
Constipation*

YAB - Spécialités A. BAILLY

19, RUE DU ROCHER - PARIS

Agents pour le Canada - VINANT Limitée, 8355, Boul. St-Laurent, MONTRÉAL 11, P.Q.

*1 à 2
pilules
aux repas*

PULMO-BAILLY

TONIQUE RESPIRATOIRE

Gaïacol
Acide phosphorique
Codéine

*Affections
pulmonaires
Convalescences*

YAB - Spécialités A. BAILLY

19, RUE DU ROCHER - PARIS

VINANT Ltée., 8355, Boul. St-Laurent, MONTRÉAL

*4 à 5
cuillerées à
café par jour*

T É L É P H O N E S
LA. 4-2454 et LA. 4-2455

Charrier & Dugal INC.
IMPRIMEURS ☆
☆ LITHOGRAPHE S

ANGLE ST-ROCH et ST-VALLIER - QUÉBEC

TOUS TRAVAUX
D'IMPRESSION TYPOGRAPHIQUE
ET DE LITHOGRAPHIE.



*La réussite de nos travaux
est notre meilleure publicité.*

CONSULTEZ NOS CLIENTS !

Pour l'hypertendu de la pratique courante...

Ismelin[®] - Esidrix[®]

(guanéthidine-hydrochlorothiazide)



Ismelin, "le nouvel agent d'importance capitale en thérapeutique antihypertensive", est maintenant présenté sous une forme combinée avec Esidrix, diurétique efficace à effet hypotenseur doux. Cette alliance antihypertensive offre, en pratique courante, les

AVANTAGES SUIVANTS:

- une baisse tensionnelle uniforme et prévisible
- une réduction des doses d'Ismelin grâce à l'effet potentialisateur d'Esidrix
- une tolérance accrue
- une maniabilité plus grande à l'emploi
- une seule administration quotidienne

Ismelin-Esidrix s'adresse à tous les types d'hypertension artérielle, sauf en présence de phéochromocytome. Son administration requiert par ailleurs les précautions habituelles observées avec chacun des deux agents. Pour tous renseignements détaillés concernant Ismelin-Esidrix, prière d'écrire à CIBA Company Limited, Dorval, Québec.

PRÉSENTATION: Comprimés (rose pâle, sécables) dosés à 10 mg. d'Ismelin[®] (guanéthidine CIBA) et 25 mg. d'Esidrix[®] (hydrochlorothiazide CIBA); 100 et 500.

BIBLIOGRAPHIE: 1. Kirkendall, W. M., Freis, E. D. et Moyer, J. H.: Résumé d'une discussion d'experts, 33ème session scientifique, American Heart Assn., St-Louis, Mo., 21 oct. 1960

Chimistes — Fabricants — Manufacturiers
Importateurs de produits pharmaceutiques,
d'accessoires pour hôpitaux, laboratoires et
bureaux de médecins.

Agent des instruments de chirurgie de la maison

JETTER SCHEERER

CAMP

Corsets de maternité
Bandes herniaires
Supports sacro-iliaques
Supports abdominaux

STÉRILISATION
par les stériliseurs CASTLE

W. BRUNET & CIE Ltée
PHARMACIENS

605 est, rue SAINT-JOSEPH

— Téléphone : 529-5741 —



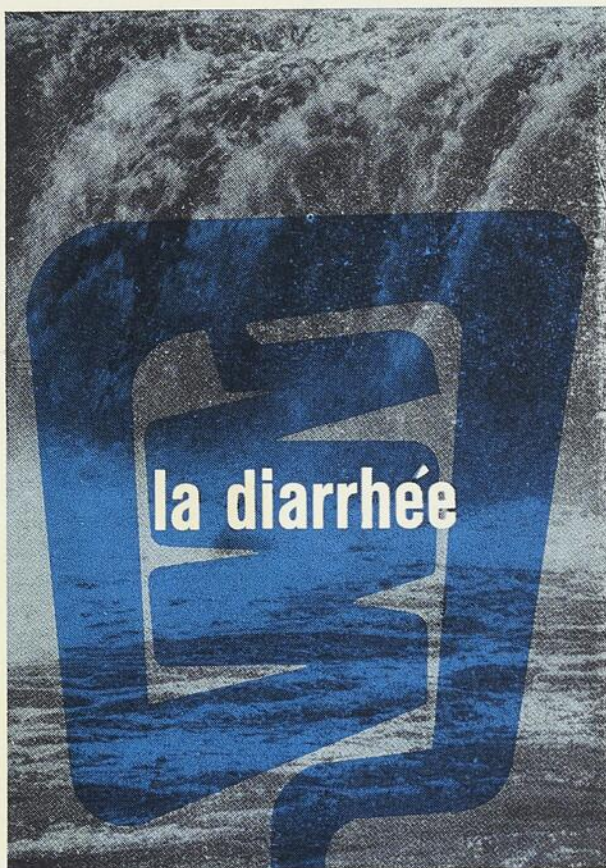
1155, CH. STE-FOY, QUÉBEC 6. TÉL. 527-8892

ORIENTATION VISUELLE DE LA MISE EN MARCHÉ.



graphistes

jean arcand DBA DACS
raymond gagnon DBA



la diarrhée

*dans les
diarrhées simples*

le Kaopectate

adsorbe rapidement les toxines dans le tractus gastro-intestinal, lénifie l'intestin irrité et contribue à consolider les selles.

Composition par once liq.:

Kaolin	86.4 grains
Pectine	1.9 grain

Présenté en flacons de 8 et de 80 onces liq.

*dans les
diarrhées infectieuses*

la Kaomycin

y ajoute l'action antibactérienne spécifique de la néomycine.

Composition par once liq.:

Sulfate de néomycine	300 mg
(correspondant à 210 mg de néomycine pure)	

Kaolin	5.599 Gm
Pectine	0.125 Gm

En suspension par la méthylcellulose 1.25%

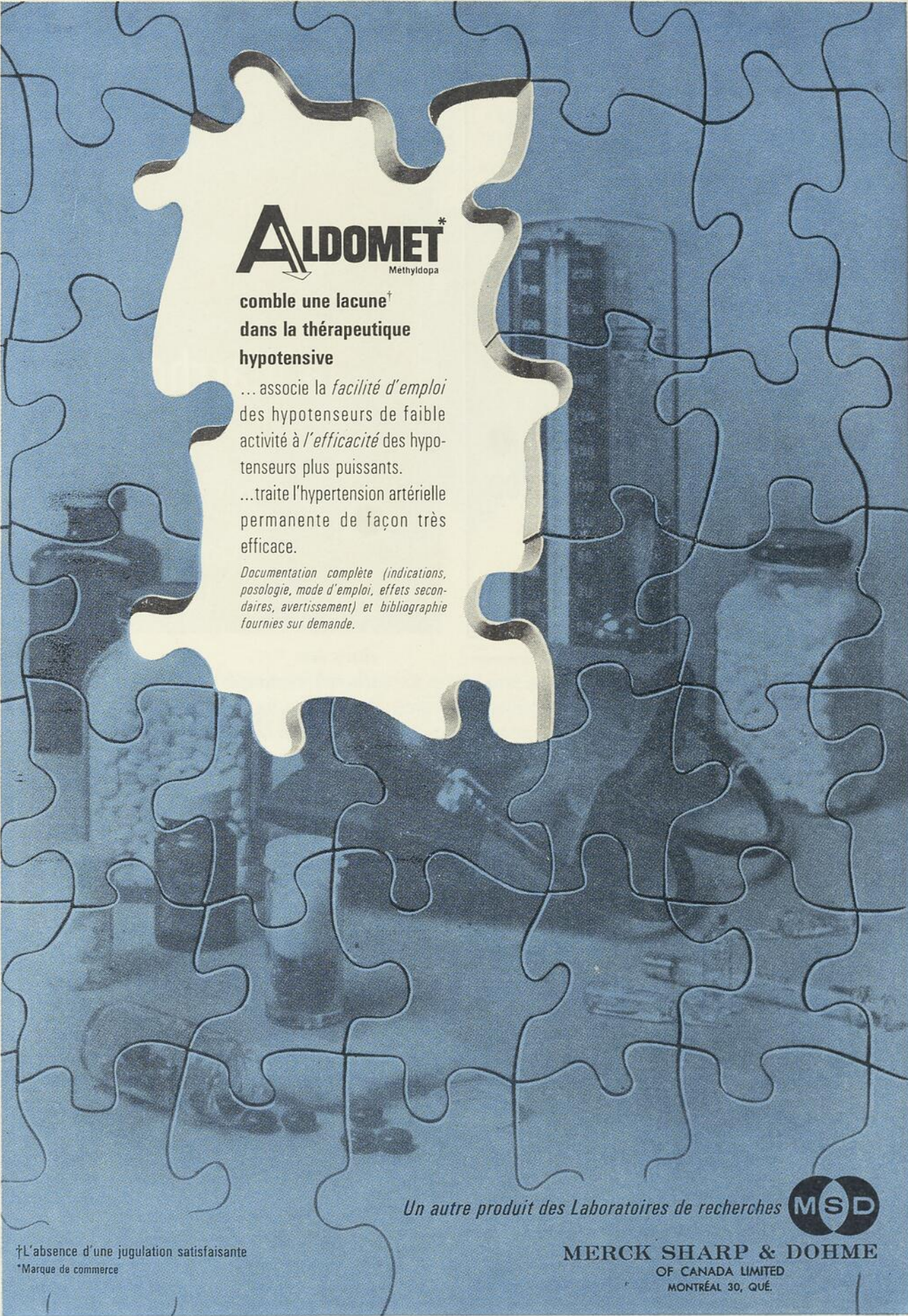
Présenté en flacon de 16 onces liq.

MARQUES DÉPOSÉES: KAOMYCIN ET KAOPECTATE

CF 1800.1

THE UPJOHN COMPANY OF CANADA
865 YORK MILLS ROAD
DON MILLS (TORONTO), ONTARIO

Upjohn



ALDOMET*
Methyldopa

comble une lacune[†]
dans la thérapeutique
hypotensive

...associe la *facilité d'emploi*
des hypotenseurs de faible
activité à l'*efficacité* des hypo-
tenseurs plus puissants.

...traite l'hypertension artérielle
permanente de façon très
efficace.

*Documentation complète (indications,
posologie, mode d'emploi, effets secon-
daires, avertissement) et bibliographie
fournies sur demande.*

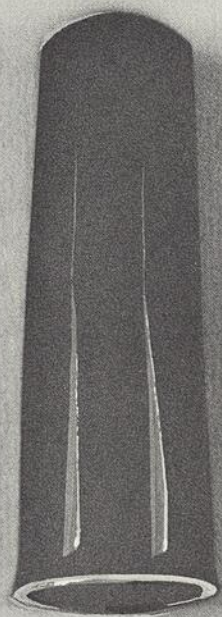
Un autre produit des Laboratoires de recherches



MERCK SHARP & DOHME
OF CANADA LIMITED
MONTRÉAL 30, QUÉ.

[†]L'absence d'une jugulation satisfaisante

*Marque de commerce



défervescence ...

un sulfamide simple, sûr (Sulfaméthazine)
plus une pénicilline éprouvée (Pénicilline G potassique)

"HYLENTAZINE"

comprimés ou suspension*
pour adultes et enfants

* Le NOUVEAU FORMAT de 120 cm³ fournit une thérapie complète pour quatre à huit jours.

LABORATOIRES DE

RECHERCHE PHARMACEUTIQUE LES PLUS VASTES DU CANADA



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.



PRODUITS PHARMACEUTIQUES
MIS AU POINT PAR LA
RECHERCHE MÉDICALE

antécédents 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

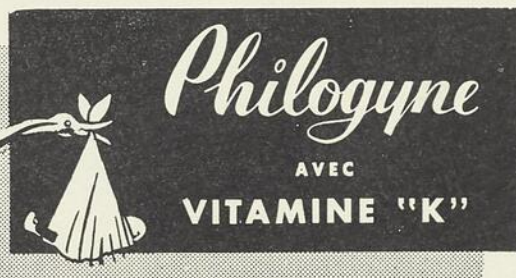
Schering

HYPOCARDINE



Traitement de
L'INSUFFISANCE CARDIAQUE
et de
L'HYPOTENSION

La véritable BÉQUILLE
DU COEUR DÉFAILLANT



TRAITEMENT PRÉPARATOIRE À L'ACCOUCHEMENT



Varicosan

**MÉDICATION PRÉCOCE DES VARICES
ET DES TROUBLES DU SYSTÈME VASCULAIRE**

J.A. Harris
LTD

4510, rue De LaROCHE,

MONTREAL.

hémocoavit
AMPOULES - COMPRIMÉS

Licence
WYNLIT

— 3 FACTEURS P —
3 FACTEURS DE SÉCURITÉ
VITAMINE C VITAMINE K

HÉMORRAGIES MÉDICALES
PROPHYLAXIE — TRAITEMENT

WYNLIT, NEW YORK, ZURICH — CANADA: CORPORATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE Ltée

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,
Facilite la digestion
et l'élimination des
corps gras.*

EN **2** MOIS

FORTE BAISSÉ DU CHOLESTÉROL **1.75**

EGGER (CANADA) Ltée - AGENTS: LABORATOIRES JEAN OLIVE - MONTRÉAL

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.

OPOTHÉRAPIE ASSOCIÉE VITAMINÉE



CORTICO-SURRÉNALE

SUBST^T CÉRÉBRALE

EXT^T ORCHITIQUE

Vitamine C 1000 mg

asthénies • hypotension • convalescence



une ampoule par jour
ou tous les deux jours

CORPORATION PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE Ltée
MONTRÉAL

*NORMOGASTRYL s'est inscrit dans les médicaments
simples et permanents de la Thérapeutique Médicale.*

AUBERGE DU BOUL. LAURIER MOTEL



Tel.: 653-7221

At the Traffic 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.

...pour éviter l'embonpoint
souvent associé aux autres stéroïdes...

A.M.A. Council on Drugs: JAMA 169:257 (Jan. 17) 1959

tous les avantages des stéroïdes
mais leur rançon réduite au minimum

Aristocort[®]

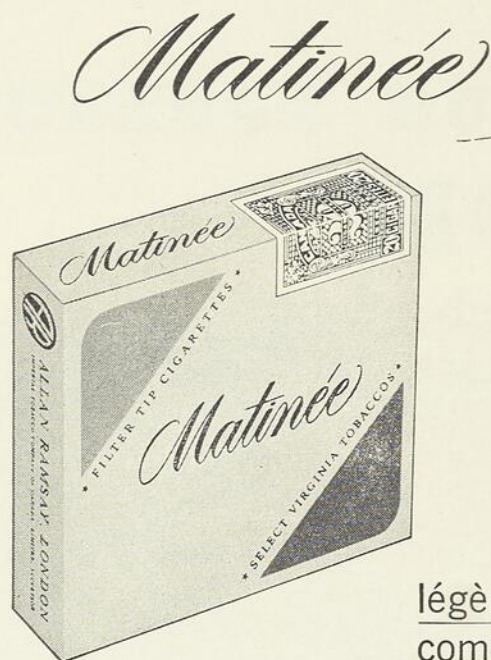
Triamcinolone Lederle

Vous obtiendrez de votre représentant Lederle tous les renseignements nécessaires
— indications, posologie, précautions, contre-indications — ou encore vous pouvez
écrire au directeur médical.



CYANAMID OF CANADA LIMITED, Montréal

*Marque Déposée



légère
comme
pas une



"Ca
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 : 529-9244

CLÉMENT & CLÉMENT, INC.

Clavigraphes et machines à additionner Underwood
VENTE - SERVICE - LOCATION

511 est, boulevard Charest,

(face à la Cie Paquet)

Québec.

GERMAIN CHABOT, A. D. B. A. ARCHITECTE

Domicile :
1290, des Gouverneurs
Téléphone : 527-8256

Bureau :
281, chemin Sainte-Foy
Téléphone : 529-9095

Téléphone : 529-4164

ÉMILIE ROCHETTE & FILS TAPIS - LINOLÉUM - TEXTILES

550 est, rue Saint-Vallier,

Québec.

Téléphone : 527-3568

MEMBRE DU F. T. D.

A.-F. BARDOU JARDINIER-FLEURISTE

1091, chemin Saint-Louis,

Québec.

J.-ELZÉAR DION, président

JULES RICHARD, vice-président

TREMBLAY & DION, Inc. PHOTO-LITHOGRAPHIE

Téléphone : 522-6427

725, côte d'Abraham, 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, 5^e 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, 3^e Avenue,

Québec.

Téléphone : 525-5158

GÉRALD MARTINEAU CLAVIGRAPHES

480, rue Dorchester,

Québec.

HUILE - COMBUSTIBLE - CHARBON

CANADIAN IMPORT COMPANY

83, rue Dalhousie, Québec.

Tél. : 522-1221

CERTIFICATION de la CAUSE DE DÉCÈS

— *Rôle et devoir du médecin traitant*

L'article 141 de la Loi de l'hygiène publique impose au médecin traitant (ou au coroner) de certifier le décès et la cause du décès.

L'article 2 de la Loi des inhumations interdit toute inhumation tant que le certificat requis par l'article 141 n'est pas remis à qui de droit.

L'article 5 de la même Loi des inhumations se lit : « Le cadavre d'aucune personne ne doit être embaumé avant l'obtention du certificat de décès sous la signature du médecin (ou du coroner) et ne peut être inhumé ou incinéré avant l'expiration de 24 heures. »

Il s'ensuit que le médecin, ou le coroner, doit remettre au directeur de funérailles ce certificat, attestant le décès et sa cause, dans le plus court délai possible.

CAUSE DE DÉCÈS

Il arrive que le médecin se demande, lorsque plusieurs états pathologiques se rencontrent chez le même malade, comment déterminer la cause réelle de la mort.

Le modèle international du certificat médical de la cause de décès, établi par l'Organisation mondiale de la santé (le Canada étant membre de l'O.N.U., toutes les provinces ont adopté ce certificat international), exige que soient notés l'état morbide ayant directement provoqué le décès, ses antécédents, la cause initiale et les états morbides qui, tout en ayant contribué au décès, sont sans rapport avec la cause directe et les antécédents. La véritable cause de décès est donc « cause initiale » qui peut se définir :

La maladie, ou le traumatisme, ayant provoqué l'enchaînement des phénomènes morbides qui ont abouti directement à la mort.

LES ENQUÊTES DES CORONERS

Il faut distinguer entre verdict et cause de décès

S'il signe le certificat de décès lui-même, le coroner doit le remettre dès qu'il autorise l'inhumation et il doit indiquer tout de suite la cause de ce décès. VERDICT À SUIVRE n'est pas une cause, c'est un jugement à propos du partage des responsabilités. Il ne faut donc pas inscrire cette expression sur le certificat de décès. La cause du décès est nécessairement connue avant le verdict.



MINISTÈRE DE L'IN

MODÈLE DE CERTIFICAT

Le modèle suivant du certificat international se compose de deux parties : I et II. La partie I est subdivisée en a), b) et c).

CERTIFICAT MÉDICAL CONFIDENTIEL DE DÉCÈS		
22. DATE DU DÉCÈS.....		19.....
(jour)	(nom du mois)	(année)
23. CAUSE DU DÉCÈS		Intervalle approximatif entre le début étiologique et le décès ↓
I Maladie ou état morbide ayant directement provoqué le décès. (Il ne s'agit pas ici du mode de décès, par exemple de défaillance cardiaque syncope, etc., mais de la maladie, de la lésion ou de la complication qui a entraîné la mort.) Causes antécédentes États morbides ayant, éventuellement, conduit à l'état précité, l'état morbide initial étant indiqué en dernier. II Autres états morbides importants ayant contribué au décès, mais sans rapport avec la maladie ou avec l'état morbide qui l'a provoqué.		a)..... provoqué(e) par (ou consécutif(ve) à) b)..... provoqué(e) par (ou consécutif(ve) à) c).....
27. JE CERTIFIE PRÉSENTEMENT que j'ai donné mes soins au défunt depuis le		
..... 19.....		19.....
jusqu'au		
que je l'ai vu vivant pour la dernière fois le		19.....
Signature.....		M.D.
Adresse.....		Date..... 19.....

Il faut noter que ce certificat est présenté de manière à inciter le médecin à décrire le déroulement des événements selon l'ordre chronologique inversé. En d'autres termes, l'état morbide inscrit sur la ligne Ia) doit être dû ou consécutif à l'état morbide qui paraîtrait sur la ligne Ib), et ce dernier consécutif à celui inscrit sur la ligne Ic).

Exemple : I. a) Péritonite..... 2 jours
b) Perforation duodénale.... 4 jours
c) Ulcère duodénal..... 6 mois
II. Cancer de la joue..... 3 mois

La cause initiale du décès, dans ces circonstances, est : ulcère duodénal.

LE GOUVERNEMENT DU QUÉBEC

Honorable Alphonse COUTURIER, M.D.,
ministre

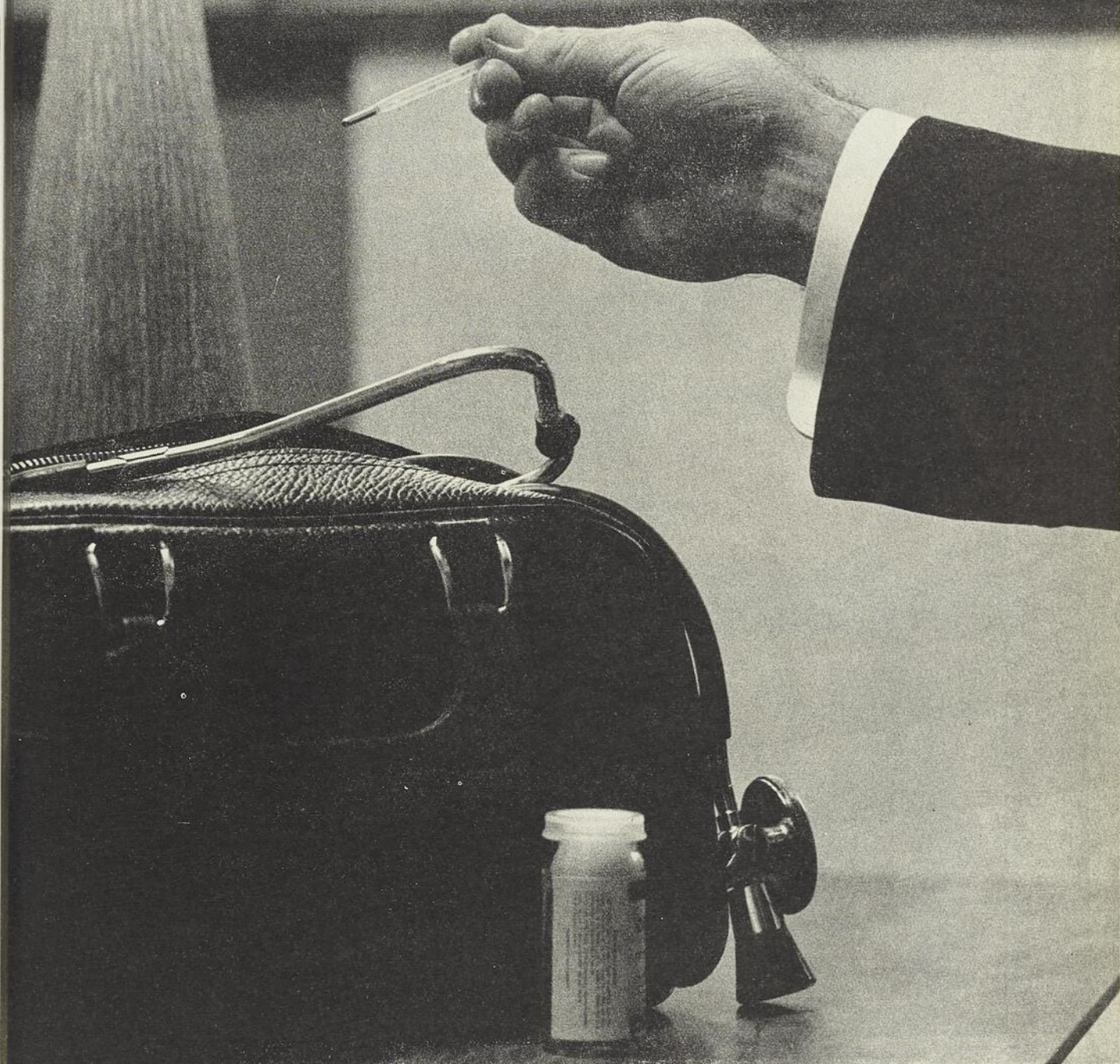
Jacques GÉLINAS, M.D.,
sous-ministre

Paul PARROT, M.D.,
démographe



ce choix sera judicieux à
la galerie du meuble inc.

tel.: LA 7-0832 1, rue COURCELETTE



Motif de la consultation: Coryza et dyspnée depuis
2 jours, Céphalée,
pas de fièvre.

Impression: Rhume de cerveau.

R Comprimés Coricidin avec phosphate de
codéine ($\frac{1}{8}$ de grain) q.4 h. p.r.n.
Malade à suivre.

Une famille de médicaments spécialement
étudiés pour la protection familiale dans
le traitement symptomatique du rhume en
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 ($\frac{1}{8}$ ou $\frac{1}{4}$ gr.) • AVEC PÉNICILLINE
• EN VAPORISATION NASALE ("Nasal Mist") • SIROP
CONTRE LA TOUX • GOUTTES PÉDIATRIQUES •
MÉDILETS PÉDIATRIQUES • CORICIDIN "D"
COMPRIMÉS • CORICIDIN "D" LIQUIDE

Schering

BETAGÈNE

FACTEURS DE LA VITAMINE "B" AVEC ASSOCIATIONS DIVERSES

élixirs : BETAGÈNE

BETAGÈNE FER ET FOIE

BETAGÈNE ET B₁₂

comprimés : BETAGÈNE ET FOIE

BETAGÈNE FER ET FOIE

BETAGÈNE SUPER

injectables : BETAGÈNE (10 cc.)

BETAGÈNE ET B₁₂ (10 cc.)

CANADA DRUG LTÉE LTD., MONTRÉAL

jardins

**PONT
DE QUÉBEC, INC.**

ROGER DUCHARME, GÉRANT
JULIEN DUMAIS, GÉRANT-ADJOINT

SERVICES PAYSAGISTES
3235, chemin Saint-Louis
QUÉBEC 10, tél. : 653-4783

1854 - 109 ANS AU SERVICE DE LA MÉDECINE - 1963

J.-E. LIVERNOIS, Limitée

PHARMACIENS EN GROS

PRODUITS CHIMIQUES ET PHARMACEUTIQUES

INSTRUMENTS ET ACCESSOIRES DE CHIRURGIE - PRODUITS BIOLOGIQUES

ARTICLES DE PHOTOGRAPHIE - CINÉ-CAMERAS

1200, rue Saint-Jean, Québec.

-

Téléphone : 522-5214

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS

A		F	
Ames Company of Can. Ltd.	6	Frosst & Co., Charles E.	10, 11
Arcand, Jean	49		
Arlington-Funk Laboratories, division U. S. Vitamin Corp. of Canada, Ltd.	32	G	
Ascenseurs Alpin, Cie Ltée	61	Galerie du Meuble, Inc.	64
Auberge du Boulevard Laurier, Inc.	58		
Ayerst, McKenna & Harrison, Ltd.	51, 52	H	
		Harris, Ltd., J.-A.	54
B		Herd & Charton, Inc.	23, 25, 27
Banque d'Économie de Québec	61	Hoffman-La Roche, Ltée	45, Couv. IV
Bardou, A.-F.	61	Horner, Frank W., Ltd.	12
Bristol Laboratories Can., Ltd.	37		
British Drug Houses (Can.), Ltd.	14, 37	I	
Brunet, W., & Cie Ltée	49	Imperial Tobacco Sales of Can.	60
C		J	
Canada Drug, Ltd.	66	Jardins Pont de Québec, Inc.	66
Canadian Import Co.	61		
Chabot, Germain	61	K	
Charrier & Dugal, Inc.	47	Komo Construction, Ltée	60
Claire Fontaine, Ltée	60		
Clément & Clément, Inc.	61	L	
Compagnie Ciba, Ltée	48	Laberge, Adélard, Ltée	61
Coronet Drug Company	15	Laboratoires Abbott, Ltée	19, 20
		Laboratoire Demers, Enr., Le	56
D		Laboratoire Jean Olive	55, 57
Dussault, Roger	61	Laboratoires Mead-Johnson	30
		Laboratoire Nadeau, Ltée	17
E		Laiterie Laval, Enr.	17
Eddé, Ltée, J.	13	Lederle Laboratories	26, 28, 59
Entreprise de Peintures, Enr.	61	Livernois, J.-E., Ltée	66

TABLE ALPHABÉTIQUE DES ANNONCEURS (*suite*)

M		R	
Mainguy, Lucien.....	61	Rochette, Émilien, & Fils, Ltée.....	61
Marquis, Pharmacie J.-Antonin.....	61	Rougier, Inc.....	Couv. I et III
Marsan & Cie, J.-M.....	7 (<i>et sur bande d'adressage</i>)		
Martineau, Gérard.....	61	S	
Merck-Sharp & Dohme.....	44, 50	Sandoz Pharmaceuticals, Ltd.....	8, 18
Michel, Inc., Claude.....	7	Schering Corporation, Ltd.....	16, 38, 53, 65
Millet, Roux & Cie Ltée.....	14	Smith, Kline & French.....	24, 29
Ministère de la Santé.....	62, 63	Squibb, E. R. & Sons of Canada, Ltd.....	35
N		T	
Nadeau & Fils, J.-O.....	60	Tremblay & Dion, Inc.....	61
Nestlé (Canada), Ltd.....	22		
O		U	
Organon, Inc.....	40	Upjohn Company of Canada.....	4, 36, 41, 42, 49
P		V	
Parke, Davis & Co. Ltd.....	39	Vichy-France.....	21
Pharmacie Soucy.....	61	Vinant, Limitée.....	46
Photogravure Artistique, Inc., La.....	61		
Poulenc, Ltée.....	Couv. II, 3, 9	W	
		Warner Chilcott Lab. Co. Ltd.....	43
		Welcker & Cie Ltée.....	5, 33
		Wyeth, John & Brother.....	31, 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.



*Prototype
des dérivés
Xanthiques*

Diprophylline

DIHYDROXYPROPYLTHÉOPHYLLINE

ROUGIER Q.C.*

**PLUS ACTIVE QUE L'AMINOPHYLLINE...
SANS SES INCONVÉNIENTS.**

Syndromes respiratoires et cardio-vasculaires

- **ASTHME AIGU OU CHRONIQUE**
- **DYSPNÉES** • **ANGINE**
- **SPASME CORONARIEN**
- **INSUFFISANCE CARDIAQUE ET
CARDIO-RÉNALE**

COMPRIMÉS — AMPOULES — ÉLIXIR
SUPPOSITOIRES (adultes — enfants — bébés)

Association sédative...

DIPROPHYLLINE $\bar{c}$ PHÉNOBARBITAL

Association sédative et spasmolytique...

DIPROPHYLLINE — PHÉNOBARBITAL
— PAPAVERINE

Comprimés — Suppositoires

*Qualité Contrôlée. Fabrication canadienne.

Rougier

2055 rue Favard, Montréal

Plus de 60 ans consacrés à l'avancement des sciences médicales au Canada.



CHARRIER & DUGAL, INC., imprimeurs-lithographes, Québec.



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.

Hoffmann-La Roche Limitée, Montréal

Librium Roche

le successeur des tranquillisants

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-1,4-benzodiazépine 4-oxyde.

©Marque déposée.

